Fátima Sofia Anjos Silva Vaz Fernandes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Medicamentos Biológicos na Doença de Crohn" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação, respetivamente, da Doutora Marília João Rocha, Dr.ª Ana Rita Pereira e da Professora Doutora Maria Eugénia Tavares Pina, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2017

· U C ·

UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Fátima Sofia Anjos Silva Vaz Fernandes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Medicamentos Biológicos na Doença de Crohn" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação, respetivamente, da Doutora Marília João Rocha, Dr.ª Ana Rita Pereira e da Professora Doutora Maria Eugénia Tavares Pina, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2017

UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Fátima Sofia Anjos Silva Vaz Fernandes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012139656, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada "Medicamentos Biológicos na Doença de Crohn" apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 17 de julho de 2017

Fátima Sofia Fernandes

(Fátima Sofia Anjos Silva Vaz Fernandes)

Agradecimentos

Foram várias as pessoas que ao longo deste meu percurso académico me apoiaram e estiveram presentes em todos os momentos. Assim sendo, agradeço:

À minha família, principalmente ao meu Pai, Mãe e Irmão por toda a paciência e apoio que me deram em todas as fases da minha vida, só com eles, sempre ao meu lado foi possível chegar até aqui.

Aos meus colegas e amigos que fizeram este percurso comigo, sem eles era muito mais difícil. Foram sempre um apoio constante. Obrigada Patrícia, Mauro, Rita José, Helena, Tania.

À Professora Doutora Maria Eugénia Tavares Pina pela orientação e por todo o seu apoio.

À Doutora Marília João, à Dra. Rita Crisóstomo, à Dra. Adelaide Abreu e à Dra. Marta Nabais, todas contribuíram para o meu crescimento profissional e pessoal. Ao longo de todo o estágio em farmácia hospitalar foi muito importante o apoio que recebi de toda a equipa que trabalha nos serviços farmacêuticos do CHUC bem como das minhas colegas de estágio.

À equipa da Farmácia Lusitana, Dra. Teresa Natário, Dr. Paulo Marreiros, Dra. Rita Pereira e Dra. Joana Morais, um grande OBRIGADA! Deste estágio levo amigos que vão ficar sempre guardados no meu coração. Obrigada por toda a disponibilidade, apoio, conselhos e sobretudo amizade ao longo destes meses.

Índice

Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária **6**

Lista de Abreviaturas 7

Introdução 8

1 Análise SWOT 9

1.1 Diagrama Análise SWOT 9

1.2 Pontos Fortes (*Strengths*) 10

1.3 Pontos Fracos (*Weaknesses*) 13

1.4 Oportunidades (*Opportunities*) 14

1.5 Ameaças (*Threats*) 15

Conclusão 17

Referências Bibliográficas 18

Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar **19**

Lista de Abreviaturas 20

Introdução 21

1 Farmácia Hospitalar 22

1.1 Atividade Farmacêutica 22

1.2 Serviços Farmacêuticos 22

2 Análise SWOT 23

2.1 Diagrama Análise SWOT 24

2.2 Pontos Fortes (*Strengths*) 25

2.3 Pontos Fracos (*Weaknesses*) 28

2.4 Oportunidades (*Opportunities*) 29

2.5 Ameaças (*Threats*) 30

Conclusão 32

Referências Bibliográficas 33

Anexos 34

Medicamentos Biológicos na Doença de Crohn **36**

Lista de Abreviaturas 37

Resumo 38

Abstract 39

Introdução 40
1 Doença de Crohn 42
2 Terapêutica utilizada 44
2.1 Medicamentos Biológicos utilizados na Doença de Crohn 45
2.1.1 Antagonistas do fator de necrose tumoral alfa – anti-TNF-α 46
2.1.1.1 Infliximab 46
2.1.1.2 Adalimumab 48
2.1.1.3 Certolizumab Pegol 51
2.1.1.4 Comparação estrutural dos agentes anti-TNF-α 52
2.1.2 Antagonistas da Integrina – Anti-integrina 53
2.1.2.1 Natalizumab 53
2.1.2.2 Vedolizumab 54
2.1.2.3 Como atuam os agentes anti-integrina 56
3 Biossimilares 57
4 Medicamentos Biológicos e Biossimilares em Portugal 59
Conclusão 61
Referências Bibliográficas 62

Fátima Sofia Anjos Silva Vaz Fernandes

Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária

Relatório de Estágio realizado no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pela Dra. Ana Rita Pereira e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho de 2017

UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Lista de abreviaturas

ANF - Associação Nacional das Farmácias

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MSRM - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

MNSRM - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

PVP - Preço de Venda ao Público

SNS - Serviço Nacional de Saúde

SWOT - Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças)

Introdução

O farmacêutico encontra-se numa posição privilegiada de proximidade com o doente, sendo que o nosso papel ultrapassa a simples cedência de medicamentos. Muitas vezes representamos o único contacto existente com um profissional de saúde. Por isso, o aconselhamento farmacêutico assume uma importância cada vez maior. Este, tem como componentes gerais a educação para a saúde, a orientação farmacêutica, a dispensa, o acompanhamento do uso racional dos medicamentos e a promoção da saúde pública. O aconselhamento farmacêutico humaniza a relação entre profissionais e utentes. O farmacêutico tem de ter um conjunto ampliado de conhecimentos quer ao nível de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), como de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), para conseguir identificar as necessidades, analisar a situação e tomar decisões.

A importância do serviço prestado pelo farmacêutico comunitário é muitas vezes desvalorizado, tanto pela comunidade farmacêutica como pela população. Mas na realidade o serviço desempenhado pelo farmacêutico comunitário exige uma grande responsabilidade, competência, dinamismo e profissionalismo. A realização deste estágio é essencial para a consciencialização dos futuros farmacêuticos da importância do seu papel na sociedade.

O estágio curricular é o último grande desafio para concluir com sucesso o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) e tem uma enorme relevância na nossa formação enquanto profissionais de saúde. É neste que vamos tentar aplicar o conhecimento apreendido durante cinco anos, adquirir novo conhecimento e formar a nossa identidade profissional. O estágio vai permitir então a transposição dos conhecimentos técnico-científicos para a realidade profissional levando à aquisição de aptidões sociais, humanas e éticas.

O meu estágio curricular em farmácia comunitária foi realizado na Farmácia Lusitana, na Corujeira, Coimbra. Aqui, fui orientada de forma exemplar pela excelente equipa de farmacêuticos existente nesta farmácia: Dra. Teresa Natário, Dr. Paulo Marreiros, Dra. Rita Pereira e Dra. Joana Morais.

Tendo em consideração os critérios definidos nas Normas Orientadoras de Estágio Curricular do MICF, o presente relatório diz respeito às atividades desenvolvidas e conhecimentos adquiridos durante o estágio. Pretende-se que este seja elaborado sob um ponto de vista crítico através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*).

I Análise SWOT

Uma análise SWOT tem duas dimensões: a interna, constituída pelos pontos fortes (*strengths*) e pelos pontos fracos (*weaknesses*), e a externa, que inclui as oportunidades (*opportunities*) e ameaças (*threats*). Concluída a análise, pretende-se que as *Weaknesses* se transformem em *Strengths* e, de forma semelhante, que as *Threats* se tornem *Opportunities*.

O meu objetivo é realizar esta análise tendo como referência a finalidade do estágio que realizei. Primeiramente irei apresentar um diagrama resumo da minha análise. De seguida, desenvolver os pontos referidos em cada um dos grupos.

I.1 Diagrama Análise SWOT

1.2 Pontos Fortes (*Strengths*)

A Farmácia Lusitana localiza-se na Corujeira, uma localidade que pertence à União de freguesias de São Martinho do Bispo e Ribeira de Frades, concelho de Coimbra. Esta fornece aconselhamento farmacêutico e cuidados de saúde não só à população da Corujeira, mas também à população das localidades adjacentes, nomeadamente, Casas Novas, Casais, Ribeira de Frades, Espadaneira, Fala, São Martinho do Bispo e Taveiro. Apesar de, em alguns dos casos, os utentes terem outras farmácias mais próximas dirigem-se à Farmácia Lusitana devido à confiança, profissionalismo e simpatia que encontram em toda a equipa. Para além de ser a única farmácia da localidade, encontra-se próxima de clínicas dentárias e do Centro Cirúrgico de Coimbra. O que confere à farmácia um vasto grupo de utentes, com personalidades e níveis de instrução bastante heterogéneos, aos quais nós, enquanto farmacêuticos, temos de nos conseguir adaptar por forma a compreender e prestar assim o melhor aconselhamento possível. Ao longo do estágio tive então que aprender a lidar com diversas pessoas. Isto contribuiu para o meu crescimento tanto pessoal como profissional. A dimensão humana é essencial na farmácia comunitária e também necessita ser trabalhada.

A boa relação existente com a maioria dos utentes foi um ponto positivo do meu estágio, pois permitiu que eu conseguisse ultrapassar as inseguranças que senti ao início. No final do estágio, e devido a esta farmácia ter muitos utentes fidelizados, já conhecia praticamente todos, sabia o seu nome, os problemas de saúde que tinham, a medicação que tomavam. Isto facilita muito o atendimento e o aconselhamento farmacêutico, pois cria-se uma relação de proximidade muito grande, o que confere maior confiança por parte do utente.

Existe alguma homogeneidade na faixa etária dos utentes da farmácia Lusitana, sendo na sua maioria idosos, polimedicados e a fazer medicação crónica. Neste caso pode dar a sensação que o nosso trabalho enquanto farmacêuticos está facilitado, pois pode pensar-se que como a medicação realizada é conhecida pelo doente não carece de explicações e atenção da nossa parte. Enquanto farmacêuticos devemos promover, acompanhar e vigiar o uso correto dos medicamentos. E como é sabido, os idosos, necessitam muito deste acompanhamento, pois têm a tendência para confundir os medicamentos. Acontece inúmeras vezes, a duplicação da terapêutica por ter em casa um medicamento de marca e um genérico, apesar do princípio ativo ser o mesmo, como o nome e a cartonagem é diferente leva à confusão do utente.

Durante o estágio aconteceu uma situação em que foi detetada na farmácia duplicação da terapêutica. Um utente habitual da farmácia costumava aviar Lorenin® 2.5 mg, cuja a substância ativa é o Lorazepam. Como só existe embalagem de 30 comprimidos de Lorenin®

e o médico começou a prescrever Lorazepam mas embalagem de 60 comprimidos, o utente passou a levar Lorsedal® 2.5 mg. Apesar de ter sido explicado ao utente o porquê desta troca e que se tratava do mesmo medicamento, este enquanto teve em casa uma caixa de Lorenin® que estava a terminar e a nova que tinha ido buscar à farmácia de Lorsedal® começou a tomar os dois comprimidos, ou seja 5 mg de Lorazepam, duplicando assim a terapêutica. Quando nos apercebemos da situação, e na impossibilidade de o utente conseguir perceber o que lhe explicávamos, relativamente à duplicação da terapêutica, foi contactada a filha. Como sabemos, o uso de benzodiazepinas, como o Lorazepam, pode causar dependência que aumenta com doses mais altas e com o uso por períodos mais prolongados. Esta situação ficou resolvida devido à atenção e acompanhamento prestado pelo farmacêutico.

As excelentes infraestruturas da farmácia, devidamente estruturadas e equipadas facilitaram o exercício das diferentes tarefas que tive de realizar, sendo este, sem dúvida, um ponto forte.

De seguida, vou falar do ponto mais forte do meu estágio. O apoio constante por parte da equipa de farmacêuticos, a sua preocupação incansável com a minha aquisição de conhecimentos, o seu apoio ao longo de todo o estágio e a maneira como me permitiram integrar a equipa, foi sem dúvida o que me levou a gostar tanto do estágio que realizei. Durante o estágio senti realização profissional por estar realmente a fazer o que sempre sonhei: ser uma farmacêutica comunitária. Acresce o facto de o conseguir fazer com colegas (que se transformaram em amigos) que tão bem me transmitiram o que é ser um farmacêutico competente. A equipa técnica da farmácia Lusitana é formada apenas por farmacêuticos, Dra. Paula Murta (Proprietária e Diretora Técnica), Dra. Teresa Natário (Farmacêutica Adjunta), Dr. Paulo Marreiros (Farmacêutico Adjunto Substituto), Dra. Rita Pereira (Farmacêutica Adjunta) e Dra. Joana Morais (Farmacêutica).

Sinto que o conhecimento e a confiança que tenho hoje, depois de realizar o estágio, não se compara ao que tinha quando comecei. A aplicação constante de conhecimento nos atendimentos e as dúvidas que ia tendo e foram esclarecidas, aumentaram a minha capacidade de responder às questões colocadas pelos utentes. Para além disto, quando era possível, os farmacêuticos iam-me instruindo em vários assuntos escolhidos por mim ou que eles achassem importantes. Passadas umas semanas do inicio do estágio já me sentia totalmente integrada na equipa e já conseguia desempenhar praticamente todas as funções de forma independente.

Relativamente ao atendimento, grande parte dos medicamentos cedidos, dizem respeito a MSRM. Para este tipo de medicamentos, é obrigatório a apresentação da receita médica. Enquanto farmacêutica devo facultar todas as informações que considero importantes, como

por exemplo, o modo de tomar a medicação. Para além de dizer oralmente devo também escrever para assim diminuir os erros e aumentar a adesão à terapêutica.

Quando existiam dúvidas relacionadas com as receitas médicas, o farmacêutico deve contactar o médico para tentar esclarecer os utentes. Este contacto entre farmacêutico e médico aconteceu por várias vezes durante o meu estágio. Considero bastante positivo este tipo de abertura entre profissionais de saúde.

A possibilidade de assistir a vários aconselhamentos farmacêuticos enriqueceu muito a minha experiência. Muito dos utentes que se dirigem à farmácia Lusitana, fazem-no devido ao grau de confiança que têm nos farmacêuticos que aqui trabalham. Muitas vezes, mesmo podendo dirigir-se a supermercados para adquirir MNSRM ou produtos cosméticos, preferem aconselhar-se na farmácia. O aconselhamento, foi inicialmente, o que mais me assustava no atendimento, mas foi sem dúvida a área onde mais evolui e adquiri conhecimento. Aprendi a ouvir e perceber o que me é dito para depois tentar integrar o conhecimento adquirido e escolher o que é mais indicado para cada caso.

Um dos casos que me apareceu na farmácia e que tive de proceder ao aconselhamento foi o seguinte: uma mãe dirigiu-se à farmácia a pedir aconselhamento para o seu filho que tinha 7 anos e apresentava sintomas recentes de febre, dores de garganta e nariz entupido. Inicialmente recomendei um spray nasal de lavagem à base de água do mar, de forma a facilitar a respiração da criança, pois uma das principais queixas que a mãe fez foi a do menino não conseguir dormir devido ao nariz estar entupido. Foi recomendado também a toma durante 2/3 dias de Brufen® suspensão oral 20 mg/ml. Como nos foi indicado que a criança tinha cerca de 25 kg, indiquei a toma de 9 ml, três a quatro vezes por dia. Avisei que caso os sintomas piorassem ou permanecessem deveria dirigir-se ao médico.

Este é apenas um exemplo dos aconselhamentos que tive que proceder, pois foram muitos mais os que realizei e assisti.

