



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA



Maria Inês Gonçalves Tristão Pacheco dos Santos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Biomarcadores e Asma: Caracterização, Terapêutica e Perspetivas Futuras” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Ana Rita da Silva, Dra. Maria João Nunes Rodrigues e do Professor Doutor José Barata Antunes Custódio apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2018

Maria Inês Gonçalves Tristão Pacheco dos Santos

**Relatórios de Estágio e Monografia intitulada
“Biomarcadores e Asma: caracterização, terapêutica e
perspetivas futuras” referentes à Unidade Curricular
“Estágio”**

Sob a orientação do Professor Doutor José Barata Antunes Custódio, Dr.^a Ana Rita da Silva e Dr.^a Maria João Nunes Rodrigues apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Declaração de Honra

Eu, Maria Inês Gonçalves Tristão Pacheco dos Santos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013145319, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “*Biomarcadores e Asma: caracterização, terapêutica e perspectivas futuras*” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 06 de setembro de 2018.

Maria Inês Tristão Santos

(Maria Inês Tristão Santos)

Agradecimentos

À minha Mãe e ao meu Pai, pelo apoio incondicional, por todos os esforços que fizeram para me proporcionar a melhor educação e formação possíveis e por acreditarem em mim incessantemente.

Ao meu Irmão, por me fazer perceber que quando as coisas nos parecem difíceis existe sempre um caminho, mesmo que não o estejamos a ver naquele momento.

Ao Nuno, por todo o amor, amizade e apoio incondicionais e, acima de tudo, por nunca deixar de acreditar nas minhas capacidades.

À Priscila, por toda a amizade e apoio durante este caminho que percorremos juntas, por tornar Coimbra uma casa.

A todos os meus amigos e colegas de faculdade, por todo o companheirismo e momentos de boa disposição.

Ao Professor Doutor José Custódio, pela orientação e disponibilidade.

A toda a equipa da TEVA, pela disponibilidade, formação e apoio prestados e por todas as oportunidades que me proporcionaram.

A toda a equipa da Farmácia Alta de Lisboa, por toda a aprendizagem e disponibilidade demonstrada.

A Coimbra, que foi a minha casa durante cinco anos, por todas as lições e ensinamentos, o meu profundo e sincero obrigada.

“It’s very easy to be different, but very difficult to be better.” –
Jonathan Ive, CDO da Apple

Índice

Lista de abreviaturas	9
Resumo.....	10
Abstract	10
Introdução.....	11
Componente inflamatória da asma.....	13
Biomarcadores	14
Biomarcadores T _{Helper2}	15
Eosinófilos	15
Fração expirada de óxido nítrico.....	18
Periostina	19
IgE total e específica.....	19
Dipeptil-peptidase-4.....	20
Citocinas T _{Helper2}	20
Leucotrienos E4.....	21
Bromotirosina.....	21
Biomarcadores não T _{Helper2}	22
Neutrófilos.....	22
Citocinas não T _{Helper2}	22
De Fenótipos a Endótipos	23
Fenótipos.....	24
Asma definida pela severidade da doença.....	24
Asma com propensão para a exacerbações.....	25
Asma com obstrução crónica das vias aéreas.....	26
Asma refratária ao tratamento	26
Asma definida pela idade do início dos sintomas	26
Asma induzida por aspirina e outros Anti-inflamatórios não esteróides.....	27
Asma induzida pelo exercício físico.....	27
Asma ocupacional	27
Asma eosinofílica.....	27
Asma neutrofílica	28
Asma paucigranulocítica	28
Endótipos	30
Asma associada a inflamação T _{Helper2}	30
Asma alérgica com início na infância	30

Asma com eosinofilia persistente e início na idade adulta	31
Asma induzida pelo exercício físico.....	32
Asma não associada a inflamação T _H 2	32
Asma relacionada com obesidade	32
Asma neutrofílica	33
Medicina personalizada e terapias biológicas	34
Perspetivas futuras.....	37
Referências bibliográficas	38
Lista de abreviaturas	43
Estágio	44
A Teva em Portugal e no mundo.....	45
Análise SWOT	46
Pontos Fortes	47
Formação inicial	47
Integração na Equipa de Assuntos Regulamentares.....	47
Participação em atividades da equipa de Marketing e Business Development	47
Consolidação de conhecimentos adquiridos durante o MICF	48
Participação no projeto de implementação da Serialização	48
Pontos fracos.....	50
Pouca experiência no Excel	50
Oportunidades	50
Estágio em outra área de ação do Farmacêutico.....	50
Instalações e equipamento	51
Ameaças	51
Não inclusão do estágio em indústria no plano de estudos do MICF.....	51
Considerações finais.....	51
Referências bibliográficas.....	53
Lista de abreviaturas	55
O Estágio.....	56
A Farmácia Alta de Lisboa	57
Análise SWOT	57
Pontos Fortes	58
A Equipa	58
Faseamento do Estágio	58
Contacto com uma grande variedade de produtos	59
<i>Stock</i>	59
Serviços Farmacêuticos	60

Pontos fracos.....	60
Inexperiência e insegurança.....	60
Oportunidades	61
Cartão de Identificação de estagiário	61
Formações e material de apoio.....	61
Ameaças	62
Venda de MNSRM fora das farmácias.....	62
Considerações finais.....	62
Referências bibliográficas	64
Anexo 1: Casos Clínicos	66
1.....	66
2.....	67

Introdução

A profissão farmacêutica têm vindo a evoluir e a adaptar-se às mudanças que a tecnologia e inovação lhe impõem. No entanto, um dos fatores que se mantem inalterado é a responsabilidade do farmacêutico perante doente e o cidadão na manutenção do seu bem-estar e saúde. A missão do farmacêutico passa por garantir e promover a acessibilidade e universalidade dos cuidados de saúde prestados com a máxima segurança e qualidade. Acima de tudo, o farmacêutico é um agente de saúde pública especializado em todos os assuntos que concirnam o medicamento e a promoção do seu uso responsável.

De entre as várias áreas de intervenção da profissão farmacêutica, neste documento irão ser abordados em particular a Farmácia Comunitária e a Indústria Farmacêutica na área de Assuntos Regulamentares, através de ambos os relatórios de estágio. Em ambas as situações, apesar da intervenção ser distinta, o farmacêutico prima pela excelência e pelos elevados valores éticos que o regem. Na farmácia comunitária, o farmacêutico cumpre os seus deveres ao assegurar a dispensa correta do medicamento e garantindo que o doente possui toda a informação necessária para fazer bom uso do mesmo, com a máxima qualidade, segurança e eficácia. Por outro lado, um farmacêutico que desempenhe funções na área regulamentar participa no processo de registo de medicamentos e acesso ao mercado e na monitorização da utilização de medicamentos, promovendo a sua acessibilidade, segurança e qualidade.

É também dever do farmacêutico manter-se cientificamente informado e atualizado, de modo a poder exercer a profissão com extremo zelo e diligência. Por conseguinte, o tema da presente monografia pretende aprofundar os conhecimentos adquiridos em ambos os estágios realizados sobre uma patologia que afeta uma porção considerável da população do nosso país. Por ser tão comum, a asma é uma doença que leva as pessoas a procurarem aconselhamento junto do farmacêutico comunitário, nomeadamente por implicar o uso de dispositivos médicos que nem sempre são fáceis de manusear. Além disto, as queixas sobre mau controlo da doença e exacerbação dos sintomas são recorrentes. Esta patologia é uma área onde a intervenção do farmacêutico comunitário é ainda escassa e devia ser explorada. No contexto da indústria, os fármacos biológicos para o tratamento da asma estão em franco desenvolvimento, sendo uma grande aposta de várias empresas. O farmacêutico na indústria contribui para uma melhoria da qualidade de vida dos asmáticos na medida em que a introdução de novas terapias no mercado cria respostas para doentes que até agora permaneciam sem uma solução terapêutica adequada.

***Biomarcadores e Asma:
caracterização, terapêutica e
perspetivas futuras***

LISTA DE ABREVIATURAS

AINEs	Anti-inflamatórios não esteroides
APC	Células apresentadoras de antigénio
CE	Corticosteróides
CINTESIS	Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde
CRTH2	Recetor das prostaglandinas D ₂
DPP-4	Dipeptil-peptidase-4
EDN	Neurotoxina derivada de eosinófilos
EMA	Agência Europeia do Medicamento
F_ENO	Fração expirada de óxido nítrico
FEV₁	Volume expiratório máximo no primeiro segundo
GATA-3	Fator de transcrição específico de células T
IgE	Imunoglobulina E
IL-1	Interleucina 1
IL-4	Interleucina 4
IL-5	Interleucina 5
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IL-11	Interleucina 11
IL-15	Interleucina 15
IL-17	Interleucina 17
IL-33	Interleucina 33
iNOS	Sintetase do óxido nítrico
LTE4	Leucotrienos E4
OMS	Organização Mundial de Saúde
ppb	Partes por bilião
TGF-β	Fator de transformação do crescimento β
T_H1	T _{Helper} 1
T_H2	T _{Helper} 2
T_H17	T _{Helper} 17
TNF-α	Fator de necrose tumoral α
YLD	Anos vividos com incapacidade

RESUMO

A asma é uma doença inflamatória crônica, que apresenta uma heterogeneidade imensa, e que afeta um grupo vasto de indivíduos. Por isso, é importante compreender os mecanismos moleculares envolvidos na patogénese em cada um dos indivíduos, de forma a perceber como é que se pode conseguir uma solução terapêutica mais eficaz. Esta caracterização baseia-se na catalogação de características comuns entre os doentes, medidas através de biomarcadores. Os biomarcadores oferecem informação útil sobre o decurso e a evolução da doença, permitindo avaliar respostas à terapêutica e controlar a patologia. A definição de fenótipos e, posteriormente, endótipos tornou possível a aplicação da medicina personalizada no tratamento da asma. Na era dos fármacos biológicos, torna-se premente compreender como é se podem ajustar as terapias às particularidades de cada doente, tornando as terapêuticas mais seguras, mais eficientes e menos dispendiosas.