Atualmente, o *software* Sifarma® 2000 é, na maior parte das farmácias, a ferramenta mais utilizada pelo farmacêutico. Por isso, a aprendizagem que realizei e o domínio que neste momento tenho do programa constitui uma grande vantagem para o meu futuro. O Sifarma 2000® foi desenvolvido pela ANF e disponibilizado e assistido pela Glintt. É indispensável e muito útil na organização e gestão da farmácia. Praticamente todas as tarefas realizadas na farmácia dependem da utilização do Sifarma® 2000. Entre estas tarefas temos: a realização e receção de encomendas, gestão de *stocks,* atendimento e aconselhamento farmacêutico.

Apesar de inicialmente ter algumas dificuldades em trabalhar com o *software,* este acabou por ser uma grande ajuda ao longo de todo o estágio, facilitando, agilizando e rentabilizando a execução das minhas tarefas.

Ao longo do estágio também tive a oportunidade de desempenhar atividades de *back-office.* Para o bom funcionamento e sustentabilidade de uma farmácia é essencial a capacidade de organização. O *back-office* inclui tarefas relacionadas com o aprovisionamento e fornecedores, encomendas, devoluções, armazenamento, prazos de validade, revisão do receituário e faturação. A realização destas tarefas é fundamental para ter uma maior perceção da dinâmica da farmácia. É necessário saber os produtos que temos disponíveis e saber como realizar encomendas para conseguir agilizar o atendimento.

Segundo o artigo nº 12 do Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos "o farmacêutico deve manter atualizadas as suas capacidades técnicas e científicas para melhorar e aperfeiçoar constantemente a sua atividade, por forma que possa desempenhar conscientemente as suas obrigações profissionais perante a sociedade." Como tal, os farmacêuticos vão tendo a possibilidade de assistir a várias formações com os mais diversos temas. Durante o estágio aproveitei ao máximo as oportunidades que foram surgindo de assistir a formações, pois senti que a informação que me era transmitida melhorava a minha capacidade de atendimento e aconselhamento.

Por fim, o último ponto forte que vou apresentar é o facto do estágio me permitir ter uma consciencialização prática do papel do farmacêutico comunitário. Ter a consciência que o nosso trabalho, enquanto farmacêuticos, tem impacto na saúde das pessoas é fundamental para a entrada no mundo do trabalho. O farmacêutico comunitário, como já referi anteriormente, é muitas vezes a primeira pessoa a quem a população recorre quando tem algum problema de saúde. De facto, isto é um incentivo a querermos sempre tornarmo-nos profissionais mais competentes e informados.

1.3 Pontos Fracos (*Weaknesses*)

Um dos maiores pontos fracos que denotei logo no início do meu estágio foi a falta de experiência no contacto com os utentes. É necessário desenvolver capacidade de comunicação. Comunicação esta que tem de ser adaptada a cada utente, ou seja, temos de nos moldar às pessoas para que assim, seja mais fácil o atendimento. Inicialmente ficava tão nervosa e tinha tão pouco à-vontade que não conseguia realizar os atendimentos corretamente. Obviamente, que com o tempo, e devido a todas as indicações que me foram dando, desenvolvi apetências de comunicação e ganhei confiança no meu atendimento.

Esta falta de experiência, em parte deve-se, à carência de componente prática ao longo do nosso curso. Deveríamos ter mais estágios obrigatórios que nos colocassem, como acontece no estágio curricular, em contacto com a realidade profissional. Lidar com diferentes realidades é muito importante e faz com que se desenvolvam capacidades e apetências que muitas vezes desconhecemos que temos. Por isso, acho que o contacto com apenas uma realidade e no final do curso é um pouco limitativo para futuros farmacêuticos como nós.

Apesar de a localização da farmácia ter sido considerada por mim um ponto forte, também senti que por vezes limitou a minha aprendizagem. Como disse anteriormente, devido à sua localização a farmácia é mais frequentada por uma população envelhecida. Isto levou a que não tivesse oportunidade de realizar, por exemplo, mais aconselhamentos de produtos cosméticos. Sendo uma área em que não tenho muita apetência, gostaria de a ter desenvolvido durante o estágio.

O facto de ser a única estagiária na farmácia foi inicialmente para mim uma vantagem, pois tinha toda a atenção e disponibilidade da equipa técnica para me ajudar e esclarecer. Com o decorrer do estágio, acho que poderia ter sido interessante ter alguém na mesma situação que eu para partilhar conhecimentos e experiências. Por esta razão, considerei um ponto fraco a inexistência de outros estagiários. Esta falha acabou sempre por ser colmatada pelo contacto que fui mantendo com outros colegas que estavam a realizar o estágio.

1.4 Oportunidades (*Opportunities*)

Ao longo do estágio foram várias as oportunidades que fui tendo. A oportunidade de aprender a desempenhar as funções de farmacêutica foi muito enriquecedora. A integração de forma total na equipa foi, sem dúvida, essencial para a minha aprendizagem e evolução.

Na farmácia Lusitana é possível os utentes fazerem as medições da pressão arterial, glicémia e colesterol total. No estágio foram inúmeras as vezes que tive possibilidade de realizar estas medições. Ao realizá-las, e principalmente quando estas se encontravam fora dos valores normais, tentava sempre perceber se o utente tomava medicação e se a estava a tomar da forma correta. Na verdade, isto acabou por ser uma maneira de relembrar muito dos conhecimentos que tinha adquirido e de os por em prática. Para a medição da glicémica e do colesterol é necessário realizar a punção com uma lanceta para obter uma pequena gota de sangue. Ter a oportunidade de treinar esta técnica foi para mim um ponto muito positivo, pois era algo em que tinha pouca prática.

Tive também a possibilidade de realizar várias preparações extemporâneas, apesar da sua simplicidade, é algo que é necessário praticar e aprender. Como sabemos, são muitos os

medicamentos, como antibióticos, que devido à sua baixa estabilidade são comercializados sob a forma sólida (pós para suspensão). Durante o atendimento o utente é que decide se quer que preparemos ou não o medicamento. Se este decidir que o quer reconstituir em casa devemos instruí-lo de como deve proceder. Outro ponto importante é avisar da nova validade que o medicamento tem depois da reconstituição (por norma entre 7 e 14 dias), aconselhar a agitar bem antes de tomar e informar se deve colocar ou não no frio.

Uma das oportunidades que penso que pode vir a ser uma grande vantagem no meu futuro foi contacto com o Sifarma 2000® e cartão saúda. A maioria das farmácias tem este *software* e conseguir dominá-lo é importantíssimo, sendo esta uma valência muito valorizada quando chega o momento da contratação de um farmacêutico. Relativamente ao cartão saúda, achei muito interessante compreender o seu funcionamento, é uma maneira de tentar com que as pessoas continuem a comprar MNSRM nas farmácias. Este cartão, de uso exclusivo em Farmácias Portuguesas, permite acumular pontos que podem ser trocados por produtos ou por vales de desconto. Desta forma, é mais fácil fidelizar os utentes e aumentar as vendas de determinados produtos. Produtos que muitas vezes se destinam a promover a saúde e o bem-estar, como suplementos e vitaminas. Isto vai alterar também, o modo como os utentes olham para a farmácia, ou seja, deixando de ser apenas um local para aviar medicação.

Por último, tive a oportunidade de aprender tudo sobre a receita eletrónica sem papel que adquiriu caráter obrigatório a 01 de abril de 2016, para todas as entidades do Serviço Nacional de Saúde (SNS). Este ponto também se demonstrou bastante importante porque para a maioria das pessoas, principalmente idosos, foi difícil compreender como funcionam este tipo de receitas. Neste caso, o nosso papel como farmacêuticos é tentar explicar da melhor maneira possível o seu funcionamento e promover o uso racional dos medicamentos, evitando que as pessoas tenham medicação que não necessitam em casa. Este tipo de receitas permite que os utentes optem por ir aviando parcialmente os produtos prescritos, na mesma ou em diferentes farmácias, e em datas distintas, até ao final da validade da receita.

1.5 Ameaças (*Threats*)

Ao longo dos últimos anos tem-se verificado uma enorme queda do preço dos medicamentos, principalmente devido ao aparecimento dos genéricos. Isto põe em causa a sustentabilidade das farmácias. Para além disso, e com a hipótese de se comprar um medicamento com preços bastante reduzidos, os utentes, muitas vezes, acabam por desvalorizar a medicação. Isto porque como é tão barato, no pensamento do utente não faz mal se não tomar.

Cada vez mais o papel do farmacêutico está a perder relevância. Isto acontece devido à possibilidade de comprar MNSRM em locais em que a pessoa que o cede não tem a mínima competência para tirar dúvidas e aconselhar o utente, podendo, assim, tornar-se uma ameaça ao nosso trabalho. Este facto pode passar a ideia que começamos a ser dispensáveis à sociedade. Para alem disto a venda dos MNSRM em parafarmácias e hipermercados é uma grande ameaça à sustentabilidade das farmácias. É muito difícil conseguir concorrer com os PVP (preços de venda ao público) efetuadas por estas grandes superfícies. Os profissionais destes estabelecimentos, como disse anteriormente, tendo uma formação inferior, muitas vezes não conseguem aconselhar da melhor forma, podendo levar a um uso incorreto deste tipo de medicamentos e consequentemente a uma automedicação irresponsável.

Cada vez mais, existem cursos que formam técnicos habilitados a substituir o farmacêutico em quase todas as suas funções, constituindo uma ameaça, pois a concorrência na procura de trabalho torna-se maior. Como estes cursos, por norma, têm mais componente prática e formam técnicos que podem ser contratados a um custo mais reduzido, algumas farmácias dão preferência à sua contratação.

Por último, uma ameaça que tem tendência a aumentar devido à desmotivação existente no setor farmacêutico é a falta de iniciativa do farmacêutico. Nós enquanto profissionais de saúde temos que tentar manter sempre o nosso conhecimento atualizado, desenvolver novas competência e criar iniciativas para nos motivarmos e mantermos ativos. O quotidiano, por vezes, pode levar à falta de interesse, e a falta de interesse leva ao aparecimento de maus profissionais que mancham o bom nome da nossa profissão.

Conclusão

O estágio curricular é o momento em que todos os nossos conhecimentos são postos à prova, é a altura de adquirir novos conhecimentos e de percebermos o contexto real da nossa profissão. Este é fulcral na formação dos alunos do MICF. Aqui deixamos de ser estudantes e passamos a ser verdadeiros farmacêuticos. Sinto que depois do estágio estou preparada para entrar no mercado de trabalho.

Foi uma experiência incrível, na qual para além de aprender e desenvolver competências profissionais, desenvolvi competências humanas, essenciais para o meu futuro não só profissional, mas também pessoal. Penso que consegui com a análise SWOT que realizei resumir e apresentar de forma crítica o estágio por mim realizado! Estágio esse que foi concluído com sucesso, pois em geral, acho que me envolvi em todas as atividades que me foram propostas e adquiri as competências necessárias para ser uma farmacêutica completa.

O sucesso desta minha última etapa enquanto aluna do MICF só foi possível graças ao acolhimento da equipa extraordinária que encontrei na Farmácia Lusitana. Uma equipa apenas constituída por farmacêuticos, que me ensinaram e incentivaram sempre a ser mais e melhor.

Referências Bibliográficas

INFARMED, I.P. – **Resumo das Características do Medicamento** (acedido dia 20 de julho de 2017). Disponível na internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1262&tipo_doc=rcm

INFARMED, I.P. – **Resumo das Características do Medicamento** (acedido dia 20 de julho de 2017). Disponível na internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5205&tipo_doc=rcm

SPMS – **Receita sem papel** (acedido dia 15 de julho de 2017). Disponível na internet: http://spms.min-saude.pt/product/receita-sem-papel/

Ordem dos Farmacêuticos – **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos** (acedido a 15 de janeiro de 2017). Disponível na Internet: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc10740.pdf

Fátima Sofia Anjos Silva Vaz Fernandes

Relatório de Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar

Relatório de Estágio realizado no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pela Doutora Marília João Rocha e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho de 2017

· U C ·

UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Lista de abreviaturas

AO - Assistente Operacional

CFT - Comissão de Farmácia e Terapêutica

CHUC - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

FHNM - Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos

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

LASA - *Look-Alike, Soud-Alike*

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SF - Serviços Farmacêuticos

SGICM - Sistema de Gestão e Integrado do Circuito do Medicamento

SWOT - *Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats* (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças)

TDT - Técnico de Diagnóstico e Terapêutica

Introdução

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) é o culminar de cinco anos de formação e para a maioria de nós constitui o primeiro contacto com o mercado de trabalho. É neste que todo o conhecimento teórico adquirido vai ser posto à prova, sendo um grande desafio a tentativa da sua transposição para a prática. Concomitantemente vamos aprofundar e desenvolver conhecimentos fundamentais para a nossa construção enquanto profissionais aptos a exercer.

A primeira parte do meu estágio foi realizado no Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra (CHUC) mais especificamente nos HUC. Este teve uma duração de dois meses, num total de 270 horas e passei pelos seguintes setores: distribuição, aprovisionamento, farmacocinética e ensaios clínicos.

O presente relatório terá em conta todas as atividades desenvolvidas e observadas durante o estágio e os conhecimentos adquiridos neste. Durante todo este processo fomos orientadas não só pela nossa tutora, Doutora Marília João Rocha, como por diversos farmacêuticos dos setores por onde passámos. Paralelamente às aprendizagens adquiridas nos setores onde estávamos, fomos realizando outros trabalhos, propostos pela nossa tutora, de forma a termos uma maior integração e perceção das funções de um farmacêutico hospitalar e das suas competências. As atividades foram realizadas de acordo com o cronograma de fluxo do estágio que se encontra em anexo [consultar anexo I – Cronograma de fluxo do estágio].

Pretende-se que o relatório seja elaborado do ponto de vista crítico sendo realizada uma análise SWOT referente à aprendizagem decorrente do estágio, integração de conhecimentos e ajuste do MICF às perspetivas profissionais futuras. Em geral, uma análise SWOT contempla duas dimensões: a interna – pontos fortes (*strengths*) e pontos fracos (*weakness*); e externa – oportunidades (*opportunities*) e ameaças (*threats*).

1 Farmácia Hospitalar

1.1 Atividade Farmacêutica

O farmacêutico hospitalar integra uma equipa multidisciplinar, da qual também fazem parte médicos e enfermeiros, como especialista do medicamento, o farmacêutico, vai contribuir para uma aquisição racional e uma boa gestão, preparação rigorosa e segura e distribuição dos medicamentos de forma eficaz.

O farmacêutico hospitalar centra a sua prática no doente, mesmo que muitas vezes não seja valorizado, pois não está fisicamente tão próximo destes como outros profissionais de saúde, este realiza um trabalho direcionado para o doente na tentativa que lhes chegue tudo o que necessitam no momento e tempo certo.

Em cada prescrição hospitalar existe uma efetiva validação por parte dos farmacêuticos, que procedem à revisão das doses e confirmam as indicações terapêuticas, dialogando com médicos e enfermeiros sempre que necessário, com o objetivo de tornar os tratamentos mais seguros e eficazes para o doente.

Assim, o farmacêutico hospitalar assegura a terapêutica medicamentosa aos doentes, mas também a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos integrando as equipas multidisciplinares de cuidados de saúde e promovendo ações de investigação científica e de ensino.

1.2 Serviços Farmacêuticos

A principal função dos Serviços Farmacêuticos (SF) consiste em assegurar cuidados de excelência aos doentes, garantindo o controlo absoluto do circuito do medicamento e promovendo o crescimento técnico mediante a colaboração na investigação e ensino [consultar anexo II - Funções dos Serviços Farmacêutico].

Os SF são então responsáveis pela gestão, seleção, aquisição, armazenamento e distribuição de medicamentos, reagentes, dispositivos médicos, entre outros. A implementação e controlo dos procedimentos estabelecidos no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) e pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) são também da responsabilidade dos SF.

O exercício da profissão farmacêutica está regulamentado pelo D.L 48547 de 27 de agosto de 1968. O Farmacêutico, é o profissional habilitado, com o grau de especialista, responsável pela problemática do medicamento (D.L. 414/91).

A direção técnica dos SF hospitalares deve ser assegurada por um Farmacêutico Hospitalar devidamente credenciado, como especialista em Farmácia Hospitalar pela Ordem

dos Farmacêuticos, que deve coordenar toda a equipa multidisciplinar que inclui Farmacêuticos, Técnicos de Diagnostico e Terapêutica (TDT) e Assistentes Operacionais (AO) e Assistentes administrativos. Entre as Comissões Técnicas em que os SF estão presentes, encontram-se: a Comissão de Controlo de Infeção Hospitalar, Comissão de Ética, Comissão de Farmácia e Terapêutica e Comissão da Qualidade e Segurança do Doente.

No caso dos CHUC, as instalações principais dos SF dos encontram-se no Piso -2 dos HUC e são distribuídas em diversos setores [consultar anexo III – Setores dos serviços farmacêuticos do CHUC]. Os SF estão abertos 24 horas sob 24 horas, para resolverem todas as situações necessárias.

2 Análise SWOT

Como referido anteriormente, uma análise SWOT consiste na identificação de pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*), permitindo assim otimizar a performance de um determinado projeto. Concluída a análise, pretende-se que as *Weaknesses* se transformem em *Strengths* e, de forma semelhante, que as *Threats* se tornem *Opportunities*.

O meu objetivo é realizar esta análise tendo como referência a finalidade do estágio que realizei. Assim sendo, a análise SWOT para além de abordar aspetos aprendizagem decorrente do estágio, integração de conhecimentos e ajuste do MICF às perspetivas profissionais futuras vai também ter em conta os seguintes aspetos: visão global do circuito do medicamento, sua utilização correta e racional a nível Hospitalar; focar a sua atividade no objetivo final - o doente; desenvolver competências de comunicação; aplicação prática dos conhecimentos teóricos no estágio.

Primeiramente irei apresentar um diagrama resumo da minha análise. De seguida, desenvolver os pontos referidos em cada um dos grupos.

2.1 Diagrama Análise SWOT

2.2 Pontos Fortes (*Strengths*)

Ao longo do estágio realizado no CHUC foram vários os pontos fortes existentes, o primeiro que gostaria de referir, foi a aquisição constante de conhecimentos. Ao passar por diversos setores, contactar com inúmeros profissionais de saúde, tanto Farmacêuticos Hospitalares, como TDT, médicos e enfermeiros, consegui enriquecer e aprofundar conhecimentos. Este contacto com diversos profissionais de saúde também é bastante positivo pois envolve-nos no ambiente hospitalar e aumenta as nossas apetências para o nosso futuro, que exige aprender a comunicar corretamente com colegas e outros profissionais.

O apoio constante por toda a equipa existente nos serviços farmacêuticos, em especial pela farmacêutica responsável por nós em cada setor, facilitou tanto a integração como a aprendizagem. Para além da nossa tutora, Doutora Marília, em todos os setores pelos quais passámos existe uma farmacêutica responsável por nos orientar no setor e explicar o trabalho por eles realizados. Igualmente, todos os outros farmacêuticos dos SF se demonstraram sempre disponíveis para nos ajudar em qualquer problema ou explicitar alguma dúvida que tivéssemos. A integração numa equipa de trabalho também é fundamental, pois prepara-nos para o futuro, uma vez que vamos ter de aprender a fazê-lo, também nos ajuda a lidar com diferentes profissionais e principalmente a trabalhar em equipa.

Apesar de ter adquirido diversos conhecimentos que não tinha, também apliquei muitos de forma oportuna, em especial adquiridos nas unidades curriculares de Virologia, Assuntos Regulamentares do Medicamentos, Farmacovigilância e obviamente conhecimentos adquiridos nas unidades curriculares de Farmacologia. Como já referi anteriormente passei por diversos setores e em cada um os conhecimentos que utilizei foram diferentes. No setor da distribuição apliquei mais conhecimentos relacionados com virologia, principalmente na cedência de medicação a doentes com o vírus da imunodeficiência humana ou hepatites, no setor do aprovisionamento, tive a oportunidade de aplicar conhecimentos adquiridos em assuntos regulamentares do medicamento, relacionados com autorizações de utilização excecionais e autorização de introdução no mercado, já no setor dos ensaios clínicos utilizei conhecimentos adquiridos na unidade curricular de farmacovigilância, em que foi lecionada a legislação dos ensaios clínicos (lei nº 21/2014, de 16 de abril). Os conhecimentos adquiridos nas unidades curriculares de farmacologia foram sendo aplicados transversalmente em todos os setores.

O sistema informático utilizado no HUC, é o Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM), que é uma ferramenta de gestão e que permite a comunicação entre os profissionais de saúde existentes dentro do hospital, mais concretamente entre

enfermeiros, farmacêuticos e médicos. É possibilitado pelo sistema que os diversos serviços do hospital possam realizar os pedidos de medicamentos urgentes ou reposição de stock. Este sistema permite ainda a visualização da prescrição médica e a sua consequente validação farmacêutica, e só depois a cedência da terapêutica administrada a cada doente internado. Cada farmacêutico, do setor da distribuição, é responsável por determinados serviços, sendo também responsáveis pela validação das prescrições desses serviços, apesar de todos poderem validar qualquer prescrição mesmo que não seja um "dos seus serviços". Esta validação por parte do farmacêutico é essencial pois permite a deteção de erros de prescrição e interações, no final o que se pretenda é que seja administrado ao doente a medicação certa no tempo certo. Também é possível através do sistema que os farmacêuticos tenham acesso a informação como diagnósticos, alergias, peso e altura, análises clínicas, sinais vitais e o histórico de internamento.

Como podemos constatar a existência deste sistema informático, que tem diversas funcionalidades é essencial, pois vai facilitar uma parte do trabalho que um farmacêutico hospitalar tem para efetuar. Devemos sempre tentar criar ferramentas informáticas por forma a sistematizar o trabalho.

A organização dos SF em vários setores é um ponto muito forte deste serviço, pois vamos ter farmacêuticos especializados em funções distintas. Apesar de qualquer um saber realizar as funções de qualquer setor com esta organização garantimos que as funções vão ser realizadas de forma mais profissional e com um menor número de erros. No conjunto o que se pretende é um serviço de excelência ao dispor e que trabalha para o doente.

Um outro ponto muito forte deste estágio é o contacto constante com novas situações e contextos, isto constrói-nos como futuros profissionais, ajuda-nos e ensina-nos a resolver e a lidar diversos problemas para além de que torna a aquisição de apetências uma constante. Sinto que isto pode ser devido ao facto dos HUC se tratar de um hospital central em que existem sempre situações novas para resolver e responder com a máxima urgência, o que leva a que o farmacêutico hospitalar tenha a necessidade de investir constantemente na aprendizagem e que possua competências e métodos de pesquisa para obter informação de forma rápida e o mais atual e correta possível.

Um ponto que me surpreendeu bastante, pois pensava que na prática não acontecia tanto como acabei por experienciar, é a constante comunicação entre médicos, enfermeiros e farmacêuticos. Sempre que existe uma dúvida de qualquer um dos lados não senti qualquer problema em procurar o profissional de saúde mais indicado para a resolver. Claro que, a

comunicação entre profissionais de saúde ainda pode e deve ser melhorada e a confiança entre estes deve ser construída diariamente, mas acho que estamos num bom caminho.

A realização de múltiplos trabalhos, tanto propostos pela nossa tutora Doutora Marília, como por outros farmacêuticos do serviço, levaram ao desenvolvimento de diversas competências, tanto de procura de informação, como de perceção de como funciona o SGICM mas também de gestão de tempo e melhoria do desempenho e capacidade de apresentação perante um público, pois alguns dos trabalhos foram apresentados para os nossos colegas de estágio.

Inicialmente, foi logo proposto a apresentação dos setores por onde íamos passar no primeiro mês, pois não temos a oportunidade de passar pelos setores todos e é uma forma de pelo menos os ficarmos a conhecer. No meu caso, como no primeiro mês estive no setor da distribuição foi este que fui apresentar aos restantes estagiários. Também fui realizando atividades que devem ser efetuadas enquanto estamos nos setores por onde passamos e que devem ser registadas no caderno do estagiário do CHUC que nos foi disponibilizado pela tutora. Por fim, foi proposto a realização de um caso clínico, isto foi muito vantajoso, pois para além de aprendermos a trabalhar com o sistema informático, uma vez que tínhamos de procurar as informações necessárias para o resolver, conseguimos ter uma maior perceção da complexidade da medicação que é prescrita ao doente internado, e tentar avaliar quando os benefícios da utilização de certa medicação ultrapassa os riscos que esta pode ter. Para além disto apresentei um trabalho sobre a gestão da terapêutica medicamentosa do doente internado, realizei com uma colega, a Ana Gomes, uma tabela sobre bolsas de nutrição parentérica e contribuí com a ajuda de uma colega, Cristina Arranhado, para a recolha de dados de um trabalho sobre a monitorização do tacrolímus em transplantação hepática. Todos estes trabalhos contribuíram para a consciencialização do papel e impacto do trabalho do farmacêutico hospitalar.

Por último, vou fazer referencia a um ponto que achei importantíssimo, pois acho que era uma das finalidades deste estágio, fiquei com uma visão geral de todo o funcionamento do hospital, em particular do circuito do medicamento e de como decorre a sua utilização em meio hospitalar. Penso que conseguir perceber todas a tarefas que são necessárias realizar até se chegar ao momento em que o medicamento é administrado ao doente. Este é realmente um ponto forte, pois estamos perante um circuito tão complexo que podíamos ficar demasiado formatados para prestar atenção a uma só etapa deste.

2.3 Pontos Fracos (*Weaknesses*)

Assim como temos muitos pontos fortes, também vamos ter pontos fracos. O primeiro que vou referir são as fracas infraestruturas dos SF, para a dimensão do serviço, principalmente agora que estamos perante um centro hospitalar, temos um serviço com uma dimensão pequena para a quantidade de pessoas que lá trabalha.

O tempo de estágio é demasiado curto para a quantidade de setores existentes, para a complexidade do trabalho desenvolvidos em algum destes e para a dimensão dos SF, não fisicamente, mas em termos de trabalho desenvolvido. Por esta razão, nós só conseguimos realizar estágio em dois ou três setores, o que nos impossibilita de visualizar as todas as atividades desenvolvidas, isto não é positivo, mas é a melhor solução para ter um estágio percetível para o tempo que temos. Para além do tempo de estágio o tempo que por vezes os farmacêuticos que nos estão a acompanhar têm não é suficiente, pois têm muito trabalho, apesar disto sempre se esforçaram imenso para me explicar tudo e me ajudar mesmo que para isso tivessem de atrasar o seu trabalho.

Ao longo de todo o estágio senti que estava pouco preparada para algumas situações, principalmente senti falta de conhecimento sobre alguns medicamentos mais utilizados em meio hospitalar. Apesar de o nosso curso ter uma unidade curricular de Farmácia Hospitalar acho que nesta se dá pouco enfase a fármacos, visto que o programa também não pode abordar todas a matérias. Acho que se deveria apostar mais neste assunto para os futuros farmacêuticos conseguirem desempenhar mais facilmente funções hospitalares. Penso que também deveria existir mais prática, ou estágios obrigatórios ou talvez mais casos práticos, associada à farmácia hospitalar ao longo do curso. Também devido a esta falha na componente prática inicialmente senti falta de experiência no contacto com o doente e com outros profissionais de saúde, falha que foi sendo colmatada com o tempo.

Outro ponto negativo é a falta de controlo dos stocks de medicamentos que se encontram nas enfermarias, observei ao longo do estágio que os stocks das enfermarias nem sempre são controlados da melhor forma, observando-se algumas vezes medicação fora do prazo de validade e até medicação que não se encontra referenciada na lista de stock pré-definido. Isto não é apenas da responsabilidade do farmacêutico, mas também da equipa de enfermagem.

O último ponto fraco que gostaria de referir é o facto do farmacêutico acaba por ter pouco contacto com doente, apesar de todo o trabalho desenvolvido ser a pensar neste. É necessário tentar investir e promover o contacto com o doente. Muitas vezes o farmacêutico hospitalar acaba por não ter tempo para realizar estas funções, mas este é um ponto

fundamental que tem de ser desenvolvido pouco a pouco. Se formos adicionando funções extra gradualmente é mais fácil que estas sejam aceites e é mais provável que sejam efetuadas com sucesso. Nós, farmacêuticos, também somos fundamentais para que o internamento do doente acabe da melhor maneira e para que este recupere com sucesso.

2.4 Oportunidades (*Opportunities*)

Este estágio proporcionou-me inúmeras oportunidades. Muitas delas já foram referidas nos pontos positivos, pois as oportunidades e os pontos positivos estão ligados.

Primeiramente tive a oportunidade de perceber o que é realmente o trabalho de um farmacêutico hospitalar. Acompanhar durante estes dois meses o serviço de um farmacêutico hospitalar mostra a realidade prática das funções que este desempenha.

Na primeira semana acompanhei uma inspeção que estava a ser realizada aos SF pelo Infarmed. Foi uma experiencia única em que consegui acompanhar de perto a inspeção e perceber que aspetos é que estavam errados e as sugestões feitas. Desta experiência depreendi que a inspeção não deve ser vista como algo negativo, pois são feitas sugestões positivas que levam à melhoria constante do serviço.

Realizei cedência de medicamentos para tratamento ambulatorial e assisti ao aconselhamento efetuado aquando desta. O que permitiu não só a aumentar conhecimento sobre determinados medicamentos que estão indicados em certas doenças, mas também de como se deve falar com o doente.

Tive ainda a possibilidade de acompanhar uma visita médica realizada no serviço de transplantação renal que permitiu que observasse a interação médico, farmacêutico, enfermeiro e ficasse a conhecer a medicação utilizada neste período.

Ajudei a organizar e conferir validades de stocks da enfermaria da Cirurgia Cardiotorácica, o que foi bastante positivo, até para verificar que os medicamentos de alerta máximo estavam indicados a outra cor e estava a ser utilizada a designação LASA. O papel do farmacêutico começa exatamente por garantir que os medicamentos estão bem sinalizados por forma a evitar ao máximo erros.

Contribuí também para a recolha de dados para um trabalho sobre a monitorização do tacrolímus em transplantação hepática, o que me permitiu alargar o conhecimento sobre o fármaco e contactar com a equipa médica responsável pelos transplantes hepáticos.

Conheci várias legislações em vigor e normas de interesse hospitalar, entre elas a norma nº 014/2015, relativamente a medicamentos de alerta máximo, a norma nº 020/2014 atualizada

a 14/12/2015 sobre a designação LASA, a norma 010/2014 relativa a agentes biológicos, norma 008/2011 relativa à organização do material de emergência nos serviços e unidades de Saúde.