Palavras-chave: *Asma, Biomarcadores, Fenótipos, Endótipos, Fármacos biológicos, Inflamação.*

ABSTRACT

Asthma is a chronic inflammatory disease, which presents an immense heterogeneity, and affects a large group of individuals. Therefore, it is important to understand and describe the molecular mechanisms involved in the pathogenesis in each of these individuals, in order to comprehend how the most effective therapeutic solution can be achieved. This characterization is based on the cataloging of common characteristics among patients as measured by biomarkers. Biomarkers provide useful information about the course and evolution of the disease, allowing the evaluation of responses to therapy. The definition of phenotypes and, subsequently, endotypes enabled the application of personalized medicine in the management of asthma. In the era of biological drugs, it becomes imperative to learn how therapies can be adjusted to the particularities of each patient, making therapies safer, more efficient and less expensive.

Key words: *Asthma, Biomarkers, Phenotypes, Endotypes, Biological drugs, Inflammation.*

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença crónica, caracterizada por uma resposta inflamatória excessiva e anormal das vias aéreas, que resulta em sintomas típicos como dispneia sibilante, aperto torácico e tosse (Lötvall *et al.*, 2011). Pensa-se que esta inflamação resulte da atividade da imunidade de tipo 2, mediada pelas células $T_{\text{Helper}2}$ (T_H2), que se traduz em características próprias da doença como obstrução reversível do fluxo aéreo, hiperreatividade brônquica e *remodeling* das vias aéreas que, em última análise dão origem aos sintomas anteriormente descritos (Anderson, 2008).

A intensidade dos sintomas e a severidade das manifestações variam entre indivíduos, e podem até variar na mesma pessoa ao longo de diferentes fases da vida (Anderson, 2008). Esta interação complexa dos vários componentes da doença determina a sua severidade, manifestações clínicas e conseqüentemente, a resposta à terapêutica (Global Initiative For Asthma (GINA), 2018).

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que em 2017 cerca de 235 milhões de pessoas sofriam de asma em todo o mundo e que no ano de 2015 tenham morrido 383 mil pessoas devido a esta doença (World Health Organization, 2017).

A asma é uma doença que condiciona bastante a qualidade de vida dos doentes e dos seus cuidadores. Segundo um estudo de Ampon *et al.* (2005), em que se avalia o impacto que a asma tem na vida quotidiana e na qualidade de vida dos doentes, cerca de 3,18% dos inquiridos relataram baixa satisfação com a sua qualidade de vida, 5,90% referiram elevados níveis de estresse associados à doença e 3,58% admitiram que a asma limitava as suas atividades quotidianas. Além do mais, no que diz respeito à incapacidade e à morte prematura associada à doença, o este impacto negativo verifica-se maioritariamente em grupos de risco como crianças, com idades compreendidas entre os 10 e os 14 anos, idosos, e populações desfavorecidas.

Segundo cálculos da OMS, estima-se que associada à asma exista uma perda de anos de vida ajustados à doença que pode ascender aos 13,8 milhões, sendo este impacto comparável ao da diabetes (Nunes *et al.*, 2017). No nosso país, o indicador YLD, ou anos vividos com incapacidade, para o total das doenças respiratórias é cerca de 5,06%, dos quais 3,20% se referem unicamente à asma (Direção Geral de Saúde, 2017).

Em contrapartida, o impacto económico desta doença é também muito relevante, a par do seu impacto na saúde pública. O Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde (CINTESIS), realizou um estudo com o objetivo de perceber a realidade do impacto socioeconómico da asma em Portugal. De entre várias conclusões do estudo, aferiu-

se que esta doença custa ao Estado cerca de 380 milhões de euros anuais, com um custo médio de 700 euros por doente (Barbosa *et al.*, 2017). Já no caso de o doente ser uma criança, o gasto anual ascende os 929 euros por doente (Ferreira de Magalhães *et al.*, 2017). Numa perspetiva geral, isto corresponde a cerca de 3% dos gastos totais em saúde do nosso país, cerca de 547 milhões de euros (Barbosa *et al.*, 2017).

Ademais, a asma não é uma doença com um índice de mortalidade particularmente elevado. A morbilidade causada por esta doença é o fator preponderante que inflaciona drasticamente os custos associados a tratamentos e hospitalizações. Com o aumento observado na esperança média de vida, espera-se que este índice aumente também (Locksley, 2010).

Concomitantemente, apenas pouco mais de metade da população asmática em Portugal mantém um controlo adequado da doença, o que significa que cerca de 300.000 pessoas ainda carecem de uma melhor intervenção na gestão do tratamento (Direção Geral de Saúde, 2017). Um dos pontos mais importantes onde o profissional de saúde, nomeadamente o farmacêutico, pode intervir é na educação e formação para a saúde com o objetivo de combater perceções erradas e generalizadas do que é a asma e em que consiste o seu tratamento.

A definição de asma tem-se vindo a alterar gradualmente e o que antes se pensava ser uma única doença, hoje assemelha-se mais a um conjunto de múltiplos fenótipos e endótipos complexos, que diferem entre si, tanto no seu historial clínico como na forma em que a doença se manifesta e até mesmo na resposta à terapêutica (Gauthier *et al.*, 2015). O seu carácter heterogéneo cada vez mais evidente e pouco compreendido assume-se como uma das principais barreiras à elucidação dos mecanismos moleculares e fisiopatológicos e levanta desafios à aplicação das terapêuticas atualmente padronizadas (Anderson, 2008). Numa tentativa de colmatar este hiato no conhecimento, a investigação tem sido conduzida no sentido de tipificar a asma recorrendo a características biológicas mensuráveis, conhecidas como biomarcadores. O uso destes marcadores abre portas para o início de uma categorização metódica da doença que caminha no sentido de uma organização a nível molecular, os fenótipos e os endótipos. Em última análise, o objetivo primacial desta nova abordagem é desenvolver e melhorar as estratégias de terapêutica personalizada, fornecendo respostas individualizadas e adaptadas a cada doente, promovendo melhores *outcomes* terapêuticos (Carr e Bleeker, 2016).

COMPONENTE INFLAMATÓRIA DA ASMA

A asma assume-se como uma condição em que a resposta inflamatória aberrante, conduzida pela imunidade tipo 2 e mediada por células e citocinas do tipo T_H2 , dá origem a vias aéreas inflamadas, com sinais de remodelação e perturbações funcionais que levam ao aparecimento de sintomas. A sua componente inflamatória resulta de um conjunto de acontecimentos que alteram fisicamente a estrutura das vias aéreas, entre eles a metaplasia de células cálice, hipertrofia e hiperplasia do músculo liso e fibrose subepitelial com deposição de colagénio e angiogénese (Fahy, 2015). A este conjunto de acontecimentos dá-se o nome de remodelação das vias aéreas ou “*airway remodeling*” e pensa-se que estas alterações estruturais contribuam para a ocorrência de exacerbações devido à diminuição do calibre normal das vias aéreas (Locksley, 2010). Paradoxalmente, existe uma crescente divergência de opiniões sobre a relação entre a inflamação e as alterações estruturais, sendo que alguns autores sugerem que ambas ocorrem simultaneamente, outros pensam que a inflamação precede as alterações estruturais. A maioria das evidências aponta para que os dois fenómenos sejam independentes e nenhum dê origem ao outro, visto que está demonstrado que a presença de células e de mediadores inflamatórios, por si só, não é suficiente para desencadear sintomas (Wadsworth *et al.*, 2011). É, por isso, importante considerar novas terapias cujo alvo não seja só a inflamação, mas também as alterações estruturais causadas pela asma, visto parecer que existe uma contribuição sinérgica de ambos os fatores para a manifestação dos sintomas.

Não obstante, a inflamação tipo 2 é o mecanismo fisiopatológico da asma mais amplamente estudado. Este tipo de inflamação é mediado por uma subpopulação de células T_{Helper} , as células T_H2 , que secretam interleucinas (IL), entre as quais a IL-4, IL-5 e IL-13 e ao mesmo tempo estimulam a imunidade tipo 2, que se caracteriza por eosinofilia e elevados níveis de Imunoglobulina E (IgE) (Fahy, 2015). Nas vias aéreas, este tipo de imunidade é mediada por eosinófilos, mastócitos, basófilos, células T_H2 e células B, que irão dar origem a IgE (Locksley, 2010).

No epitélio e na mucosa respiratória, existe uma população de células dendríticas que funcionam como células apresentadoras de antígeno (APC), e que se apresentam no local quando existe sensibilização por um alérgeno (Murdoch e Lloyd, 2010). Estas células tem a capacidade de processar os alérgenos e de os apresentar às moléculas MHC de classe I e II que, por sua vez, são reconhecidas pelos recetores de antígeno das células T. Além disso as células detriticas são responsáveis pela secreção de certas citocinas inflamatórias e pela expressão de recetores das quimiocinas, e medeiam a maturação e diferenciação das células

T. As células T_H2 são um subtipo de linfócitos T que exprime à superfície recetores do tipo CD4, que estão associadas ao aumento de IgE e atopia (Maddur e Bayry, 2015).

A resposta inflamatória desencadeada numa pessoa normal, num asmático ou numa pessoa com rinite alérgica quando exposta a um alérgeno é praticamente a mesma. A teoria da inflamação T_H2 sugere que a hiperreatividade brônquica num asmático se deva, especificamente, à inflamação eosinofílica (Anderson, 2008).

A par disto, foram documentados tipos de asma que apresentam pouca ou nenhuma componente alérgica, não eosinofílica, o que sugere a existência de mais mecanismos inflamatórios do que apenas o anteriormente descrito, não mediados por inflamação T_H2 (McGrath *et al.*, 2012). Em alguns asmáticos, quando confrontados com alérgenos, os seus níveis de eosinófilos na expetoração não se alteram significativamente. No entanto, os níveis de neutrófilos e de IL-8 aparecem bastante elevados. Isto sugere que a inflamação mediada por mecanismos neutrofílicos desempenhe, também, um papel importante na patologia da asma (Anderson, 2008).

BIOMARCADORES

Um biomarcador, ou marcador biológico, é um parâmetro rastreável e mensurável usado para avaliar estados fisiológicos, processos patogénicos ou respostas a intervenções terapêuticas. Devem ser capazes de fornecer informações sobre o estado da doença, a sua severidade, progressão e probabilidade de resposta a um determinado tratamento (Berry e Busse, 2016).

O uso de biomarcadores está na base da medicina personalizada, em que se adotam opções terapêuticas adequadas e adaptadas a cada indivíduo em oposição à prática comum de prescrição em massa, de acordo com *guidelines*. Espera-se que o uso desta ferramenta possa levar a melhorias da prática clínica e ao desenvolvimento de terapias direcionadas, que serão mais eficazes, menos dispendiosas e que levarão à ocorrência de menos efeitos adversos (Fitzpatrick, 2015).

A medicina personalizada é particularmente usada na área da oncologia, com o objetivo de acompanhar o processo de desenvolvimento de novos fármacos e individualizar e direcionar a terapia para as especificidades do indivíduo (Jørgensen e Hersom, 2016).

Apesar de não serem extensivamente validados, foram identificados vários biomarcadores que podem contribuir para a definição dos fenótipos e endótipos da asma e prever possíveis respostas à terapêutica (Berry e Busse, 2016).

Como já foi descrito, a asma compreende uma coleção vasta de sintomas e manifestações que não respondem uniformemente à terapia standard, os corticosteróides (CE). Existem certos grupos de asmáticos que sofrem de uma vertente severa da doença, com exacerbações graves e difíceis de controlar, e apresentam elevado risco de morbidade e mortalidade, associado a um encargo maior para o serviço nacional de saúde. Uma tentativa no sentido de melhorar as respostas disponíveis para estes doentes assenta no uso de biomarcadores para desenvolver terapias direcionadas e mais eficazes (Medrek *et al.*, 2017).

Para que isto seja possível, é necessário superar algumas barreiras no que diz respeito à obtenção e validação destes biomarcadores. O principal obstáculo é a falta de padronização que existe quanto aos resultados, às técnicas e aos limites aceitáveis para cada biomarcador.

Idealmente, um biomarcador deve poder ser obtido através de processos simples, rápidos, não invasivos e pouco dispendiosos. A técnica de obtenção deve ser pouco complexa e mostrar baixa variabilidade perante diferentes operadores. Além disso, os biomarcadores devem proporcionar informação sobre o prognóstico e estado da doença, progredindo em sintonia com o agravar dos sintomas e normalizando com a restituição do estado de saúde normal (Fitzpatrick, 2015).

Biomarcadores T_{Helper}2

Eosinófilos

Os eosinófilos são um tipo de leucócitos que fazem parte do sistema imunitário e estão frequentemente associados a processos inflamatórios. A quantificação destas células pode ser efetuada no sangue e na expetoração, ainda que a correlação entre os valores obtidos nas duas amostras não seja, ainda, bem estabelecida (Medrek *et al.*, 2017).

A eosinofilia é uma característica comum à maioria dos asmáticos e pensa-se que seja fundamental na definição da fisiopatologia e severidade da doença. A infiltração de eosinófilos nas vias aéreas está diretamente relacionada com aumento dos danos nos tecidos, hiperreatividade brônquica e remodelação. Foi também demonstrado que a quantidade de eosinófilos diminui com a administração de CE, o que é um indicador de resposta terapêutica adequada (Berry e Busse, 2016).

A quantificação relativa de eosinófilos na expetoração induzida é um método não invasivo que permite a avaliação do nível de inflamação das vias aéreas. A eosinofilia na expetoração está relacionada com maiores níveis de obstrução das vias aéreas,

hiperreatividade brônquica e fibrose mais pronunciada quando comparada com indivíduos que não apresentam este biomarcador (Szeffler *et al.*, 2012).

Existem estudos que demonstram que uso deste biomarcador para guiar a terapêutica, nomeadamente no que diz respeito à dose de CE administrados, diminuiu o número de exacerbações. Por definição, a eosinofilia está presente em indivíduos que apresentem mais de 2% de eosinófilos numa amostra de expetoração (Medrek *et al.*, 2017).

A relação entre a eosinofilia e a boa resposta a CE é há muito conhecida, sabendo-se que este tipo de fármacos diminui consistentemente os níveis de eosinófilos. Além disto, alguns estudos confirmam que o mepolizumab reduz a eosinofilia na expetoração. Adicionalmente, um estudo que selecionou doentes com valores de eosinofilia na expetoração superiores a 3% para administração deste fármaco demonstrou uma redução considerável na frequência e gravidade das exacerbações, na ordem dos 50% (Medrek *et al.*, 2017).

A correlação entre a eosinofilia no sangue e na expetoração ainda não é completamente conhecida, no entanto pensa-se que ambos os biomarcadores se relacionem com a probabilidade de ocorrência de exacerbações. A determinação da quantidade de eosinófilos na expetoração não invalida a medição do mesmo biomarcador no sangue. É, aliás, aconselhável que se usem os dois em complementaridade (Berry e Busse, 2016).

Apesar deste biomarcador ser bastante conhecido e fornecer muita informação útil, o seu uso não se generalizou tanto como se esperava. Apesar de não requerer uma técnica complexa, a logística envolvida e a sua impraticabilidade em contexto clínico levaram a que houvesse pouca adesão por parte dos profissionais de saúde. Além disto, o procedimento para obtenção das amostras tem alguns riscos associados, já que a indução da produção do muco pode levar a episódios de broncoconstricção. Isto requer que a função pulmonar seja controlada durante o procedimento, o que implica o uso de alguns equipamentos dispendiosos (Szeffler *et al.*, 2012).

Está demonstrado que o uso da quantificação de eosinófilos na expetoração para definir opções terapêuticas melhora o estado de saúde em doentes adultos, mas o mesmo não se observou em crianças. Cerca de 41% das crianças asmáticas variam entre um perfil eosinofílico e não eosinofílico, o que reduz o interesse deste biomarcador para este grupo específico (Fitzpatrick, 2015). Uma outra limitação ao uso de eosinofilia na expetoração, é o facto do processo de obtenção de amostras exigir colaboração ativa do doente, o que nem sempre é possível de executar em pessoas debilitadas, com acentuada perda de função pulmonar ou em crianças (Szeffler *et al.*, 2012).

A contagem de eosinófilos no sangue, em valor relativo ou absoluto, é uma outra forma de monitorizar o estado da doença e a resposta farmacológica. A obtenção destes resultados é fácil e rápida, sendo apenas necessária uma amostra de sangue e procedimentos disponíveis na maioria dos laboratórios de análises clínicas (Medrek *et al.*, 2017).

A eosinofilia no sangue é um bom biomarcador de previsão para o risco de exacerbações e pensa-se que seja ainda mais confiável que a eosinofilia na expetoração (Berry e Busse, 2016). Elevados níveis de eosinófilos no sangue relacionam-se com aumento da gravidade dos sintomas, baixos valores de FEV₁ e aumento da hiperreatividade brônquica (Szeffler *et al.*, 2012). Doentes com valores de eosinofilia no sangue superiores a 400 células/ μ L apresentam sintomas mais graves e maior probabilidade de ocorrência de exacerbações graves (Medrek *et al.*, 2017).

Tal como na eosinofilia na expetoração, este biomarcador é indicador de uma boa resposta a CE. Estudos que envolviam a administração de reslizumab mostraram que quando se usava a eosinofilia no sangue superior a 400 células/ μ L como critério de inclusão havia uma melhoria considerável da qualidade de vida dos doentes (Medrek *et al.*, 2017). O mepolizumab, que está aprovado para o tratamento da asma severa, também mostrou conseguir prevenir exacerbações em cerca de 50% e diminuir os níveis de eosinofilia no sangue. Para a administração deste fármaco são considerados como bons candidatos doentes que tenham uma eosinofilia superior a 150 células/ μ L. Eosinofilia no sangue persistente, apesar do uso de CE, pode então ser um biomarcador indicador de uma resposta adequada a terapias anti-IL-5 (Berry e Busse, 2016).