Para além de todas as oportunidades já referidas, percebi como ocorre distribuição de psicotrópicos e de hemoderivados, percebi como ocorre a aquisição de medicamentos e como é gerido o stock dos CHUC.

Todas estas oportunidades contribuíram para o enriquecimento do meu estágio e para múltiplas aprendizagens.

2.5 Ameaças (*Threats*)

Falta apenas analisar as ameaças, sendo este um ponto essencial para criarmos novas oportunidades. É necessário detetá-las para tentarmos gerar as oportunidades.

Muitas vezes o papel do farmacêutico é assumido por outros profissionais de saúde como enfermeiros, este é um ponto em que é essencial intervir. O farmacêutico deve tentar gradualmente assumir a totalidade das suas funções, e estas começam por conferir e ter as gavetas bem identificadas nas enfermarias. Com estas pequenas funções o farmacêutico vai ganhando progressivamente lugar no serviço pelo qual é responsável e vai existindo uma maior proximidade com os profissionais de saúde.

A utilização errada dos medicamentos existentes em stock nas enfermarias também constitui uma ameaça pois neste campo o farmacêutico ainda não pode intervir a não ser através do que já foi referido anteriormente (a conferência do stock e identificação correta das gavetas).

O farmacêutico pode correr o risco de ser visto como um elemento com pouca relevância entre os doentes e profissionais de saúde, uma vez que muitos dos trabalhos que desempenha a pensar no doente não são prontamente observados. Temos como exemplo a conferência das prescrições e a gestão do stock dos medicamentos. Funções importantíssimas, mas que não têm notoriedade. Para contrair isto, o farmacêutico hospitalar deve ser um profissional com iniciativa juntos dos médicos, enfermeiros, TDT e até mesmo dos doentes.

Um dos medos que o farmacêutico hospitalar tem quando começa a desempenhar funções mais próximas dos serviços pelos quais é responsável é deixar de ter tempo para realizar as funções que já tinha. Isto pode abrir espaço para que os TDT possam vir a executar estas funções.

O farmacêutico hospitalar é um profissional que não tem apenas uma função, mas por vezes não se dá valor pois não existe qualquer registo do trabalho efetuado. Hoje em dia com a facilidade informática e de programas existentes, o farmacêutico devia organizar-se de forma

a registar as funções que vai desempenhando. Para além de ser benéfico para o farmacêutico ter uma base de dados também é positivo para justificar se é necessário mais farmacêuticos no serviço.

Conclusão

Ao longo de todo o estágio, tentei sempre participar da forma mais ativa possível nas atividades propostas, de modo a conseguir adquirir conhecimentos, tanto sob o ponto de vista clínico, como da relação com outros profissionais de saúde e com o doente.

O estágio desde o início que me surpreendeu pela positiva, gostei imenso da experiência de ser farmacêutica hospitalar. A sua realização acabou por me abrir novos caminhos e possibilidades, uma vez que sempre pensei que não iria gostar de trabalhar a nível hospitalar, ideia que foi destronada.

Mais do que aprender, foi o contacto com a realidade profissional do farmacêutico hospitalar e da sua importância no ambiente hospitalar que me marcou e que levarei para o meu futuro profissional.

Referências Bibliográficas

INFARMED, I.P. – **Autorização de comercialização (AUE, AUE de lote e SAR)** (acedido a 9 de fevereiro de 2017). Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/autorizacao_de_utilizacao_especial

INFARMED, I.P. – **Procedimentos de autorização de introdução no mercado (AIM)** (acedido a 9 de fevereiro de 2017). Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/procedimentos_de_aim

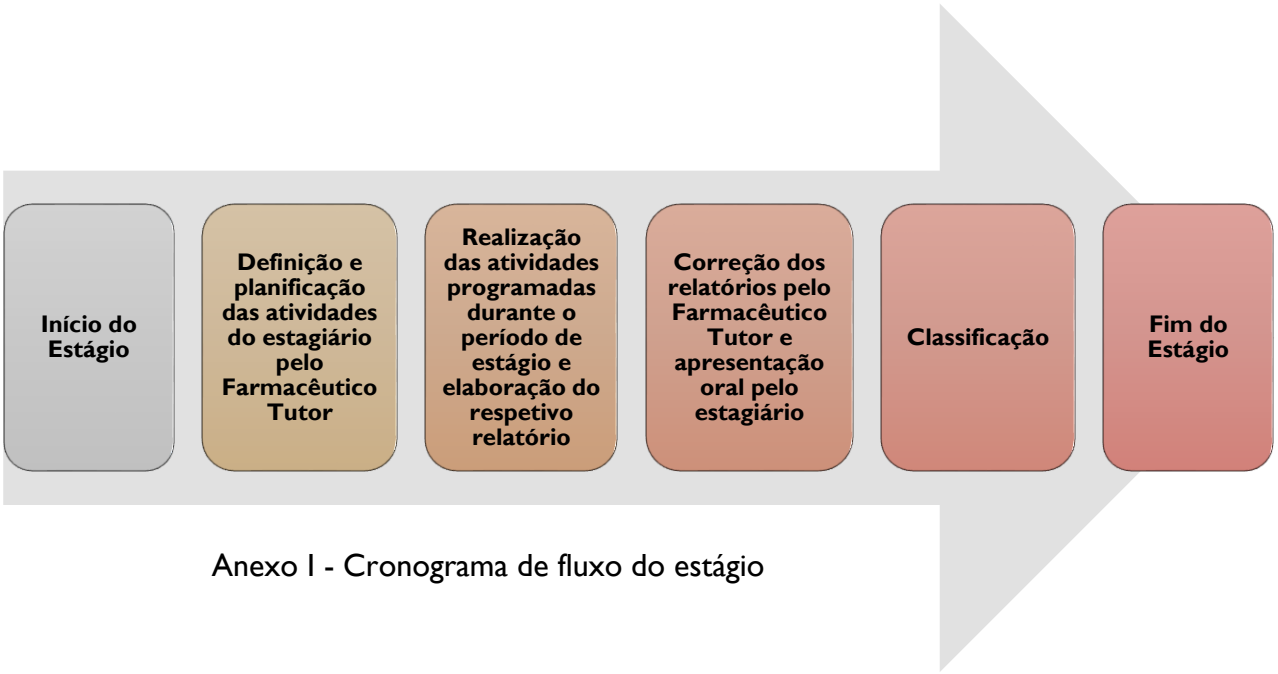
INFARMED, I.P. – **Farmacovigilância dos Ensaios Clínicos** (acedido a 10 de fevereiro de 2017). Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/farmacovigilancia-dos-ensaios-clinicos

INFARMED, I.P. - Gabinete Jurídico e Contencioso. (2014). *Legislação Farmacêutica Compilada*. Lisboa. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/036-B1_Lei_21_2014_1alt.pdf

CHUC – **Serviços Farmacêuticos** (acedido a 5 de março de 2017). Disponível na Internet: http://www.chuc.min-saude.pt/paginas/centro-hospitalar/estrutura-organizacional/suporte-aiexcl-prestaasectapoundo-de-cuidados/servicos-farmaceuticos.php

Sanchez, Deborah; Feyerharm , Jeff; Krick , James; Nisson, Sonja (2014). Charging for Inpatient Medication Therapy Management. *Pharmacy Purchasing & Products.* Vol. 11, Nº 7, págs 30-34.

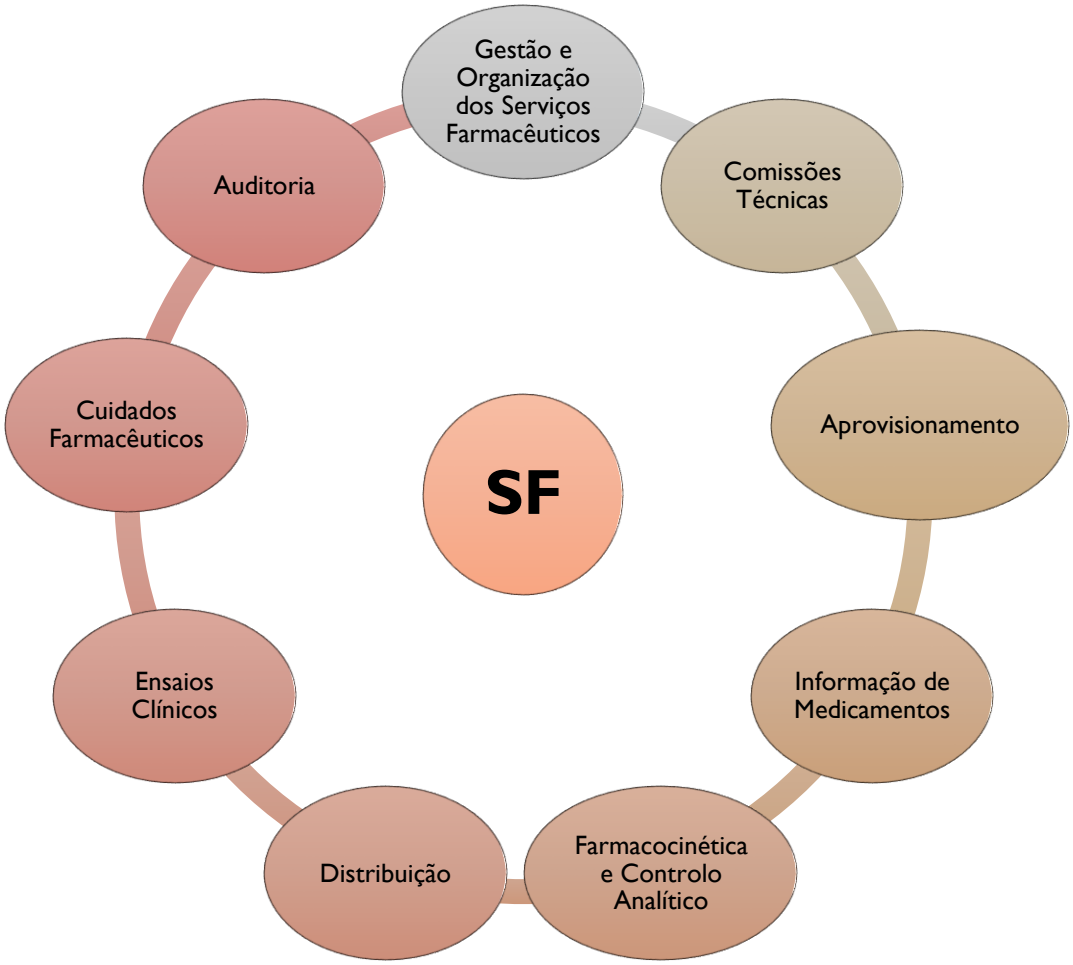
Anexos



Anexo I - Cronograma de fluxo do estágio

Funções dos Serviços Farmacêuticos
Organizar os processos de trabalho e gerir os recursos humanos de forma a prosseguir os objetivos definidos na prestação de cuidados farmacêuticos
Gerir o medicamento, nas vertentes da utilização clínica e da gestão económica, integrando procedimentos inerentes à seleção, produção, distribuição e monitorização, de forma a garantir a segurança, eficácia e eficiência da sua utilização
Garantir o cumprimento do plano terapêutico, no que respeita às necessidades em medicamentos, a todos os doentes do hospital, em regime de internamento e de ambulatório, neste caso, sempre que a legislação o determinar
Promover os programas de formação contínua da sua equipa de trabalho, assim como os projetos e programas na área da qualidade, orientados para a certificação dos diferentes setores dos serviços farmacêuticos
Colaborar nas atividades de investigação e ensino, no âmbito da sua área específica

Anexo II – Funções dos Serviços Farmacêutico



Anexo III – Setores dos serviços farmacêuticos do CHUC

Fátima Sofia Anjos Silva Vaz Fernandes

Medicamentos Biológicos na Doença de Crohn

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria Eugénia Tavares Pina e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2017

UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Lista de abreviaturas

ACCENT - *A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long-term Treatment Regimen*

ANTI-INTEGRINA - Antagonistas da Integrina

ANTI-TNF-α - Antagonistas do Fator de Necrose Tumoral Alfa

BAX - *BCL2-associated X protein*

BCL-2 - *B-cell lymphoma 2*

$CARD_{15}$ - *Caspase Recruitment Domain Containing Protein 15*

CDAI - Índice de Atividade da Doença de Crohn

CHARM - *Crohn's Trial of the Fully Human Antibody Adalimumab for Remission Maintenance*

CLASSIC - *Clinical Assessment of Adalimumab Safety and Efficacy Studied as Induction Therapy in Crohn's Disease*

DC - Doença de Crohn

DII - Doença Inflamatória Intestinal

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

EMA - *European Medicines Agency*

ENACT-1 - *Efficacy of Natalizumab as Active Crohn's Therapy*

ENACT-2 - *Evaluation of Natalizumab As Continuous Therapy*

Fab - *Fragment antigen-binding*

Fc - *Fragment crystallizable*

FDA - *Food and Drug Administration*

GAIN - *Gauging Adalimumab Efficacy in Infliximab Nonresponders*

IBD_1 - *Inflammatory Bowel Disease Protein 1*

IFN-γ - Interferão Gama

IgG1- Imunoglobulina G1

IL - Interleucina

JC - John Cunningham

NF-kB - Fator Nuclear kappa B

NOD_2 - *Nucleotide-binding Oligomerization Domain Containing Protein 2*

PML - Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva

PRECISE - *PEGylated Antibody Fragment Evaluation in Crohn's Disease: Safety and Efficacy*

Th1 - T *helper* 1

TLR - Recetores *toll-like*

TNF-α - Fator de Necrose Tumoral Alfa

Resumo

Hoje em dia, cada vez mais, estamos perante uma mudança de paradigma em relação à maneira como lidamos com a doença. Em vez de tratamentos que apenas têm como objetivo melhorar os sintomas de determinada doença, o que se pretende com a era biotecnológica é a cura efetiva. Para tal é necessário compreender os mecanismos e a origem genética da doença.

Com esta mudança de paradigma surgiram os medicamentos biológicos, que têm vindo a demonstrar as suas valências e vantagens em inúmeras patologias, entre elas a doença de Crohn. Apesar de inicialmente se ter duvidado da sua segurança e eficácia, a qualidade de vida de vários doentes com doença de Crohn tem vindo a melhorar graças à utilização desta classe de medicamentos.

A doença de Crohn não tem cura e o seu desenvolvimento depende de múltiplos fatores: um sistema imunológico disfuncional, um indivíduo geneticamente suscetível e uma resposta inflamatória exagerada a antigénios comuns e bactérias entéricas. Assim sendo, os medicamentos biológicos desenvolvidos para esta doença vão tentar diminuir a inflamação constante existente no intestino. Existem três agentes antagonistas do fator de necrose tumoral (infliximab, adalimumab e certolizumab pegol) e dois antagonistas da integrina (natalizumab e vedolizimab). Destes os que têm vindo a ser utilizados com mais sucesso são o infliximab e adalimumab.

O aparecimento de biossimilares, ou seja, alternativas mais baratas para estes medicamentos biológicos originais, permitiu um maior acesso a este tipo de terapêutica que tem como principal desvantagem o seu custo elevado. Ainda são necessários ajustes na maneira como é realizada a extrapolação de indicações dos medicamentos biológicos originais para os biossimilares para assim, existir um maior grau de confiança por parte dos profissionais de saúde.

Com este trabalho, pretendo descrever os medicamentos biológicos existentes para o tratamento da doença de Crohn e evidenciar a importância da sua utilização, pois estes representam uma alternativa válida e benéfica à terapêutica convencional.

Palavras-chave: doença de Crohn, medicamentos biológicos, anti-TNF-α, anti-integrina, biossimilares

Abstract

Nowadays our society is facing more and more, a paradigm shift in the way we deal with the disease. Instead of treatments that only aim to improve the symptoms of a certain disease, what is intended is the effective cure era by biotechnology. This requires understanding the mechanisms and genetic origin of the disease.

The biological medicines appeared with this change, which have been demonstrating their valences and advantages in many pathologies, like Crohn's Disease. It is safe despite of some initial doubts from the consumer community. The quality of life of many patients with Crohn's disease has been improving thanks to the use of this class of medicines.

Crohn's disease has no cure and your development depends on multiple factors: a dysfunctional immune system, a genetically susceptible individual, and an extravagant inflammatory response to common antigens and enteric bacteria. The biological medicines developed to fight this disease will try to reduce the constant inflammation in the intestine. There are three tumor necrosis factor antagonist agents (infliximab, adalimumab and certolizumab pegol) and two integrin antagonists (natalizumab and vedolizimab). The most successful ones are infliximab and adalimumab.

Biosimilars are cheaper alternatives for these original biological medicines and have allowing a greater access to this type of therapy - that has as main disadvantage the cost. There are still adjustments needed in the way the extrapolation of indications of the original biological medicines to the biosimilar drugs are carried out. For this reason, there is a lesser degree of confidence on the part of health professionals.

With this work, I intend to describe the existing biological drugs for the treatment of Crohn's disease and highlight the importance of your usage, as they represent a valid and beneficial alternative to conventional therapy.

Key words: Crohn's disease, biological medicines, anti-TNF-α, anti- integrin, biosimilar

Introdução

Atualmente, os medicamentos biológicos demonstram uma importância crescente no tratamento de várias doenças. A sua utilização apresenta benefícios tanto na qualidade de vida dos doentes, como na recuperação funcional e prevenção do dano crónico causado por estas (Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, 2015).

Estamos perante uma mudança de paradigma no que respeita ao modo como se procura tratamento para determinada doença. A medicina biotecnológica ao contrário da medicina tradicional, onde se faz o diagnóstico de determinada doença e só depois se procura a sua origem, começa com a deteção de uma variação genética e procura terapias que a manipulem. Isto leva à produção de medicamentos biológicos que atuam de forma mais precisa e seletiva do que os medicamentos convencionais (Morrow & Felcone, 2004).

Os produtos biológicos diferem de várias formas dos fármacos quimicamente derivados, o que afeta o custo, a produção, a administração e a eficácia clínica dos mesmos (Zheng, Shih, & Chen, 2017). Por vezes, podem existir alguns constrangimentos na prescrição dos medicamentos biológicos que se prendem, por um lado, com a necessidade de demonstrar os aspetos benéficos para um doente específico e, por outro, com a disponibilidade do fármaco, devido às restrições financeiras das farmácias hospitalares (Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, 2015).

O "medicamento biológico" tem uma origem biotecnológica e surge a partir de proteínas derivadas de ácido desoxirribonucleico (DNA) e de processos de hibridização, os quais requerem organismos vivos (células de plantas ou animais modificadas) como parte fundamental do processo de produção, sendo também denominados como medicamentos biotecnológicos (Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, 2016). As células recebem um gene (um fragmento de DNA) que vai conduzir à formação de uma proteína específica. As células que se revelam com maior capacidade na produção da proteína são identificadas e cultivadas numa escala industrial - essas células especiais são chamadas de "linha celular" e são exclusivas para cada fabricante. Este é um processo extremamente complexo, e pequenas alterações podem levar a grandes mudanças no produto final (Crohn's and Colitis UK Forum, 2015; Wolf, 2016).

Segundo a Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, *"O conceito de "medicamento biossimilar" foi introduzido na legislação europeia em 2005 e é definido como aquele produzido por um novo fabricante que demonstra a sua semelhança farmacocinética e farmacodinâmica com um medicamento biológico conhecido e já aprovado, a que se chama "medicamento biológico de referência"* (Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, 2016).

Para a sua aprovação, deve demonstrar segurança e eficácia semelhantes ao medicamento biológico de referência nas doenças para as quais têm indicação primária, podendo ser extrapoladas indicações para doenças com mecanismos de ação semelhantes onde é expectável que o medicamento biossimilar e o biológico de referência tenham o mesmo perfil de eficácia e segurança (Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, 2016).

Os agentes biológicos têm sido utilizados, maioritariamente, nas doenças reumáticas, na psoríase e doenças inflamatórias intestinais, como a colite ulcerosa e doença de Crohn. No caso específico dos doentes com doença inflamatória intestinal moderada a severa tem sido observado uma melhoria clínica (sinais e sintomas), dos parâmetros analíticos (marcadores inflamatórios) e da cicatrização da mucosa, com resolução a curto prazo e manutenção da remissão a longo prazo, tornando possível a alteração do curso natural da doença (Randall et al., 2015).

Ao longo desta monografia pretendo descrever e evidenciar a importância dos medicamentos biológicos e biossimilares existentes para o tratamento da doença de Crohn. Assim sendo, irei inicialmente abordar os aspetos mais importantes da doença de Crohn para ser mais fácil de compreender a importância da utilização dos medicamentos biológicos.

1 Doença de Crohn

O revestimento celular interno do intestino funciona como uma barreira para proteger o hospedeiro de agentes patogénicos prejudiciais e também como um lugar onde ocorrem interações com microrganismos entéricos. Essas interações são moduladas pelo sistema imunológico intestinal e contribuem para a homeostasia imune; quando é interrompida podem ocorrer inflamações intestinais idiopáticas como a doença inflamatória intestinal (DII). A DII é uma doença imunológica multifatorial caracterizada por inflamação recidivante crónica do intestino e é classificada em duas doenças diferentes: doença de Crohn (DC) e colite ulcerosa (Kim & Cheon, 2017).

A incidência da DC mostrou ser mais alta na América do Norte, Europa e Reino Unido. Normalmente a idade de início é entre os 15 e os 30 anos, havendo um pequeno grupo com início da doença tardio, entre os 60 e 80 anos de idade. Existe uma predominância ligeiramente maior entre os doentes do sexo feminino, embora isso possa variar de acordo com a população (Randall et al., 2015).

A DC é uma inflamação do trato gastrointestinal crónica, sistémica e imunomediada; originalmente, em 1932, foi descrita como inflamação granulomatosa, não cicatrizante, com início abrupto na válvula ileocecal e envolvendo apenas o íleo distal, tendo evoluído de forma a pertencer a um grupo de doenças heterogéneas classificadas pela localização (íleo terminal, cólon, íleo-cólon e trato gastrointestinal superior), extensão (da boca ao ânus), comportamento e manifestações sistémicas extraintestinais (DeFilippis et al., 2016).

As manifestações extraintestinais da DC envolvem a pele, os olhos, os nervos, os rins, os pulmões, o fígado e o trato biliar. Estas incluem: psoríase, pioderma gangrenoso, eritema nodoso, uveíte, hepatite autoimune e colangite esclerosante primária. As manifestações extraintestinais mais comuns da DC são doenças articulares, como a artrite inflamatória e a espondilite anquilosante (DeFilippis et al., 2016).

O decurso natural da doença é marcado por episódios de sintomas clínicos incrementados e intercalados por períodos de quiescência (Pagnini, Arseneau, & Cominelli, 2015). Os sintomas clínicos manifestam-se com aumento da frequência de movimentos intestinais, diarreia, dor abdominal ou cãibra, sangramento, perda de peso e febres. Cronicamente, podem desenvolver-se deficiências nutricionais devido à má absorção no intestino delgado (Randall et al., 2015).

A característica principal da DC é a inflamação transmural, ou seja, o envolvimento de todas as camadas da parede intestinal, desde a mucosa até à serosa, o que pode levar ao aparecimento de fissuras, abcessos ou fístulas ao longo de todo o trato gastrointestinal. Áreas

dispersas de inflamação são observadas primariamente dentro da lâmina própria (tecido conjuntivo subjacente ao epitélio) e são compostas por populações elevadas de linfócitos e células plasmáticas (Randall et al., 2015).

A etiologia da DC ainda não está completamente compreendida. O consenso geral entre a comunidade científica é que o seu desenvolvimento depende de múltiplos fatores, envolvendo um sistema imunológico disfuncional de um indivíduo geneticamente suscetível, com uma resposta inflamatória exagerada a antigénios comuns e bactérias entéricas (Randall et al., 2015). Os fatores ambientais, como a dieta, fumo do tabaco, uso de antibióticos e infeções gastrointestinais que provocam disbiose, podem afetar a flora intestinal normal e são considerados como catalisadores na iniciação e reativação do estado da doença (Baumgart & Sandborn, 2012). A interação complexa entre esses fatores tornou difícil decifrar qual é o mais influente na expressão da doença.

A expressão de genes tem um papel claro no desenvolvimento da DC. Com avanços na análise e sequenciação de DNA, identificaram-se mais de 160 genes associados à DII, dos quais pelo menos 70 são específicos para a DC (Zhang, 2014). O primeiro gene de suscetibilidade a ser associado à DC foi o *Nucleotide-binding oligomerization domain containing protein 2* (NOD_2) também conhecido como *caspase recruitment domain containing protein 15* ($CARD_{15}$) ou *inflammatory bowel disease protein 1* (IBD_1). As mutações neste gene têm sido associadas a uma hipótese 40 vezes maior de desenvolver DC grave. O NOD_2 é expresso em macrófagos e é um componente necessário para o reconhecimento bacteriano. A sua função é regular a inflamação e a apoptose através da ativação de vias pró-inflamatórias. A ligação do antígeno bacteriano no hospedeiro normal leva à ativação do fator nuclear kappa B (NF-kB) via NOD_2. O NF-kB é um estímulo importante para a cascata pró-inflamatória (Randall et al., 2015).

O mecanismo de ação de uma NOD_2 na patogénese da DC não é totalmente compreendido, mas pensa-se que as células que demonstram disfunção são incapazes de eliminar as bactérias de forma efetiva ou diminuir a resposta imune inata à estimulação do antigénio bacteriano (Randall et al., 2015).

Uma resposta exacerbada da imunidade celular inata e adquirida foi observada na DC. A integridade funcional da mucosa intestinal é a primeira linha de defesa num indivíduo normal. As células epiteliais unidas entre si pelas *tight junctions* criam uma barreira física que impede a penetração de agentes patogénicos. Esta barreira é potenciada pela presença de uma camada superficial de muco (composto por glicoproteínas conhecidas como mucinas). Doentes com DC, provavelmente, como resultado de mutações genéticas, demonstram diminuição da produção de mucina e *tight junctions* débeis, permitindo maior permeabilidade o que leva a um

excesso de antigénios na lâmina própria, alterando a cascata de ativação imune e conduzindo a dano celular (Randall et al., 2015). A tolerância normal às bactérias comensais dentro do lúmen intestinal é atribuída a uma regulação decrescente de recetores *toll-like* (TLRs), proteínas de membrana expressas nas células do sistema imune inato (neutrófilos, macrófagos, células dendríticas). Foi demostrado que, a capacidade de regular a tolerância é perdida na DC, levando a uma resposta persistente às bactérias entéricas (Randall et al., 2015;Baumgart & Sandborn, 2012).

Em circunstâncias normais, a inflamação dentro da mucosa intestinal é regulada pelo equilíbrio de mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios. Na DC existe um excesso de citocinas pró-inflamatórias, principalmente interleucina (IL) 12 e interferão gama (IFN-γ), como resultado do aumento dos linfócitos T *helper* 1 (Th1). Essas células atuam para perpetuar a resposta inflamatória pela secreção de IFNγ, fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), IL-17 e IL-22 (Bandzar, Gupta, & Platt, 2013).

Em virtude do grande estado de ativação das células Th1, um aumento da apoptose é necessário para manter a homeostasia imunitária intestinal. Na DC ocorre uma diminuição da suscetibilidade à apoptose. Estudos mostraram que as células T têm um ciclo de vida prolongado devido à incapacidade de sofrer apoptose, pela alteração do balanço Bcl-2 *(B-cell lymphoma 2*) /Bax (*BCL2-associated X protein*) na mucosa. O Bcl-2 (proteína anti-apoptótica) contribui para a proteção contra a apoptose enquanto o Bax (proteína pró-apoptótica) a promove. Na DC, a expressão do Bax está diminuída e a de Bcl-2 aumentada. Este mecanismo regulatório comprometido resulta na presença contínua das células Th1 na mucosa, levando ao desenvolvimento das lesões observadas na DC (Randall et al., 2015; Nunes, Bernardazzi, & Souza, 2014).

2 Terapêutica utilizada no tratamento da DC

À medida que o conhecimento em áreas como a imunologia e epigenética se expandiu e a compreensão da patogénese subjacente à DII aumentou, os objetivos terapêuticos para a DC passaram da modulação de sintomas para o controlo da inflamação e cicatrização da mucosa (DeFilippis et all., 2016).

Não há cura para a DC, mas, uma vez o diagnóstico estabelecido, o objetivo do tratamento é induzir e continuar a remissão, com o uso da farmacoterapia ao longo da vida. Acredita-se que a redução da inflamação crónica e a obtenção de uma remissão sustentada impedem muitas das consequências incapacitantes da DC. As opções de tratamento são escolhidas com base nos sintomas, localização, gravidade e extensão da doença. A resposta

aos tratamentos já efetuados, número e gravidade de agudizações anteriores e o tempo de remissão também são tidos em conta (Randall et al., 2015).

Doentes com sintomas de oclusão intestinal, fístulas, episódios agudos graves ou muito frequentes podem necessitar de uma intervenção cirúrgica. No passado, até 70% dos doentes foram submetidos a pelo menos uma cirurgia abdominal devido à DC durante a vida, com aproximadamente 1 em 4 requerendo uma ileostomia (Randall et al., 2015).

Antes dos biológicos, as opções terapêuticas para a DC estavam centradas nos sintomas e não abordavam a inflamação crónica que pode levar ao dano estrutural ao longo do tempo (DeFilippis et al., 2016).

O início da utilização dos medicamentos biológicos levou ao aparecimento de terapias que resultaram na cicatrização da mucosa e na reversão do dano estrutural progressivo devido à inflamação crónica. Os objetivos dessas terapias incluíram a melhoria da qualidade de vida, a indução da cicatrização da mucosa e a redução da necessidade de cirurgias e hospitalizações (DeFilippis et al., 2016).

Pode ser utilizada uma terapia única ou combinada de corticosteroides (como a prednisolona ou a budesonida), aminossalicilatos e os seus derivados (como a sulfassalazina e a messalazina), imunossupressores (como a azatioprina e metotrexato) e agentes biológicos (Randall et al., 2015). A terapêutica medicamentosa com imunossupressores e agentes biológicos, por norma, é iniciada se os doentes não responderem às intervenções tradicionais. Os antibióticos têm sido usados para tratar infeções associadas à Doença de Crohn.

A introdução dos agentes biológicos na terapêutica da DC alterou o objetivo terapêutico da mesma; atualmente, não se pretende apenas tratar os períodos de sintomas clínicos incrementados, mas sim mudar efetivamente o curso natural da doença, aumentando os períodos de remissão e evitando as crises, sendo, para isso, necessário combater a inflamação constante existente no intestino. O aparecimento desta nova era de medicamentos que vão atuar especificamente em alguns mecanismos intrínsecos constitui uma mais-valia e uma alternativa aparentemente mais eficaz.