O níveis de eosinófilos no sangue dependem de vários fatores, entre os quais a presença de algumas interleucinas, principalmente a IL-4, IL-13 e IL-5 (Szeffler *et al.*, 2012). Os valores de eosinofilia podem variar devido a terapias cujos alvos sejam as moléculas anteriormente referidas. Além disto, o envolvimento de eosinófilos em reações imunológicas em resposta a infeções parasitárias também pode causar um aumento dos seus níveis no sangue. Todos estes fatores devem ser tidos em conta quando se avalia este biomarcador (Medrek *et al.*, 2017).

Na maioria dos doentes com asma ligeira a moderada, consegue chegar-se a um controlo aceitável da doença sem recorrer ao uso destes biomarcadores. A sua importância é muito maior em doentes com asma severa, que mesmo estando a ser submetidos às terapias standard, sofrem com exacerbações frequentes e sintomas descontrolados (Berry e Busse, 2016).

Fração expirada de óxido nítrico

A medição da concentração de óxido nítrico no ar expirado funciona como um biomarcador de inflamação das vias aéreas mediada por processos T_H2 . O óxido nítrico é produzido no epitélio pela sintetase do óxido nítrico e funciona como vasodilatador e mediador inflamatório. O aumento do óxido nítrico durante processos inflamatórios e alérgicos resulta de uma sobrerregulação da enzima que o produz (Fitzpatrick, 2015). A medição deste parâmetro é feita através de processos não invasivos e seguros, como a espirometria, e que são fáceis de realizar com recurso a equipamentos amplamente acessíveis (Szeffler *et al.*, 2012).

Os asmáticos apresentam níveis mais elevados de fração expirada de óxido nítrico (FeNO) quando comparados com indivíduos saudáveis. Os valores de FeNO correlacionam-se com a hiperreatividade brônquica e são servem para prever a presença da doença e avaliar o risco de exacerbações (Berry e Busse, 2016). Tal como os níveis de eosinófilos, o FeNO é útil para prever a resposta à terapêutica com CE. Doentes com valores elevados deste biomarcador têm elevada probabilidade de apresentarem resposta adequada a este tipo de fármaco. Estudos em que usaram o FeNO para ajustar a terapêutica com CE resultaram em menos exacerbações. Os valores de FeNO variam intimamente com administração de CE e, por isso, é usado como uma ferramenta para avaliar a adesão à terapêutica. Verificou-se o mesmo com terapias biológicas, e por isso o FeNO é considerado um biomarcador de previsão de boa resposta terapêutica a fármacos cujo alvo é a IL-13, como o lebrikizumab (Medrek *et al.*, 2017).

Os valores de FeNO são medidos em partes por bilião (ppb), sendo que mais de 50 ppb é considerado elevado, 25 ppb é o valor normal num adulto. No entanto, para este biomarcador é mais importante considerar as flutuações dos valores medidos. Num indivíduo saudável a variação do FeNO não deve exceder os 10%, enquanto num asmático pode variar entre 20% a 40% (Szeffler *et al.*, 2012).

Valores elevados de FeNO estão associados a condições atópicas, tanto em doentes asmáticos como em doentes não asmáticos. Existem muitos fatores que podem alterar os valores de FeNO como idade, o género, status atópico, tabaco ou o uso de CE ou outros fármacos anti-inflamatórios. Apesar da sua simplicidade de obtenção e segurança para o doente, este biomarcador não é amplamente recomendado por *guidelines* (Kim *et al.*, 2017).

Periostina

A periostina é uma proteína da matriz extracelular produzida nas células epiteliais das vias aéreas e nos fibroblastos. Esta proteína é um produto da sobre expressão do gene POSTN mediada pelas interleucinas 4, 5 e 13 (Kim *et al.*, 2017). É facilmente medida no soro (Fitzpatrick, 2015).

A periostina é induzida, principalmente, pela IL-13, uma citocina T_H2, envolvida no recrutamento de eosinófilos e na inflamação de tecidos. Este biomarcador está relacionado com a promoção de fibrose subepitelial e, por isso, com processos de remodelação e pior função pulmonar (Medrek *et al.*, 2017). Valores altos de periostina estão associados a vertentes mais severas da asma com maior comprometimento do fluxo aéreo (Fitzpatrick, 2015).

Estudos com lebrikizumab, um anticorpo monoclonal dirigido para a IL-13, mostraram melhorias na ordem dos 8,2% no FEV₁ em doentes com níveis altos de periostina (Berry e Busse, 2016).

Pensa-se que a periostina possa ser representativa de um endótipo de asma T_H2 mediada pela IL-13. Por isso, é usada como biomarcador de previsão para a resposta a terapias anti IL-13 e anti IgE (Berry e Busse, 2016).

A periostina é um biomarcador robusto e estável ao longo do tempo, por isso as perspectivas para o seu uso são bastante promissoras. No entanto, existem vários fatores que influenciam os níveis desta proteína como status atópico, rinite, certos tipos de cancro ou doenças cardiovasculares (Medrek *et al.*, 2017). Os osteoblastos estão também envolvidos na produção da periostina e, desta forma, os valores da proteína podem estar alterados em doentes com osteoporose ou em crianças em fase de crescimento (Berry e Busse, 2016).

IgE total e específica

A presença de IgE específica é um marcador de asma atópica, sendo que a maioria dos asmáticos apresenta envolvimento alérgico. Na verdade, a presença de IgE e a exposição a alergénios são ambos fatores de risco para a severidade da doença (Berry e Busse, 2016). A produção de IgE é estimulada por uma cascata de sucessivas ativações mediadas pelas interleucinas 4, 5 e 13. A ligação de alergénios às IgE específicas levam à libertação de mediadores inflamatórios como a histamina, prostaglandinas e leucotrienos, culminando numa reação alérgica (Kim *et al.*, 2017).

O aumento dos níveis de IgE específica está associado a maior probabilidade de manifestação de sintomas como dispneia sibilante, baixos valores de FEV₁ e a asma mais

severa, apesar destas relações serem altamente dependentes da idade dos indivíduos (Berry e Busse, 2016).

As IgE total e específica podem ser medidas através de ensaios imunológicos, ou a IgE específica pode ser medida, mais vulgarmente, através de testes de alérgenos na pele. Contudo, este teste em específico acarreta algumas fragilidades como a variabilidade inerente à técnica e aos reagentes usados, sendo por isso pouco fiável, além de não fornecer resultados quantitativos (Szeffler *et al.*, 2012).

A presença de níveis elevados de IgE parece reproduzir um perfil inflamatório T_H2 , associado a asma severa. O desenvolvimento de terapias direcionadas para a IgE pretende criar uma solução para este tipo de doentes. O omalizumab é um anticorpo monoclonal direcionado para a IgE que mostrou eficácia na prevenção de exacerbações. Esta associação parece ser válida para outros biomarcadores que definem endótipos mediados por inflamação T_H2 , sendo que níveis elevados de FeNO, de eosinófilos no sangue e de periostina também estão associados a diminuições do número de exacerbações com o uso de terapias direcionadas para a IgE (Medrek *et al.*, 2017).

A IgE total é um biomarcador com pouca especificidade para a asma. Pelo contrário, a IgE específica reflete principalmente o estado atópico e nível de sensibilização a alérgenos, fatores que estão relacionados com a probabilidade de desenvolver dispneia sibilante (Szeffler *et al.*, 2012).

Dipeptil-peptidase-4

A dipeptil-peptidase-4 (DPP-4) surgiu como um possível biomarcador após a descoberta de que a produção desta proteína era induzida pela IL-13. A DPP-4 promove a proliferação de células do músculo liso nas vias aéreas e a produção de fibronectina, uma glicoproteína envolvida em processos de fibrose (Kim *et al.*, 2017). Um estudo mostrou que doentes com elevados níveis de DPP-4 no soro quando tratados com tralokinumab apresentavam melhorias na função pulmonar e na qualidade de vida. A DPP-4 é, no entanto, produzida em muitas outras situações diversas que não se relacionam com a asma, por isso o uso deste biomarcador é ainda controverso (Medrek *et al.*, 2017).

Citocinas T_{H2} Helper 2

As interleucinas 4, 5 e 13 são entidades mediadoras da inflamação tipo 2. Estas citocinas estão envolvidas no recrutamento, ativação e maturação dos eosinófilos e na síntese de IgE (Kim *et al.*, 2017). As medições diretas de IL-13 na expetoração e em lavagens broncoalveolar mostraram níveis elevados desta citocina em doentes asmáticos, em

comparação com pessoas saudáveis, que apresentavam valores normais. Doentes com níveis elevados de IL-13 também mostravam melhorias na qualidade de vida e nos valores de FEV₁ ao após tratamento com tralokinumab (Medrek *et al.*, 2017).

Leucotrienos E4

Os leucotrienos E4 (LTE4) são lípidos resultantes do metabolismo do ácido araquidónico, cuja ação promove broncoconstrição por contração do músculo liso e promove ainda a ativação da cascata inflamatória tipo 2 (Medrek *et al.*, 2017).

Os LTE4 estão associados a exacerbações severas e elevado comprometimento do fluxo aéreo, supondo-se que este biomarcador possa ser representativo do endótipo de asma induzida pela aspirina (Fitzpatrick, 2015).

Os CE não parecem ser eficazes a reduzir os níveis deste marcador, ao passo que os antagonistas dos leucotrienos apresentam bons resultados (Szeffler *et al.*, 2012). Um estudo efetuado em crianças asmáticas mostrou que níveis elevados de LTE4 previam melhores respostas terapêuticas aos antagonistas dos leucotrienos e ineficácia perante os CE (Fitzpatrick, 2015).