2.1 Medicamentos Biológicos utilizados na Doença de Crohn

Atualmente estão aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) três medicamentos antagonistas do fator de necrose tumoral - anti-TNF-α (infliximab, adalimumab e certolizumab pegol) e dois agentes antagonistas da integrina (natalizumab e vedolizumab) para tratamento da DC. Destes, o certolizumab pegol e o natalizumab não estão aprovados na Europa.

Tendo em conta a eficácia de cada um destes medicamentos no tratamento da DC verifica-se vantagem da sua utilização relativamente às terapêuticas convencionais. Qual é a vantagem que eles nos trazem? Serão seguros? Em que situações são prescritos? São estas as questões às quais é indispensável dar resposta

2.1.1 Antagonistas do fator de necrose tumoral alfa – anti-TNF-α

Um mediador crucial no desenvolvimento da inflamação intestinal crónica na DC é o TNF-α, uma citocina produzida principalmente por macrófagos e linfócitos T ativados. O TNF-α é responsável pelo recrutamento e ativação de células inflamatórias, pela expressão local em células endoteliais de moléculas de adesão e pela secreção de mediadores pró-inflamatórios (IL-1, IFN- γ e IL-6). No entanto, a produção de TNF-α no epitélio intestinal pode ter um papel protetor durante a fase pré-clínica muito precoce da patogénese da DC, mas o papel fundamental pró-inflamatório, nas fases posteriores da inflamação intestinal (que leva à DC), é claramente demonstrado por evidências experimentais e clínicas (Pagnini et al., 2015).

A era da terapia biológica começou com um agente anti-TNF-α, o infliximab, usado em doentes com DC. Fármacos anti-TNF-α são anticorpos monoclonais que neutralizam o processo inflamatório da mucosa gastrointestinal, por inibição do TNF-α que tem uma elevada afinidade ao tipo de fármaco referido (Kim & Cheon, 2017).

De facto, o aparecimento das terapias biológicas que atingem o TNF-α levou a resultados incríveis em termos de melhoria clínica dos sintomas, cicatrização da mucosa, menor utilização de corticosteroides, redução de complicações da doença, hospitalização e cirurgias. Como consequência, a abordagem geral do tratamento da DC mudou ao longo da última década, com uma proporção cada vez maior de doentes que receberam terapias com anticorpos monoclonais anti-TNF-α (Pagnini et al., 2015; DeFilippis et al., 2016).

2.1.1.1 Infliximab

Como já referido anteriormente, o infliximab foi o primeiro inibidor anti-TNF-α introduzido e é um anticorpo monoclonal quimérico do tipo imunoglobulina G1 (IgG1). Está indicado para a indução e manutenção da remissão clínica em doentes com DC ativa moderada ou grave que não tenham respondido aos tratamentos tradicionais, incluindo doentes com fístulas drenantes. Nos estudos iniciais, 65% dos doentes com DC severa alcançaram resposta clínica ou remissão após uma única infusão do fármaco (Simão, 2014).

Vários ensaios randomizados, duplamente cegos e controlados com placebo fornecem informações em relação à eficácia do infliximab. Os doentes com DC com uma resposta inicial ao infliximab aumentam as hipóteses de alcançar uma resposta sustentada por longos períodos de tempo se este for mantido (Cohen et al., 2014).

Para melhor se compreender os estudos seguintes é importante definir o conceito de índice de atividade da doença de Crohn (CDAI), que é frequentemente usado para avaliar a gravidade da doença. Tem como base os sintomas do doente, e outras medidas, como o peso e hematócrito com uma pontuação que varia entre 0 e mais de 600. A pontuação de CDAI inferior a 220 corresponde a remissão, quando maior que 220 é considerada doença moderada a grave, e superior a 450 significa doença grave (Tabela 1) (Van Assche et al., 2010).

Leve	**Moderada**	**Grave**
Equivalente a um CDAI entre 150 e 220 pontos	Equivalente a um CDAI entre 220 e 450 pontos	Equivalente a um CDAI maior que 450 pontos

Tabela 1 - Classificação da atividade da Doença de Crohn

O estudo mais abrangente foi o ACCENT I (*A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long-term Treatment Regimen*), no qual foram examinadas estratégias de dosagem única e múltipla em doentes com DC moderada a grave não-fistulizante. Um total de 573 doentes receberam 5 mg/kg de infliximab na semana 0. Na semana 2, 58% dos doentes apresentaram resposta clínica. Após avaliação desta resposta, os doentes foram divididos em 3 grupos distintos e foi avaliada a taxa de remissão na semana 30. Ao analisar os resultados concluímos que a remissão é, em grande parte, uma consequência do tratamento contínuo (Tabela 2). Os doentes que receberam infliximab (grupo II e III), tiveram menos hospitalizações relacionadas com a DC e cirurgias em comparação com aqueles que receberam apenas uma dose única (grupo I) (Hanauer et al., 2002; Randall et al., 2015).

	Grupo I (placebo)	**Grupo II (recebeu infliximab na dose de 5mg/kg)**	**Grupo III (recebeu inicialmente infliximab na dose de 5mg/kg e depois a10mg/kg)**
Taxas de remissão na 30ª semana	21%	39%	45%
Nota: Todos os grupos receberam 5 mg/kg de infliximab na semana 0. Depois as infusões de placebo/infliximab foram administradas na semana 2, 6 e a cada 8 semanas.			

Tabela 2 – Estudo ACCENT I – Taxas de remissão na semana 30

O ACCENT II, ao contrário do ACCENT I, é focalizado em doentes com doença fistulizante e foi projetado para avaliar a eficácia da terapia de manutenção de infliximab em doentes adultos com uma ou mais fístulas. Todos os doentes receberam uma dose inicial de carga de infiliximab 5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6. Um total de 64% dos doentes apresentaram resposta na semana 14, sendo que se considera resposta, uma redução no número de fístulas abertas. Entre os que responderam, aqueles colocados em terapia de manutenção tiveram menos hostilidades, cirurgias e procedimentos comparados com o placebo. Resumindo o infliximab provou ser superior ao placebo em relação à indução de remissão, manutenção da resposta e fecho da fístula (Randall et al., 2015).

A terapia precoce na DC com imunossupressores e agentes biológicos está associada a um aumento da probabilidade de cicatrização da mucosa (Cohen et al., 2014).

Como todos os biológicos, o infliximab está associado a eventos adversos, incluindo aumento do risco de infeções, reações à infusão, autoimunidade, insuficiência cardíaca e doenças desmielinizantes. No entanto, na prática clínica, a incidência geral é bastante baixa. A maioria das reações adversas ao infliximab são agudas, ocorrendo entre 1 e 14 dias após o início do tratamento, sendo em geral alergias. As reações à infusão foram avaliadas num estudo de 165 doentes consecutivos que receberam um total de 479 infusões de infliximab. Neste estudo, 16 doentes (10%) experimentaram pelo menos uma reação de infusão: 3,1% foram leves, 1,2% moderadas e apenas 1% graves (Randall et al., 2015).

O infliximab, como todos os anticorpos monoclonais quiméricos possui um domínio variável de ligação ao antigénio proveniente das espécies utilizadas na imunização, fundido com o domínio constante, proveniente de humanos (Catapano & Papadopoulos, 2013). Como um subconjunto de doentes desenvolveu anticorpos contra as sequências murinas do infliximab, adalimumab, um anticorpo monoclonal totalmente humano foi estudado em doentes com DC.

2.1.1.2 Adalimumab

O adalimumab é um anticorpo monoclonal recombinante da imunoglobulina humana (IgG1), que contém apenas sequências peptídicas humanas. É injetado, subcutaneamente, em geral, na coxa ou na parte inferior do abdómen. Está aprovado para o tratamento da DC moderada a grave nos quais os tratamentos tradicionais falharam, ou por falta de resposta ou por intolerância. Esta nova molécula também pode ser utilizada em doentes que já não respondem ao infliximab ou naqueles que desenvolveram efeitos adversos graves (Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, 2015).

A dose de indução de adalimumab foi identificada no estudo CLASSIC I (*Clinical Assessment of Adalimumab Safety and Efficacy Studied as Induction Therapy in Crohn's Disease)*, que permitiu concluir que se verifica um efeito linear dependente da dose (Tabela 3). Os doentes que receberam a maior dose de indução (160 mg / 80 mg) tiveram 3 vezes mais probabilidades de obter remissão que o grupo placebo. Apesar da sua curta duração, este estudo demonstrou que uma dose de indução de adalimumab seguida de uma segunda dose na semana 2 leva à remissão em doentes com DC moderada a grave não tratados previamente com anti-TNF (Randall et al., 2015).

	Grupo Placebo	**Grupo 40 mg / 20mg**	**Grupo 80 mg / 40 mg**	**Grupo 160 mg / 80 mg**
Taxas de Remissão na 4ª semana	12%	18%	24%	36%
Nota: Administração subcutânea de placebo/adalimumab ocorreu na semana 0 e semana 2				

Tabela 3 – Estudo CLASSIC I - Taxas de Remissão na semana 4

Para avaliar a eficácia do adalimumab na manutenção da remissão em doentes que respondem ao tratamento, foi realizado um outro estudo, o CHARM (*Crohn's Trial of the Fully Human Antibody Adalimumab for Remission Maintenance),* no qual, um total de 854 doentes receberam terapia de indução de 80 mg na semana 0 e de 40 mg na semana 2. Na semana 4, 91% sofreram uma diminuição superior ou igual a 70 pontos na CDAI. Estes doentes foram aleatoriamente distribuídos por três grupos diferentes, um grupo placebo, um em que se realiza semanalmente a terapêutica com 40 mg de adalimumab e outro em que a terapêutica com adalimumab é realizada a cada duas semanas. As taxas de remissão (CDAI<150) na semana 26, foram significativamente melhores nos grupos de tratamento (40% no grupo que realizava tratamento quinzenal e 47% no grupo que realizava tratamento semanal) comparativamente com o placebo (17%). Foi definida uma administração padrão de adalimumab a cada 2 semanas, uma vez que não se verificou diferença estatística significativa desta para a administração semanal. Em geral, observou-se que os participantes nos grupos de tratamento diminuíram internamentos e cirurgias relacionadas com a DC, juntamente com uma melhoria da qualidade de vida (Colombel et al., 2007).

Os resultados obtidos na avaliação *Gauging Adalimumab Efficacy in Infliximab Nonresponders* (GAIN) forneceu aos doentes que perderam resposta ou desenvolveram efeitos adversos graves com infliximab uma nova opção terapêutica. Doentes com sintomas

persistentes foram distribuídos de forma aleatória em dois grupos: o grupo placebo e o grupo de tratamento (que realizou terapêutica com adalimumab 160 mg e 80 mg na semana 0 e 2, respetivamente). Os resultados obtidos na semana 4, tanto da taxa de remissão como da obtenção de resposta foram bastante melhores no grupo de tratamento (Tabela 4) (Randall et al., 2015).

	Grupo Placebo	**Grupo de Tratamento**
Taxa de remissão (CDAI <150)	7%	21%
Obtenção de resposta (redução do CDAI em pelo menos 70 pontos)	34%	52%

Tabela 4 – Estudo GAIN – Taxa de remissão e de Obtenção de resposta na semana 4

Como referido anteriormente, os sinais clínicos e sintomas da DC correlacionam-se, frequentemente com a atividade da mucosa. Um ensaio examinou especificamente o efeito do adalimumab para induzir e manter a cicatrização da mucosa em doentes com DC. Um total de 135 doentes com DC moderada a grave receberam terapia de indução com o fármaco. Na semana 8, os que responderam à terapêutica, foram aleatoriamente distribuídos para receber manutenção de 40 mg a cada duas semanas ou placebo. Foram realizadas colonoscopias nas semanas 0, 12 e 52. Às 12 semanas, 27% dos doentes no grupo de tratamento apresentaram cicatrização da mucosa em comparação com apenas 13% no grupo placebo. Às 52 semanas, as taxas de cicatrização da mucosa foram de 24% e 0%, respetivamente. Com estes resultados podemos concluir que os doentes tratados com adalimumab são mais propensos a atingir cicatrização mucosa a curto e longo prazo (Balzola, Cullen, Ho, Russell, & Wehkamp, 2012).

A dose de indução ideal de adalimumab é de 160 mg na semana 0, seguida de 80 mg na semana 2. Se houver uma resposta à indução é usada uma dose de manutenção subsequente de 40 mg a cada duas semanas. Alguns doentes para manterem a resposta podem necessitar de 40 mg semanalmente (Randall et al., 2015).

Em geral, o adalimumab é bem tolerado, tendo como reações mais comuns as reações no local de injeção, incluindo eritema, prurido, dor e inchaço. Outros efeitos secundários comuns incluem dor de cabeça e náuseas, bem como infeções do trato respiratório superior. Infeções graves ocorrem a uma taxa de 1,42 a 6,7 eventos por cada 100 doentes. Uma vez que o adalimumab é um anticorpo totalmente humano, o potencial de imunogenicidade é bastante baixo (Randall et al., 2015).

2.1.1.3 Certolizumab Pegol

O certolizumab pegol, que é um fragmento Fab (*fragment antigen-binding*) peguilado, o que significa que o fragmento tem ligado a si um polietilenoglicol, de um anticorpo monoclonal anti-TNF-α humanizado, concebido para atingir uma elevada afinidade de ligação para TNF-α com menos efeitos secundários de imunogenicidade devido à falta da porção Fc (*fragment crystallizable*). A terapia com certolizumab começa com doses de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4, seguido de 400 mg a cada 4 semanas para terapia de manutenção (Kim & Cheon, 2017; Pagnini et al., 2015).

O primeiro estudo a examinar a terapia de indução de certolizumab para a DC moderada a grave foi o PRECISE I (*PEGylated Antibody Fragment Evaluation in Crohn's Disease: Safety and Efficacy*), que envolveu o tratamento com certolizumab pegol 400 mg ou placebo nas semanas 0, 2 e 4 e a resposta foi determinada. Ao contrário dos outros estudos, neste definiu-se resposta como uma diminuição no CDAI de pelo menos 100 pontos ao invés de 70. As taxas de resposta na semana 6 foram de 35% no grupo de tratamento e 27% no grupo placebo. As taxas de remissão não diferiram significativamente entre os dois grupos (Randall et al., 2015).

O teste PRECISE II demonstrou eficácia de certolizumab para terapia de manutenção em comparação com o placebo. Neste ensaio, 668 doentes foram tratados com certolizumab para terapia de indução nas semanas 0, 2 e 4. Na semana 6, 64% dos doentes tinham respondido à terapêutica. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente para receber placebo ou certolizumab a cada 4 semanas. Na semana 26, 63% dos doentes no grupo de tratamento demonstraram resposta em comparação com 36% no grupo placebo e 48% dos doentes no grupo de tratamento estavam em remissão em comparação com 29% do grupo placebo. A disparidade nas taxas de resposta de 6 semanas entre PRECISE I e II (37% contra 64%) não é inteiramente compreendida, mas pode ser explicada em parte pela alta taxa de abandono no PRECISE I. Os resultados de PRECISE II mostram que os doentes que responderam à indução têm resultados favoráveis na terapia de manutenção (Schreiber, 2011).