Este biomarcador pode ser detetado de forma não invasiva na urina, através de uma análise simples e sem qualquer risco para o doente (Fitzpatrick, 2015).

Os LTE4 são ainda pouco utilizados no contexto clínico e existem poucas associações a outros fenótipos e endótipos, o que torna a sua utilidade limitada (Szeffler *et al.*, 2012).

Bromotirosina

A bromotirosina em elevadas concentrações está associada a tipos de asma alérgica, limitação de fluxo aéreo e risco aumentado de exacerbações. Este marcador é facilmente detetado na urina, num processo não invasivo.

Alguns estudos mostram que valores elevados de bromotirosina são bons biomarcadores de previsão de resposta adequada a CE, sendo que este fármaco se mostra eficaz na diminuição dos títulos deste marcador.

A sua aplicação à prática clínica é ainda discutível, por não estarem documentadas correlações fortes com outros biomarcadores que possam validar os resultados dos estudos disponíveis sobre a bromotirosina (Fitzpatrick, 2015).

Biomarcadores não T_{Helper}2

Neutrófilos

Tal como os eosinófilos, os neutrófilos podem ser observados em grande quantidade em amostras de expectoração e de sangue em indivíduos asmáticos. A neutrofilia está associada a tipos de asma mais severos. Existem estudos que demonstram que doentes que apresentam sintomas mais severos têm níveis elevados de neutrófilos na expectoração, em comparação com doentes com asma ligeira ou moderada (Medrek *et al.*, 2017).

Como já foi referido, a neutrofilia e a eosinofilia podem coexistir, não se anulando mutuamente, mas a neutrofilia em particular está associada a níveis baixos de FEV₁ (Kim *et al.*, 2017).

Alguns estudos propõem o uso de macrólidos, uma classe de antibióticos, como terapêutica nestes tipos de asma. Os macrólidos exibem efeitos anti-inflamatórios além do sua atividade antibiótica, e conseguem diminuir os níveis de neutrofilia nas vias aéreas. Está demonstrado que a administração de claritromicina e azitromicina leva a uma diminuição do número de exacerbações e a uma melhoria na qualidade de vida dos doentes que apresentam um perfil inflamatório não eosinofílico (Medrek *et al.*, 2017).

Citocinas não T_{Helper}2

A interleucina 17 está intimamente ligada com tipos de asma severa. A IL-17, produzida pelas células T_H17, está associada ao aumento da inflamação neutrofílica das vias aéreas e com a promoção da síntese de IL-6 e IL-8 (Kim *et al.*, 2017).

Pensa-se que a ativação dos mecanismos mediados pela IL-17 possa condicionar a resposta a CE, tornando-os ineficazes. Apesar disto, ainda não está disponível nenhum fármaco anti IL-17 que demonstre eficácia e segurança adequadas (Medrek *et al.*, 2017).

A maioria dos biomarcadores estudados refere-se a tipos de asma eosinofílica, um nicho para o qual existem várias opções terapêuticas extensivamente conhecidas. A grande lacuna reside na caracterização de marcadores para doentes que apresentam perfis inflamatórios não eosinofílicos (Berry e Busse, 2016). Estes são o subgrupo de doentes com vertentes de asma mais severas, menos opções terapêuticas e que mais sobrecarregam os serviços de saúde. A baixa eosinofilia está associada a perda irreversível de função pulmonar, o que torna urgente o desenvolvimento de novas abordagens para que se possa melhorar a qualidade de vida destes doentes (Medrek *et al.*, 2017).

Alguns investigadores defendem que a abordagem aos biomarcadores deve assentar numa sinergia que permita combinar todo o conhecimento, usando vários biomarcadores para definir um doente, não recorrendo apenas a uma análise simplista. A combinação de vários biomarcadores na definição de fenótipos e endótipos gera um maior poder preditivo associado a esta ferramenta (Medrek *et al.*, 2017).

DE FENÓTIPOS A ENDÓTIPOS

Um fenótipo é definido como o conjunto de características observáveis que resultam da interação do genótipo com o meio envolvente. Sendo assim, há muito se pensa que a asma não deverá ser uma única doença, com apenas um mecanismo fisiopatológico definido, mas sim um conjunto destes fenótipos. A vastidão de sintomas e manifestações que estão abrangidos pelo conceito “asma”, justifica a categorização em fenótipos, diferentes síndromes ou até várias doenças distintas que, erradamente, tem vindo a ser diagnosticadas como asma. A sua evidenciada heterogeneidade e complexidade levou investigadores a pensar que seria possível agrupar os doentes de acordo com as características comuns que apresentavam, e assim obter melhores estratégias terapêuticas (Wenzel, 2006). A perceção de heterogeneidade da asma surgiu através de constatações de que nem todos os asmáticos teriam o mesmo nível de envolvimento alérgico numa exacerbação, ou que existiriam diferentes idades para o aparecimento dos sintomas, no entanto a disparidade que mais atenção mereceu foram as variações observadas na resposta à terapêutica (Wenzel *et al.*, 1999).

A distinção da asma em diferentes variantes, apesar de pouco compreendidas, tem vindo a ser feita, sistematicamente, pelo menos desde os anos 40 do século passado. Começaram por ser observados dois tipos de asma: a extrínseca, que estaria ligada a alérgenos exógenos, a reações alérgicas e à atopia; e a intrínseca, que era independente do meio envolvente, não estaria ligada à atopia e se verificava o começo dos sintomas na idade adulta (Desai e Oppenheimer, 2016). Seguiram-se vários estudos que deram particular relevância à idade em que os sintomas se manifestavam. Um em particular mostrou que a asma com uma componente mais atópica e alérgica era observada em crianças, enquanto que a asma que tinha o seu começo na idade adulta mostrava pior função pulmonar. A pesquisa evoluiu também no sentido de classificar a doença de acordo com a resposta à terapêutica, mostrando que, em geral, a eosinofilia era um bom marcador de um tipo de asma que respondia ao tratamento com CE (Wenzel, 2006).

O investimento nesta área do conhecimento é de extrema importância, já que a estratificação correta dos doentes e uma abordagem terapêutica baseada nos sintomas e nas suas características individuais podem ajudar no controlo da asma, melhoria da sintomatologia e num aumento da qualidade de vida (Haldar *et al.*, 2008).

Fenótipos

Asma definida pela severidade da doença

Os níveis de severidade da asma estão bem definidos e são relativamente fáceis de identificar e de observar. Esta distinção baseia-se numa avaliação retrospectiva da intensidade e frequência das exacerbações e da utilização de medicação para controlo da sintomatologia e do compromisso da função pulmonar (Global Initiative For Asthma (GINA), 2018). Ademais, a severidade pode variar não só com processos fisiopatológicos intrínsecos, mas também com a presença de co-morbilidades ou da coincidência com a exposição a fatores exacerbantes extrínsecos (Lötvall *et al.*, 2011). É importante evidenciar a diferença entre severidade e mau controlo da doença, para que se possa intervir nos casos de má adesão à terapêutica e não recorrer a medidas extraordinárias desnecessariamente. Além do que foi referido anteriormente, existem comportamentos, como fumar, que podem modelar a severidade dos sintomas e a afetar a definição correta do fenótipo (Lötvall *et al.*, 2011). Por isso é fulcral saber o historial clínico do doente, identificando co-morbilidades associadas ou dificuldades, quer a nível de técnica de inalação quer relativamente a problemas socioeconómicos que possam levar à não adesão à terapêutica (Global Initiative For Asthma (GINA), 2018).

Foram identificados alguns fenótipos relacionados com a severidade dos sintomas e com os níveis de restrição do fluxo aéreo. Além disso, a maioria das *guidelines* orienta os profissionais de saúde para uma estratificação dos doentes de acordo com 5 níveis de severidade, cujo incremento é acompanhado por um aumento da dose de CE e pela adição de terapias complementares para atingir o controlo desejado (Global Initiative For Asthma (GINA), 2018).

Aos fenótipos de asma mais severos estão associados níveis mais baixos de atopia, pior função pulmonar e relatos prévios de pneumonias. Pensa-se que para estes fenótipos possam ser usados biomarcadores como o fator de transformação do crescimento β (TGF- β), interleucina 11 (IL-11), fator de necrose tumoral α (TNF- α) e a interleucina 8 (IL-8). Contudo, ainda não é possível distinguir efetivamente os diferentes tipos de asma, ligeira, moderada ou severa, através do uso de biomarcadores, por não existirem ainda estudos que

os validem. Outra lacuna desta categorização é o facto de não se conseguir identificar biomarcadores de previsão para a progressão da doença dependendo da sua severidade (Wenzel, 2006).

É importante reconhecer que os fenótipos de asma mais severa, apesar de comporem apenas uma pequena parte da população asmática, são aqueles para os quais não existe ainda uma intervenção farmacológica adequada e constituem, por isso, uma grande lacuna na gestão desta doença (Anderson, 2008).

Asma com propensão para a exacerbações

Uma exacerbação representa uma alteração brusca da condição respiratória do doente, com aumento dos sintomas como tosse, dispneia sibilante e aperto torácico e progressiva diminuição da função pulmonar. Normalmente, estes episódios requerem o uso da medicação de alívio. Quase todos os doentes diagnosticados com asma já experienciaram uma ou mais exacerbações, com maior ou menor severidade. Usualmente acontecem quando existe exposição a fatores externos que desencadeiam um declínio brusco do fluxo aéreo ou também como reflexo de um mau uso da medicação de controlo (Global Initiative For Asthma (GINA), 2018).

Todavia, observa-se um grupo restrito de asmáticos que independentemente de elevados níveis de adesão à terapêutica demonstram grande propensão para terem exacerbações severas e frequentes. Esta é a principal característica que define este grupo. Foram também identificados fatores que parecem estar associados à ocorrência destas exacerbações como baixos valores de FEV₁, início dos sintomas na infância e exacerbações em resposta a aspirina ou outros fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (Wenzel, 2006). Noutro estudo, foi também identificado um fenótipo concordante, constituído por indivíduos com asma severa, com comprometimento da função pulmonar considerável, mas reversível, e com um historial de exacerbações graves. Cerca de 40% das pessoas incluídas nesse fenótipo já tinham sido admitidas, pelo menos uma vez, num serviço de urgência devido a um destes episódios (Moore *et al.*, 2010).

Um dos fatores que dificulta a classificação deste fenótipo é a dispneia atenuada e retardada que estes doentes experienciam quando existe obstrução das vias aéreas, cujo mecanismo não está ainda completamente elucidado.

Este é um dos fenótipos para os quais ainda não se conhecem biomarcadores, mas é um nicho importante que vale a pena estudar, pois são estes doentes que mais recorrem aos serviços de urgência. Além do mais, este fenótipo constitui uma das vertentes mais severas da asma (Wenzel, 2006).

Asma com obstrução crónica das vias aéreas

Em alguns doentes, observa-se uma restrição crónica do fluxo aéreo. Apesar disto, estes indivíduos apresentam apenas sintomas esporádicos e exacerbações moderadas. A perda de função pulmonar crónica observa-se principalmente em doentes que apresentam uma componente alérgica menos acentuada. Pensa-se que a componente alérgica possa servir como mecanismo de proteção contra a perda irreversível de função pulmonar, apesar desta ser desconhecida. Isto ocorre em algumas crianças, predominantemente do sexo masculino, e que demonstram menos propensão para exacerbações. Foram identificados alguns polimorfismos genéticos na interleucina 4 (IL-4) e no TGF- β associados a este fenótipo, o que pode demonstrar a sua utilidade como biomarcadores (Wenzel, 2006).

Asma refratária ao tratamento

A maioria dos doentes que não respondem à terapia com CE enquadram-se no grupo da asma severa, apesar desta resistência existir em todos os tipos de severidade de asma. Inicialmente, assumiu-se que a falta resposta resultava de características inerentes ao doente, como deficiências enzimáticas que impediam a ação dos CE. Todavia, agora sabe-se que nem todos os asmáticos apresentam inflamação eosinofílica e alguns não apresentam de todo. Alguns estudos sugerem que a ausência de eosinófilos na expetoração é um biomarcador de previsão da não resposta a CE (Wenzel, 2006). Além disto, o FeNO e a bromotirosina na urina são também bons biomarcadores de previsão neste caso (Cowan *et al.*, 2015).

Asma definida pela idade do início dos sintomas

Quando os sintomas da asma aparecem em criança (arbitrariamente, menores de 12 anos), os doentes apresentam uma elevada vertente atópica e alérgica e maior hiperreatividade a alérgenos. É também comum observar historial de eczema e casos de asma na família neste grupo (Wenzel, 2006). A maioria dos doentes apresenta função pulmonar normal e reversível e poucos relatos de exacerbações severas (Moore *et al.*, 2010).

O aparecimento dos sintomas na idade adulta engloba um espectro bem mais variado da doença, com relativamente pior função pulmonar e menos evidências de atopia (Moore *et al.*, 2010). Haldar *et al.* (2008) também descreveu um grupo constituído principalmente por mulheres obesas, com baixos níveis de atopia e inflamação eosinofílica, cujos sintomas se iniciaram em adulto. Estes doentes tendem a ter um rápido declínio do FEV₁ e progredir no sentido de perda de função pulmonar não reversível (Anderson, 2008).

Asma induzida por aspirina e outros Anti-inflamatórios não esteróides

A aspirina é um dos fatores desencadeadores de exacerbações mais estudado, principalmente observado em grupos com asma severa e cujos sintomas tiveram início em adulto, e em indivíduos com pólipos nasais (Wenzel, 2006). Este fenótipo está associado a baixos níveis de atopia e a elevados níveis de leucotrienos e de eosinófilos no sangue e nos tecidos.

O processo de sensibilização à aspirina não é mediado pela IgE, mas por uma modulação da produção das prostaglandinas, levando ao aumento do número de leucotrienos. Por isso, apesar de não mostrarem resposta à terapêutica com CE, estes doentes respondem bem ao uso de antagonistas dos leucotrienos (Lemanske e Busse, 2010).

Asma induzida pelo exercício físico

Este tipo de asma é observado num grupo bastante restrito de doentes, como alguns atletas de alta competição, e está relacionado com o desenvolvimento de broncoconstrição associada à prática desportiva (Wenzel, 2006). Os doentes que se enquadram neste fenótipo são predominantemente do sexo feminino e referem a ocorrência de poucas exacerbações e uso reduzido de CE (Moore *et al.*, 2010).

Asma ocupacional

Este fenótipo representa cerca de 15% da asma em adultos. Pode desenvolver-se através de mecanismos mediados pela IgE, quando o alergénio desencadeador tem um elevado peso molecular. Pelo contrário, se o alergénio tiver baixo peso molecular, a resposta através da IgE não é consistentemente observável. Existe ainda um terceiro caso em que ocorre uma resposta não imunológica rápida após exposição a elevadas concentrações de alergénio. Pensa-se que os mecanismos inflamatórios podem persistir mesmo com a interrupção da exposição ocupacional (Wenzel, 2006).

Asma eosinofílica

Este é provavelmente o fenótipo mais estudado e reconhecido há mais anos. A presença de eosinófilos no sangue, expetoração e tecidos de asmáticos é amplamente reconhecida, sendo que cerca de 50% dos doentes tem algum tipo de envolvimento eosinofílico. Alguns estudos afirmam que a eosinofilia aumenta com a severidade da doença,

chegando esta inflamação a ser persistente num determinado grupo de doentes. A eosinofilia persistente está associada à asma na idade adulta e a exacerbações em resposta à aspirina.

A inflamação mediada por eosinófilos relaciona-se diretamente com uma agudização dos sintomas e maior risco de exacerbações em comparação com outros fenótipos (Wenzel, 2006).

Asma neutrofílica

A asma pode ter uma componente inflamatória mediada por neutrófilos. Este fenótipo é observado maioritariamente em doentes com asma severa, com elevados níveis de mortalidades associados a exacerbações súbitas. Existem alguns fatores que podem contribuir para este perfil inflamatório como o tabaco, exposição ocupacional ou infeções virais.

O tratamento com CE inibe a apoptose dos neutrófilos, contribuindo assim para o seu aumento. Isto é um dos fatores que contribui para que este fenótipo ganhe contornos bastante severos.

Nestes doentes observam-se níveis baixos de FEV₁ e aumentos na IL-8. Apesar da existência destes biomarcadores, pouco validados, não estão ainda desenvolvidas terapias anti-neutrofílicas direcionadas, o que se torna premente visto que estes doentes não apresentam uma resposta adequada a CE (Wenzel, 2006).

Asma paucigranulocítica

Apesar da asma ter uma reconhecida componente inflamatória, foram observados os seus sintomas característicos em indivíduos sem qualquer sinal de inflamação, ou seja, na ausência de eosinófilos ou neutrófilos elevados (Desai e Oppenheimer, 2016). Apesar de não se saber se esta ausência é real ou se resulta de amostras mal recolhidas, a realidade é que estes doentes se mantêm sintomáticos mesmo com utilização de doses elevadas de CE (Wenzel, 2006).

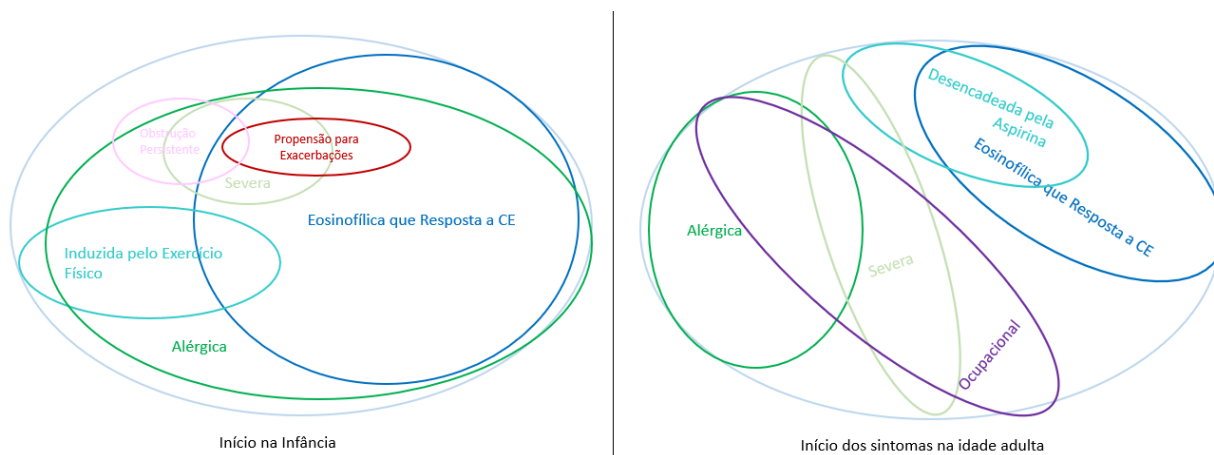


Figura 1: Representação gráfica da definição de fenótipos. Adaptado de Wenzel (2006).