Tal como acontece com todos os anticorpos anti-TNF, o certolizumab apresenta um aumento do risco de infeção, incluindo a reativação da tuberculose, bem como as infeções oportunistas. Menos de 2% dos doentes experimentam uma reação no local da injeção. Os eventos adversos notificados mais comuns incluem infeções do trato respiratório superior, urinário e artralgias (Randall et al., 2015).

Certolizumab representa uma opção adicional para doentes que escolhem anticorpos anti-TNF para tratar a DC. Tem a vantagem de ser administrado através de injeções

subcutâneas com intervalos de dosagem de 4 semanas e possui perfil de segurança e eficácia compatível com outros agentes (Randall et al., 2015).

Segundo a EMA (*European Medicines Agency*) "o benefício do certolizumab pegol não está suficientemente provado". No estudo referente ao tratamento de indução, mostrou apenas uma eficácia marginal, demasiado baixa. Além disso, a duração do estudo do tratamento de manutenção não foi suficiente para permitir uma informação significativa sobre os efeitos do medicamento a longo prazo. Por estas razões, o medicamento não é aprovado para uso clínico da DC na Europa, mas foi aprovado nos EUA em 2008 para o tratamento de sinais e sintomas em doentes com DC que não respondem a outros tratamentos convencionais.

2.1.1.4 Comparação estrutural dos agentes anti-TNF-α

Como dito anteriormente, infliximab é um anticorpo monoclonal IgG1 quimérico, cuja porção Fc é humana, adalimumab é um anticorpo monoclonal IgG1 humano e o certolizumab pegol é um anticorpo monoclonal humano conjugado com polietilenoglicol, A imagem abaixo esquematiza a estrutura destes três agentes (Schreiber, 2011).

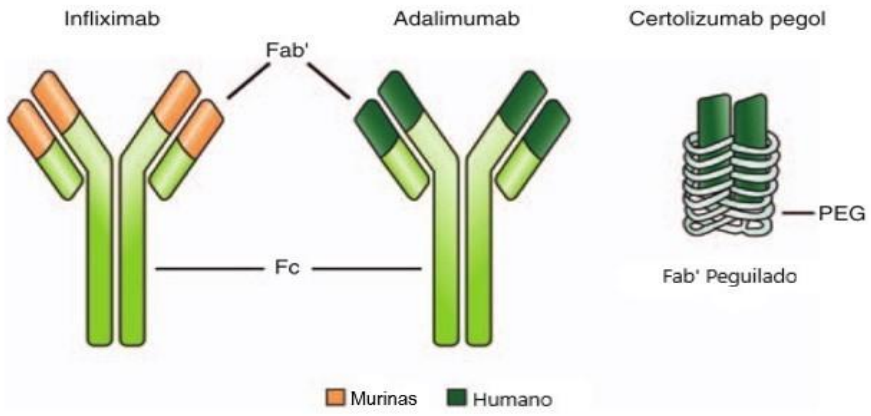


Figura 1 - Estruturas comparativas dos agentes anti-TNF: infliximab, adalimumab e certolizumab pegol. Imagem adaptada de: (Schreiber, 2011).

2.1.2 Antagonistas da Integrina – Anti-integrina

Um dos alvos utilizados na terapêutica de doentes com DII passa pela inibição da migração de leucócitos para a mucosa intestinal.

Foram desenvolvidos dois agentes anti-integrina, o natalizumab e o vedolizumab. Pensa-se que esses anticorpos inibem a interação entre leucócitos e a vasculatura intestinal, diminuindo o influxo de células inflamatórias para os tecidos afetados no trato gastrointestinal (DeFilippis et al., 2016).

2.1.2.1 Natalizumab

Natalizumab é um agente biológico aprovado pela FDA para o tratamento da DC (mas não aprovado pela EMA – veremos mais à frente a razão) moderada a grave e tratamento de manutenção da esclerose múltipla. É um anticorpo monoclonal humanizado de IgG4 que inibe a adesão e posterior migração de leucócitos para a mucosa intestinal inflamada, reduzindo assim a inflamação (Randall et al., 2015).

Este agente biológico tem afinidade para as integrinas, α4β1 (específica do cérebro) e α4β7 (específicas do intestino), alterando a migração dos leucócitos a estes tecidos. Estas integrinas específicas (glicoproteínas) são encontradas na superfície de leucócitos para estes aderirem ao endotélio vascular, os quais, quando estimulados, induzem um processo inflamatório, logo o natalizumab pode ser eficaz na inibição da cascata de inflamação no trato gastrointestinal em doentes com DC ativa (Simão, 2014).

É administrado como uma infusão intravenosa de 300 mg uma vez a cada 4 semanas durante 1 hora e não requer indução (Randall et al., 2015).

Um dos primeiros estudos realizados ao natalizumab incluiu 248 doentes com DC moderada a grave, distribuídos aleatoriamente em 4 grupos com o objetivo final de remissão (CDAI <150) às 6 semanas. Os grupos eram os seguintes: placebo, administração de natalizumab 3mg/kg apenas na semana 0 (grupo A), administração de natalizumab 3mg/kg nas semanas 0 e 4 (grupo B) e administração de natalizumab 6mg/kg nas semanas 0 e 4 (grupo C). Os resultados das taxas de remissão dos diferentes grupos, na semana 6 e 12, estão apresentados na tabela 5.

Taxas de Remissão	**Grupo Placebo**	**Grupo A**	**Grupo B**	**Grupo C**
Semana 6	27%	29%	44%	35%
Semana 12	43%	50%	61%	65%

Tabela 5 – Taxas de Remissão na semana 6 e 12

O ensaio foi criticado por altas taxas de resposta no grupo placebo, no entanto, como na maioria dos estudos de DII, os doentes no grupo placebo continuam com a sua terapêutica convencional (Randall et al., 2015).

Foram realizados outros exames por maiores períodos de tempo como o ENACT-1(*Efficacy of Natalizumab as Active Crohn's Therapy*) e o ENACT-2 (*Evaluation of Natalizumab As Continuous Therapy*), no qual os doentes foram distribuídos para receber placebo ou natalizumab nas semanas 0, 4 e 8. Às 10 semanas a resposta no grupo de tratamento foi de 56% e de 49% no grupo placebo. No ENACT-2, os doentes que responderam à terapia no

ENACT-1 foram divididos para continuar a terapêutica com natalizumab ou placebo. Na semana 36, a resposta no grupo de tratamento foi de 61%, no grupo placebo de 28% e as taxas de remissão foram de 44% e 26%, respetivamente (Randall et al., 2015).

Foi avaliada a segurança e tolerabilidade do tratamento simultâneo com natalizumab e infliximab, pois dado seu mecanismo de ação exclusivo, o natalizumab tem potencial para ser usado simultaneamente com outros medicamentos biológicos. Concluiu-se que não houve diferença significativa nos eventos adversos associados entre a realização da terapêutica apenas com infliximab e realização de terapêutica com natalizumab e infliximab. Os eventos adversos mais comuns foram dor de cabeça, exacerbação da DC e nasofaringite. (Randall et al., 2015; Cohen et al., 2014).

As reações mais graves associadas ao natalizumab incluem reações de hipersensibilidade, infeções graves e hepatoxicidade clinicamente significativa.

Concluiu-se que o natalizumab é eficaz para indução de resposta clínica e remissão em doentes com DC moderada a grave. Apesar dos resultados acabados de apresentar o natalizumab não foi aprovado pela EMA, devido a casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML). É uma infeção viral oportunista, rara e que frequentemente pode levar à morte ou deficiência grave. A taxa de incidência tem sido estimada entre 0,09 e 11 por 1000 doentes, com maior risco no caso de doentes com o uso prolongado de natalizumab, uso prévio de imunossupressores, evidências de infeção pelo vírus John Cunningham (JC), de idade superior a 40 anos e do sexo feminino (Randall et al., 2015; Simão, 2014; DeFilippis et al., 2016)

2.1.2.2 Vedolizumab

Em 2014, foi aprovado na Europa o primeiro medicamento biológico administrado sistemicamente, que é específico para o intestino: o vedolizumab. Esta molécula é um anticorpo monoclonal humanizado de IgG1 que se liga especificamente à integrina α4β7, que é expressa, maioritariamente, em linfócitos T adjuvantes alojados no intestino (Simão, 2014). A ligação do vedolizumab à integrina vai inibir a adesão destas ao endotélio vascular, o que leva à redução da inflamação intestinal pois, modula a migração de linfócitos para o intestino. A integrina α4β7 é relativamente específica para o trato gastrintestinal e não se liga à α4β1, encontrada no cérebro, e, portanto, deve diminuir o risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva associado ao natalizumab (Randall et al., 2015).

Foi realizado um estudo integrado com ensaios separados de indução e manutenção, sendo assim, foi avaliada a terapia intravenosa de vedolizumab (300 mg) em adultos com DC

ativa moderada a grave que falharam pelo menos uma terapia convencional. No teste de indução, 368 doentes foram distribuídos aleatoriamente para receber vedolizumab ou placebo nas semanas 0 e 2 (grupo 1) e 747 doentes receberam vedolizumab nas semanas 0 e 2 (grupo 2). No ensaio de manutenção, 461 doentes que tiveram uma resposta ao vedolizumab foram distribuídos aleatoriamente para receber placebo ou vedolizumab a cada 8 ou 4 semanas até a semana 52 (Shahidi, Bressler, & Panaccione, 2016).

Na semana 6, um total de 14,5% dos doentes do grupo 1 que receberam vedolizumab e 6,8% dos que receberam placebo estavam em remissão clínica (ou seja, CDAI≤150). Deste mesmo grupo, 31,4% das pessoas que recebeu tratamento e 25,7% que receberam placebo tiveram uma redução de 100 pontos no CDAI. Entre os doentes dos grupos 1 e 2 que tiveram resposta à terapia de indução, 39% e 36,4% dos que receberam vedolizumab a cada 8 semanas e a cada 4 semanas, respetivamente, estavam em remissão clínica na semana 52, em comparação com 21,6% atribuídos a placebo. Os anticorpos contra vedolizumab desenvolveram-se em apenas 4% dos doentes. O Vedolizumab, em comparação com o placebo, foi associado a uma maior taxa de eventos adversos graves (24,4% vs. 15,3%), infeções (44,1% vs. 40,2%) e infeções graves (5,5% vs. 3,0%). Não foram observados casos de PML neste teste, nem foram relatados desde então (Shahidi et al., 2016).

O vedolizumab é indicado para o tratamento de doentes adultos com DC ativa moderada a grave, que apresentem uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou a um antagonista do fator de necrose tumoral alfa (TNFα). Este medicamento biológico tem sido visto como uma possível solução ao natalizumab, pois tem menos efeitos secundários, é seletivo e não se liga à integrina α4-β1 (específica do cérebro), não atravessando, assim, a barreira hematoencefálica (DeFilippis et al., 2016).

2.1.2.3 Como atuam os agentes anti-integrina

O bloqueio das integrinas inibe a migração de leucócitos para a mucosa intestinal. Como ilustrado na figura 2, a ligação, ativação, adesão e migração de leucócitos para a mucosa intestinal ocorrem através de interações entre leucócitos e células endoteliais. O natalizumab previne a migração de leucócitos, tendo afinidade para as integrinas α4β1 e α4β7, enquanto o vedolizumab apenas tem afinidade para a integrina α4β7, o que minimiza potenciais efeitos adversos, como a PML, mas continua a inibir a migração de leucócitos para a mucosa intestinal (Gilroy & Allen, 2014).

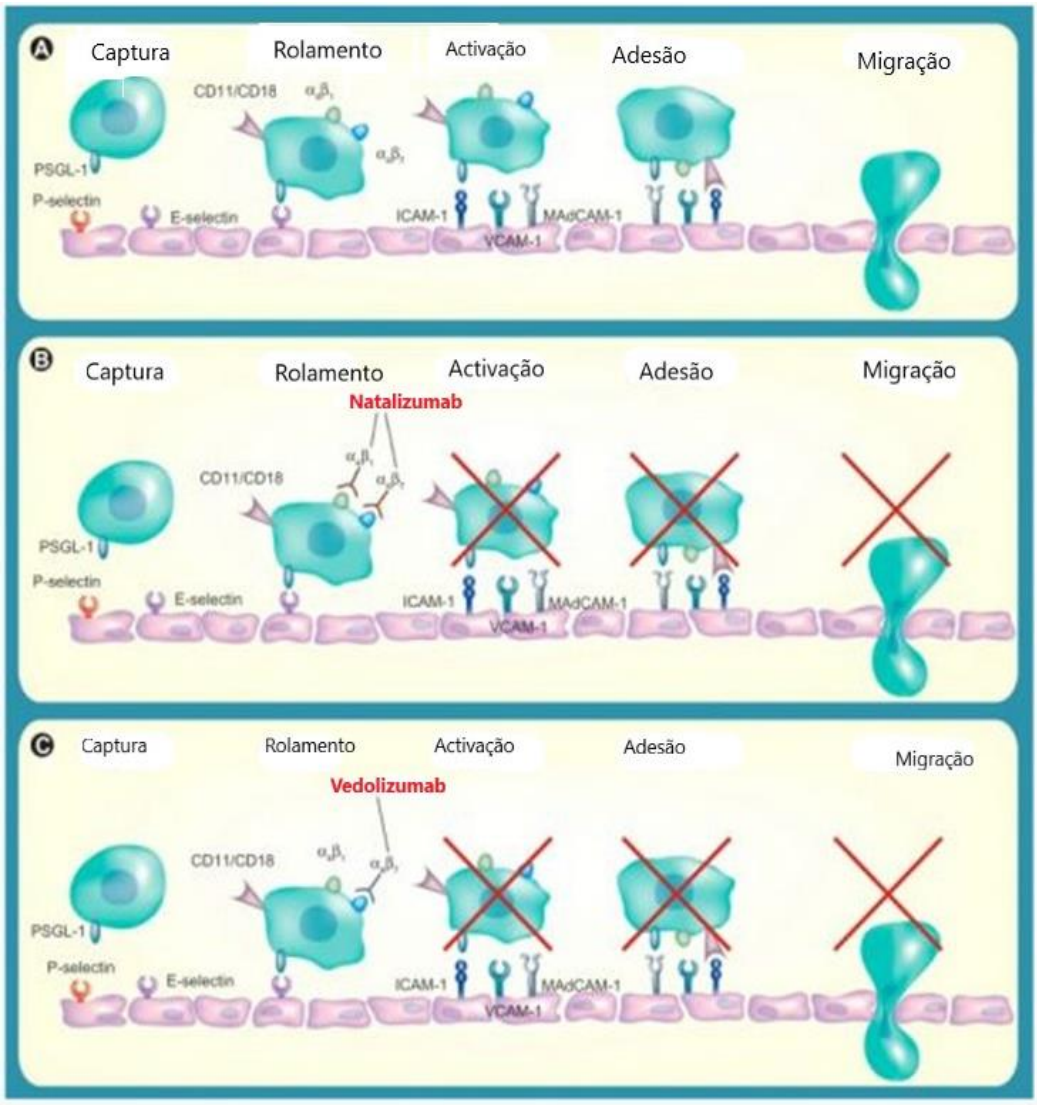


Figura 2 - O bloqueio das integrinas inibe a migração de leucócitos para a mucosa intestinal. Imagem adaptada de: (Gilroy & Allen, 2014).