Como se observa na figura 1, pode denotar-se uma sobreposição considerável entre os fenótipos anteriormente descritos, o que torna difícil a sua classificação. Isto significa que as características usadas para os distinguir, apesar de úteis, não são suficientes para clarificar abordagens terapêuticas mais eficazes (Desai e Oppenheimer, 2016).

Apesar de estarem extensivamente documentados, os fenótipos falham no sentido em que não permitem conhecer o mecanismo patológico a nível molecular. Por isso, os fenótipos deram lugar aos endótipos. Um endótipo é uma forma de caracterizar subtipos de uma doença quer a nível funcional e patológico quer a nível molecular, ou de acordo com a resposta à terapêutica (Anderson, 2008). Consequentemente, o estabelecimento de endótipos conhecidos pode ajudar na descoberta de novas terapias e biomarcadores de previsão e de diagnóstico. Adicionalmente, podem ser uma mais-valia para prever respostas às terapêuticas atualmente disponíveis e auxiliar na gestão desta doença tão complexa (Lötvall *et al.*, 2011).

A catalogação dos endótipos pode fazer-se através de análises de clusters, onde se avaliam parâmetros como resposta à terapêutica, biomarcadores, genética, dados histopatológicos e clínicos e epidemiologia. Isto garante uma abordagem menos tendenciosa e mais objetiva do que aquela que era usada para definir os fenótipos, já que dependia muito de observações dos profissionais de saúde e de relatos dos doentes (Wenzel, 2012).

Endótipos

Asma associada a inflamação T_H2

Asma alérgica com início na infância

A maioria dos asmáticos encontra representação neste endótipo em particular, sendo que a generalidade dos casos de asma que persistem na idade adulta tiveram início na infância, com demarcadas componentes alérgicas e atópicas e hipersensibilidade a alérgenos (Desai e Oppenheimer, 2016). Cerca de 40% das pessoas que configuram este endótipo têm outras condições associadas como rinite ou dermatite atópica (Wenzel, 2012).

Este endótipo compreende doentes com vários níveis de severidade, desde a ligeira à mais severa, e que apresentam múltiplas respostas à terapêutica, apesar de a maioria apresentar resposta adequada à terapia com CE (Lötvall *et al.*, 2011). O tipo de asma mais severo apresenta reação positiva nos testes de IgE específica na pele, pior função pulmonar, historial clínico de pneumonia, além de que, geneticamente, é provável que os indivíduos afetados sejam de etnia africana, o que demonstra que tanto os fatores genéticos como ambientais são importantes na patogénese da doença. Geneticamente, está também provada uma relação de forte hereditariedade neste tipo de asma (Wenzel, 2012).

Pensa-se que uma das possíveis explicações para o aumento da severidade da asma com inflamação T_H2 seja o envolvimento de outros mecanismos inflamatórios mediados por células T_H1 e T_H17, ou até mesmo processos de imunidade inata (Wenzel, 2012).

No que diz respeito a biomarcadores, neste endótipo podem ser registados níveis variáveis de eosinofilia. Num estudo que identificou vários grupos de doentes, baseado na avaliação da presença de alguns biomarcadores, concluiu que no caso de asma moderada e com níveis médios a elevados de eosinófilos, se identificava a presença de IL-5, IL-13, eosinofilia no sangue, de neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN) e de periostina, verificando-se títulos mais elevados nos casos mais severos. No grupo com eosinofilia moderada pensa-se que a inflamação T_H2 esteja circunscrita aos pulmões, o que contribui para um menor risco de perda irreversível de função pulmonar e menor resistência à terapêutica com CE. Pelo contrário, o grupo com elevada eosinofilia apresenta inflamação sistémica que parece comprometer os resultados terapêuticos (Agache *et al.*, 2018).

Adicionalmente, foram reportados níveis elevados de mutações nos genes associados às citocinas T_H2, nomeadamente a IL-4, IL-13 e fator de transcrição específico de células T (GATA-3), relacionados com variantes mais severas da doença (Wenzel, 2012).

Asma com eosinofilia persistente e início na idade adulta

A eosinofilia persistente em doentes que estão a ser tratados com CE, é um indicador de asma severa. Maioritariamente, tem início na idade adulta e uma componente alérgica menos pronunciada (Desai e Oppenheimer, 2016). Em comparação com o endótipo anteriormente descrito, este apresenta uma probabilidade muito menor de ter algum tipo de relação hereditária.

A ausência de processos alérgicos leva a pensar que a inflamação presente, apesar de ser T_H2 , é acompanhada de outros mecanismos alternativos e provavelmente, mais complexos, em que se observam níveis elevados de citocinas T_H2 mas em que não há envolvimento de IgE, tal como se verifica em alguns tipos de cancro (Wenzel, 2012).

Alguns indivíduos apresentam um processo inflamatório misto com eosinofilia e neutrofilia, o que comprova a existência de vários mecanismos inflamatórios associados, nomeadamente alguns que envolvem a presença de IL-17 e IL-33.

Pensa-se que o fenótipo anteriormente descrito “Asma induzida por aspirina e outros AINEs” possa ser um subendótipo deste, pelas suas características semelhantes, nomeadamente a ausência de envolvimento de IgE (Desai e Oppenheimer, 2016).

Os biomarcadores deste endótipo são predominantemente aqueles associados à inflamação T_H2 , apesar da manifesta ausência da componente alérgica. Observa-se presença de IL-5 e IL-13 e periostina, 15-lipoxigenase-1, sintetase do óxido nítrico (iNOS) e eotaxinas. Tal como na asma induzida pela aspirina, alguns indivíduos apresentam níveis elevados de leucotrienos no sangue e na urina. Foram reportados níveis altos de TGF- β e de FeNO consistentes com níveis também altos de eosinófilos no sangue, associados ao espessamento da membrana basal das vias aéreas (Desai e Oppenheimer, 2016).

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes a este endótipo são ainda surpreendentes, visto que é presumível que os níveis de eosinofilia baixem rapidamente aquando da administração de CE. Logo, não seria de esperar que a quantidade de eosinófilos se mantivesse persistentemente elevada em doentes submetidos a esta terapêutica. Para além do mais, nestes doentes regista-se um aparente agravamento progressivo dos sintomas (Wenzel, 2012). Neste endótipo, a maioria dos doentes já recorreu pelo menos uma vez aos serviços de urgência em consequência de uma exacerbação (Lötvall *et al.*, 2011).

Dentro deste endótipo, existe ainda um outro subgrupo com envolvimento moderado de inflamação T_H2 e que apresenta uma elevada frequência de ocorrência de exacerbações graves. Apesar de se enquadrar nos padrões daquilo que é considerado asma mediada por inflamação T_H2 e de poder ser elegível para tratamento com mepolizumab ou

lebrikizumab, este subendótipo não apresenta níveis elevados de IL-5 nem de IL-13, nem de periostina. Sendo assim, este grupo, provavelmente, irá registrar respostas refratárias às terapêuticas geralmente direcionadas para este tipo de inflamação (Agache *et al.*, 2018).

Asma induzida pelo exercício físico

Este endótipo caracteriza-se, nomeadamente, por sintomas cujo início se verifica após a prática de exercício físico. Ainda que existam dúvidas sobre a fisiopatologia deste grupo específico, várias análises de clusters identificaram claramente um endótipo de asma ligeira onde os doentes apresentam broncoconstrição reativa em resposta à atividade física continuada, registando declínios de 10-15% no FEV₁. Os sintomas aparecem, principalmente, em ambientes de ar bastante seco e frio (Wenzel, 2012). É mais comum em atletas com predisposição para a atopia (Desai e Oppenheimer, 2016). Apesar de estar associado à inflamação T_H2, tanto existem doentes que apresentam elevados níveis de eosinófilos no sangue e nos tecidos, como existem outros que apresentam baixa eosinofilia e presença de mastócitos.

Lötvall *et al.* (2011) descreveu também um subtipo deste endótipo denominado “asma dos esquiadores”, em que o ar seco e frio era também um fator de risco para a ocorrência de exacerbações, mas em que os asmáticos não apresentavam uma componente alérgica tão marcada. Ainda assim, apresentam níveis altos de macrófagos, linfócitos e neutrófilos, e níveis baixos de eosinófilos.

Asma não associada a inflamação T_H2

Asma relacionada com obesidade

Ainda que não se saiba com certeza se a obesidade é um fator que contribui para a patogénese da asma ou se apenas é uma co-morbilidade bastante comum, tem sido amplamente sugerido que obesidade desempenhe um papel fundamental na definição dos sintomas e da severidade da doença (Wenzel, 2012).

Este grupo é principalmente constituído por mulheres, com poucas manifestações alérgicas ou evidências de atopia e que apresentam sintomas bastante graves com início na idade adulta. Estes doentes recorrem com frequência aos serviços de urgência e requerem intervenções médicas complexas (Moore *et al.*, 2010).

A obesidade está associada a um estado pró-inflamatório generalizado, com envolvimento de mediadores como TNF- α , IL-6 e leptinas. Neste endótipo, podemos

considerar como biomarcadores níveis baixos de FeNO, baixa eosinofilia e adipocinas. No geral, estes doentes apresentam resposta inadequada a CE (Desai e Oppenheimer, 2016).