3 Biossimilares

A Organização Mundial da Saúde define biossimilares como "*produtos bioterapêuticos semelhante em termos de qualidade, segurança e eficácia a um produto biológico de referência já licenciado*". Um biossimilar deve ser desenvolvido de acordo com os procedimentos utilizados para o produto de referência, para garantir que não existem diferenças clinicamente significativas entre a "qualidade, segurança e eficácia" ou "segurança, pureza e potência" (Sullivan et all., 2017). Em 2013, o Comité do Medicamentos para Uso Humano da EMA aprovou a comercialização de dois compostos biossimilares de infliximab, para as mesmas indicações que o biológico de referência (McConachie, Wilhelm, & Kale-Pradhan, 2017).

Os fármacos biossimilares geralmente são comercializadas a um preço mais baixo o que acaba por ter uma elevada importância para os sistemas de saúde pois permite uma melhor gestão económica dos recursos. Poderão existir algumas diferenças entre os biossimilares e os medicamentos biológicos originais, mas são aceitáveis se enquadradas em "limites de tolerância" definidos: as diferenças de algumas características entre as duas moléculas só são consideradas importantes se forem clinicamente relevantes. Considerando que a eficácia do medicamento biológico inovador já foi estabelecida, os estudos clínicos necessários para a aprovação de um biossimilar podem ser reduzidos em comparação com os necessários à aprovação do original (Deiana, Gabbani, & Annese, 2017).

Por norma, a terapia biológica é considerada separadamente da estratégia de tratamento "convencional". Os motivos são relacionados principalmente com o perfil de segurança desconhecido quando foram aprovados pela primeira vez e com o custo elevado. No entanto, considerando todos os progressos realizados no campo da terapia biológica e devido ao aparecimento de biossimilares, esta distinção já não se justifica (Deiana et al., 2017).

Em resposta ao alto custo dos medicamentos biológicos de referência e com a caducidade recente ou iminente da patente, o interesse em biossimilares cresceu. Os biossimilares aumentaram o acesso à terapia biológica (McConachie et al., 2017).

Existem muitas diferenças importantes entre os biossimilares e genéricos (tabela 6). Enquanto os genéricos são compostos químicos sintéticos, também conhecidos como moléculas pequenas, os biossimilares são tipicamente proteínas muito grandes, complexas ou produtos análogos, cerca de 400 vezes maiores do que um composto químico sintético. A modificação da estrutura primária, secundária, terciária ou quaternária de um biológico aprovado pode afetar a sua potência, pureza e segurança. Portanto, enquanto um biossimilar é uma molécula diferente do agente de referência, por norma, um genérico, tem a molécula idêntica ao medicamento "original" (Wolf, 2016).

Biossimilar	Genérico
Proteína muito grande, complexa ou outra substância	Composto químico sintético
Produzido através de células vivas ou linhas celulares	Sintetizado quimicamente
Não pode ser totalmente copiado, altamente sujeito a variância do fabrico	Pode ser exatamente copiado
Molécula diferente da biológica de referência	A mesma molécula que o medicamento de referência
Imunogénico	Não imunogénico
Altamente similar	Terapeuticamente equivalente

Tabela 6 – Diferenças entre biossimilares e genéricos. Tabela retirada de: (Wolf, 2016).

Estes medicamentos são submetidos a um rigoroso processo regulatório que envolve provar biossimilaridade estrutural, funcional e biológica para o produto de referência. Adicionalmente, o desenvolvimento de um biossimilar dá a oportunidade às empresas farmacêuticas de obter a autorização para todas as indicações mantidas pelo medicamento biológico nativo, a chamada "extrapolação". A extrapolação de dados de uma indicação para outra também é um aspeto fundamental do desenvolvimento. A FDA, a *Health Canada* e a EMA no passado permitiram que as empresas médicas realizassem extrapolação para todas as indicações, graças a exercícios de comparabilidade sem dados clínicos reais para todas aquelas (Deiana et al., 2017).

Como vimos anteriormente, vários ensaios clínicos multicêntricos, randomizados, em dupla ocultação estabeleceram a eficácia e a segurança do infliximab no tratamento de DII. O CT-P13 (Remsima e Inflectra), o primeiro agente biossimilar de infliximab, foi aprovado para a terapia de DII e outras doenças autoimunes (Deiana et al., 2017).

O grau de imunogenicidade não é o mesmo para todos os produtos biológicos e pequenas diferenças na formulação, pureza ou embalagem de um fármaco biológico podem afetar seu perfil de imunogenicidade. Os anticorpos antifármaco contra CT-P13 e infliximab foram medidos e considerados semelhantes para os dois biológicos. Todos estes dados suportaram a extrapolação do CT-P13 para todas as indicações para as quais o infliximab é aprovado. Embora a eficácia clínica só tenha sido demonstrada em doenças reumatológicas, em setembro de 2013, a EMA aprovou o biossimilar de infliximab não apenas para tratamento

de artrite reumatoide, espondilite anquilosante e artrite psoriática, mas também para DII em adultos e crianças (McConachie et al., 2017).

No entanto, são necessários mais dados controlados, e estudos adicionais que apoiem a validade da extrapolação da indicação para DII. Não houve contraindicação para mudar do original para o biossimilar relativo, porém algumas associações científicas de gastroenterologia e reumatologia têm apontado dúvidas quanto à técnica de extrapolação. A realização de ensaios específicos para cada doença é desejável antes da aprovação do biossimilar. Mais dados de longo prazo sobre a perda de taxas de resposta nas terapias com biossimilares na DC, bem como mais dados sobre níveis de anticorpos são esperados para ajudar a aumentar confiança dos médicos e dos doentes (Deiana et al., 2017).

Apesar de um alto nível de aceitação dos biossimilares do ponto de vista regulatório, ainda não há muita segurança por parte dos médicos para os prescrever. Foi relatado que, antes de prescrever um biossimilar, um médico precisa de confirmar que este tem a mesma atividade e perfil de segurança que o medicamento biológico original e que a qualidade do processo de produção é garantida. Apesar dos requisitos regulatórios na Europa e os EUA assegurarem isso, as preocupações parecem permanecer. Foi realizada uma pesquisa entre os médicos europeus, e concluiu-se existir falta de conhecimento sobre biossimilares, o que pode ser um fator dos baixos níveis de aceitação por parte dos médicos (Sullivan et al., 2017).

Os fabricantes devem fornecer evidências da alta qualidade de resultados de eficácia e segurança semelhantes, incluindo uma avaliação abrangente de imunogenicidade para satisfazer os requisitos rigorosos para aprovação pela EMA e pela FDA.

4 Medicamentos Biológicos e Biossimilares em Portugal

Em Portugal os medicamentos biológicos aprovados para o tratamento de primeira linha da DC são: infliximab (tanto o medicamento biológico de referência como o biossimilar) e adalimumab; segundo a norma 068/2011 da Direção Geral de Saúde, *"estão indicados no tratamento dos doentes com DC com atividade moderada ou grave, que não tenham respondido à terapêutica convencional (imunossupressores e/ou corticosteróides) ou que tenham sido intolerantes ou apresentem contra-indicação a estes fármacos. É recomendada terapêutica de indução (infliximab 5mg/Kg às 0, 2 e 6 semanas por via endovenosa; adalimumab 160/80/40mg por via sub-cutânea de 2/2 semanas), seguida de terapêutica de manutenção (infliximab 5mg/Kg de 8-8 semanas; adalimumab 40 mg de 2-2 semanas) durante, pelo menos, um ano nos doentes que responderam à terapêutica de indução"*(Correia et al., 2011). Relativamente ao vedolizumab, é utilizado para o tratamento da DC ativa moderada a grave quando a terapêutica convencional ou os

antagonistas do TNF-α são ineficazes, deixaram de ser eficazes ou não são tolerados pelo doente.

A Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT), enquanto órgão consultivo do INFARMED, considera que a disponibilidade e a utilização crescente de medicamentos biossimilares tem potencial para melhorar o acesso dos doentes a medicamentos biológicos contribuindo para a sustentabilidade dos sistemas de saúde. A decisão de tratar um doente com um medicamento biossimilar, ou com o seu biológico de referência, deverá ser tomada na sequência do parecer de um profissional de saúde qualificado, de acordo com as seguintes orientações: *"Na seleção entre alternativas terapêuticas envolvendo medicamentos biológicos é recomendado optar, sempre que possível, por substâncias ativas que disponham de biossimilares; Para os doentes que vão iniciar o tratamento, a CNFT recomenda que, nos casos em que exista biossimilar, seja disponibilizado aos doentes o medicamento biológico mais acessível, em todas as indicações para as quais ele estiver aprovado; Em termos de farmacovigilância é muito importante a rastreabilidade do medicamento biológico envolvido na reação adversa potencial, pelo que deve ser mantida a mesma marca de medicamento durante o tempo necessário àquela rastreabilidade*"

Conclusão

A utilização dos medicamentos biológicos em doenças imunomediadas, como é o caso da DC tem trazido inúmeras melhorias na qualidade de vida dos doentes. Com a utilização destes fármacos, verifica-se uma alteração efetiva no curso natural da doença, associada a menor número de hospitalizações e cirurgias.

Muitos ensaios importantes, e também a experiência clínica demonstram que os medicamentos biológicos podem induzir respostas rápidas e ótimas taxas de remissão. Como foi demonstrado, em geral, os anti-TNF-α oferecem perfis de eficácia e segurança semelhantes e que são aceitáveis. Além disso, os doentes que mostram melhorias no início do tratamento, previsivelmente, têm bons resultados durante um período prolongado de tempo, e é improvável que as pessoas que não respondam inicialmente a um determinado agente melhorem com o tratamento continuado, devendo ser pensada uma abordagem alternativa. Como alternativas temos as terapias direcionadas para as integrinas, que apesar de a eficácia estar comprovada têm um início de ação mais lento do que os anticorpos anti-TNF-α.

Cada vez mais, a aceitação das terapias biológicas é consensual. Embora sejam ainda necessárias mais pesquisas e melhorias, a sua utilização é cada vez maior, passando assim do último recurso para uma prática convencional.

É necessário continuar a investir em estudos para explorar novas hipóteses de medicamentos biológicos e melhorar as existentes. Está provado, com resultados surpreendentemente positivos, que a importância destes medicamentos vai ser cada vez maior,

O futuro passará, necessariamente, por aqui!

Referências Bibliográficas

Balzola, F., Cullen, G., Ho, G. T., Russell, R. K., & Wehkamp, J. (2012). Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: Data from the EXTEND trial. *Inflammatory Bowel Disease Monitor*, *12*(4), 151–152.

Bandzar, S., Gupta, S., & Platt, M. O. (2013). Crohn's disease: A review of treatment options and current research. *Cellular Immunology*, *286*(1–2), 45–52.

Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2012). Crohn's disease. *The Lancet*, *380*(9853), 1590–1605.

Catapano, A. L., & Papadopoulos, N. (2013). The safety of therapeutic monoclonal antibodies: Implications for cardiovascular disease and targeting the PCSK9 pathway. *Atherosclerosis*, *228*(1), 18–28.

Cohen, L. B., Nanau, R. M., Delzor, F., & Neuman, M. G. (2014). Biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Translational Research*, *163*(6), 533–556.

Colombel, J. F., Sandborn, W. J., Rutgeerts, P., Enns, R., Hanauer, S. B., Panaccione, R., Pollack, P. F. (2007). Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn's Disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology*, *132*(1), 52–65.

Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. (2015). *Utilização dos medicamentos biológicos em doenças reumáticas, psoríase e doença inflamatória intestinal*. *INFARMED, Ministério da Saúde*.

Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. (2016). *Orientações - Medicamentos Biossimilares*.

Correia, L., Fidalgo, P., Vaz, A. F., Magro, F., Portela, F., & Lago, P. (2011). Terapêutica Biológica da Doença Inflamatória do Intestino do Adulto. *Direção-Geral da Saúde*, 1–21. Obtido de http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circularesnormativas/norma-n-0682011-de-30122011-jpg.aspx (acedido dia 12 de julho de 2017)

Crohn's and Colitis UK Forum. (2015). Biological Drugs, 1–6.

DeFilippis, E. M., Longman, R., Harbus, M., Dannenberg, K., & Scherl, E. J. (2016). Crohn's Disease: Evolution, Epigenetics, and the Emerging Role of Microbiome Targeted Therapies. *Current Gastroenterology Reports*, *18*(3), 1–9.

Deiana, S., Gabbani, T., & Annese, V. (2017). Biosimilars in inflammatory bowel disease: A review of post-marketing experience. *World Journal of Gastroenterology*, *23*(2), 197–203.

Gilroy, L., & Allen, P. B. (2014). Is there a role for vedolizumab in the treatment of ulcerative colitis and Crohn ' s disease ?, 163–172.

Hanauer, S. B., Feagan, B. G., Lichtenstein, G. R., Mayer, L. F., Schreiber, S., Colombel, J. F., Rutgeerts, P. (2002). Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial. *Lancet*, *359*(9317), 1541–1549.

Jacobs, I., Petersel, D., Isakov, L., Lula, S., & Lea Sewell, K. (2016). Biosimilars for the Treatment of Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review of Published Evidence. *BioDrugs*, *30*(6), 525–570.

Kim, D. H., & Cheon, J. H. (2017). Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Recent Advances in Biologic Therapies. *Immune Network*, *17*(1), 25.

McConachie, S., Wilhelm, S. M., & Kale-Pradhan, P. B. (2017). Biosimilars in Inflammatory Bowel Disease - Accumulating Clinical Evidence. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, *10*(4), 391–400.

Morrow, T., & Felcone, L. H. (2004). Defining the difference: What Makes Biologics Unique. *Biotechnology healthcare*, *1*(4), 24–9. https://doi.org/10.1177/2050640615590302
Nunes, T., Bernardazzi, C., & Souza, H. (2014). Cell Death and Inflammatory Bowel Diseases: Apoptosis, Necrosis, and Autophagy in the Intestinal Epithelium. *BioMed Research International*, *10*(11), 218–230.

Pagnini, C., Arseneau, K. O., & Cominelli, F. (2015). Safety considerations when using anti-TNFα therapy to treat Crohn's disease. *Expert Opinion on Drug Safety*, *14*(1), 31–44.

Randall, C. W., Vizuete, J. A., Martinez, N., Alvarez, J. J., Garapati, K. V., Malakouti, M., & Taboada, C. M. (2015). From historical perspectives to modern therapy: a review of current and future biological treatments for Crohn's disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, *8*(3), 143–159.

Schreiber, S. (2011). Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, *4*(6), 375–389.

Shahidi, N., Bressler, B., & Panaccione, R. (2016). The role of vedolizumab in patients with moderate-to-severe Crohn ' s disease and ulcerative colitis, 330–338.

Simão, P. L. (2014). *Orientações Terapêuticas para o Tratamento da Doença de Crohn*. Algarve.

Sullivan, E., Piercy, J., Waller, J., Black, C. M., & Kachroo, S. (2017). Assessing gastroenterologist and patient acceptance of biosimilars in ulcerative colitis and Crohn's disease across Germany. *PLoS ONE*, *12*(4), 1–14.

Van Assche, G., Dignass, A., Panes, J., Beaugerie, L., Karagiannis, J., Allez, M., … Stange, E. (2010). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*, *4*(1), 7–27.

Wolf, D. C. (2016). Biosimilars in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, *22*(4), 994–997.

Zhang, Y.-Z. (2014). Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology*, *20*(1), 91.

Zheng, M. K., Shih, D. Q., & Chen, G. C. (2017). Insights on the use of biosimilars in the treatment of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, *23*(11), 1932–1943.