Não obstante à identificação deste endótipo, existem indivíduos asmáticos com inflamação T_H2 que são obesos e alguns estudos sugerem que a perda de peso leva a um aumento da produção de citocinas T_H2 e a um conseqüente agravamento dos sintomas. Por isso, é importante diferenciar bem estes dois tipos de doentes, que se distinguem principalmente pela componente alérgica associada ou não à asma, de forma a poder orientar as soluções terapêuticas da melhor forma (Wenzel, 2012).

Asma neutrofílica

Existem poucos dados que suportem a classificação deste endótipo, mas há muito que se observa neutrofilia em indivíduos asmáticos. Usualmente, é observada em doentes que estão a ser tratados com CE, pois estes impedem a apoptose dos neutrófilos. A asma neutrofílica está associada a uma baixa função pulmonar, maior obstrução das vias aéreas e maior espessamento das membranas basais (Desai e Oppenheimer, 2016)

Este endótipo verifica-se maioritariamente em adultos com asma severa, elevado recurso a serviços de urgência e elevado uso de CE sistémicos. Estudos genéticos indicam que neste endótipo existe uma sobrerregulação dos genes associados à IL-1 e ao TNF- α . Adicionalmente, registam-se níveis elevados de neutrófilos na expetoração (Wenzel, 2012). Este endótipo torna-se particularmente complexo e difícil de compreender pois a neutrofilia muitas vezes coexiste com a eosinofilia, tornando-se assim num tipo de asma de alto risco, em que ainda pouco se sabe sobre opções terapêuticas (Wenzel, 2012).

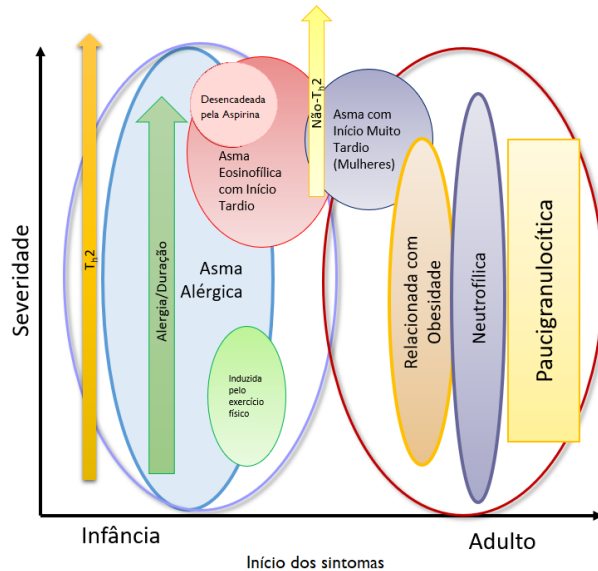


Figura 2: Representação gráfica da definição de endótipos. Adaptado de Wenzel (2012)

Conforme se observa na figura 2, uma representação daquilo que se pensa serem os endótipos, nota-se uma clara organização e definição de conceitos. Percebe-se que a idade do início dos sintomas e a sua severidade são pontos fulcrais na delimitação destes grupos. A asma é, de facto, uma doença complexa repleta de heterogeneidades pouco compreendidas, por isso é compreensível que se continuem a observar sobreposições entre os endótipos, visto que os seus mecanismos moleculares não são ainda completamente conhecidos e isto impede que se estabeleçam fronteiras definidas.

O conceito de fenótipo evoluiu rapidamente por se perceber claramente em que pontos falhava. Sendo assim, os endótipos abordam uma vertente mais clínica da doença, levando em consideração processos fisiopatológicos, dando realce às células e às moléculas que os medeiam, e às características individuais de cada doente (Wenzel, 2012).

O surgimento de novas terapias biológicas torna o estudo desta área cada vez mais importante, elevando a relevância de abordagens direcionadas para uma otimização da terapêutica (Desai e Oppenheimer, 2016).

MEDICINA PERSONALIZADA E TERAPIAS BIOLÓGICAS

Atualmente, as terapias disponíveis para o controlo da asma baseiam-se no uso generalizado de CE. As orientações recomendam aumentos na dose destes fármacos através de uma abordagem baseada nos sintomas e no controlo que os doentes conseguem alcançar. Com o agravamento dos sintomas é também recomendada a associação de outros fármacos

como agonistas adrenérgicos β_2 seletivos de longa duração de ação, antagonistas dos leucotrienos e metilxantinas. Apenas no degraú mais severo da doença são recomendadas terapias biológicas direcionadas para a IgE e para a IL-5 (Global Initiative For Asthma (GINA), 2018).

Graças ao desenvolvimento de que a medicina e a farmacologia têm sido alvo nos últimos anos, principalmente devido a avanços na área oncológica, desenvolveu-se uma abordagem terapêutica denominada medicina personalizada, ou também designada como medicina de precisão. A medicina personalizada baseia-se em características do doente em combinação com informação obtida de biomarcadores e com dados genéticos (Meyers *et al.*, 2014). Este tipo de abordagem leva a melhores resultados terapêuticos, pois tem em consideração os processos moleculares que estão na génese das patologias, permitindo identificar os endótipos e direcionar as terapias. Não obstante, a medicina personalizada é de extrema utilidade numa doença tão heterogénea como a asma pois permite ajustar as terapias não só de acordo com a fisiopatologia, mas com o contexto social e económico do doente, procurando identificar qual a melhor solução para cada indivíduo em particular (Chung, 2017). Esta abordagem permite gerar poupanças para o Estado e aliviar os encargos com a saúde, pois possibilita que se escolha a terapia adequada para cada doente baseada numa probabilidade de resposta positiva (Meyers *et al.*, 2014).

A aplicação da medicina personalizada à asma, em específico, tem sendo escassa. O reconhecimento da componente inflamatória da asma levou ao uso generalizado de CE. Apesar de hoje se saber que existem biomarcadores que podem avaliar a resposta terapêutica a CE, nenhum deles é ainda usado na prática para direcionar esta terapia, ainda que os vastos efeitos secundários e a pouca especificidade de ação destes fármacos sugiram a manutenção de doses tão baixas quanto possível (Chung *et al.*, 2014).

Com o desenvolvimento e estudo dos endótipos, a introdução da medicina personalizada em ensaios clínicos e na escolha de terapêuticas tornou-se bastante mais simples. A maioria das terapias biológicas em desenvolvimento, atualmente, são direcionadas para moléculas características de endótipos de asma cujo mecanismo inflamatório é mediado por inflamação T_H2 , nomeadamente para as citocinas, interleucinas 4, 5 e 13, e IgE (Muraro *et al.*, 2016). Estão ainda em desenvolvimento fármacos que atuam nos recetores das prostaglandinas (Stokes e Casale, 2016).

Os fármacos direcionados para a IL-5 impedem a ação desta citocina no desenvolvimento e maturação de eosinófilos. Existem dois mecanismos principais através dos quais se pode bloquear o efeito desta citocina: 1) o uso de anticorpos monoclonais,

nomeadamente o mepolizumab e o reslizumab, que se ligam à IL-5; 2) e o uso de anticorpos monoclonais, como o benralizumab, que se ligam aos recetores da IL-5.

O mepolizumab não mostrou resultados satisfatórios nos primeiros ensaios clínicos realizados, não se observando melhorias na função pulmonar ou nos sintomas (Muraro *et al.*, 2016). No entanto, a observação de que este fármaco era capaz de diminuir os níveis de eosinofilia, levou a que os indivíduos fossem selecionados de acordo com a quantidade de eosinófilos no sangue ou na expetoração para administração deste anticorpo. Estudos posteriores demonstraram que o mepolizumab era eficaz na redução do número de exacerbações e na dose necessária de CE em doentes com asma severa eosinofílica. Existem ainda dados que demonstram melhorias nos níveis de FEV₁ (Guilleminault *et al.*, 2017). O mepolizumab está aprovado para utilização em doentes com asma severa, eosinofílica, com mais de 12 de idade. O reslizumab apresenta efeitos muito semelhantes ao mepolizumab e atualmente existe uma formulação aprovada em fase de início de comercialização. O benralizumab, além de apresentar efeitos semelhantes aos anteriores, demonstrou capacidade para a prevenção de futuras exacerbações severas, mostrando a importância dos bloqueadores dos recetores da IL-5. A Agência Europeia do Medicamento (EMA) emitiu um parecer positivo para a obtenção de uma autorização de introdução no mercado deste fármaco (Stokes e Casale, 2016).

A IL-13 estimula a produção de DPP-4 e de periostina que têm sido usados como biomarcadores de previsão para resposta terapêutica de fármacos antagonistas da IL-13 (Stokes e Casale, 2016). O lebrikizumab mostrou eficácia na melhoria da função pulmonar em doentes com níveis de periostina elevados (Guilleminault *et al.*, 2017). Já o dupilumab, um anticorpo que se liga aos recetores da IL-4, diminuiu a recorrência de exacerbações em doentes com elevadas quantidades de eosinófilos no sangue e na expetoração (Stokes e Casale, 2016).

O omalizumab é um fármaco que bloqueia os efeitos da IgE. Esta terapêutica está disponível há alguns anos e mostra melhores resultados em doentes com níveis elevados de FeNO, eosinófilos no sangue e periostina associados a níveis elevados de IgE (Stokes e Casale, 2016). Este fármaco diminui o número de exacerbações severas e de hospitalizações em doentes com asma eosinofílica moderada a severa (Guilleminault *et al.*, 2017).

O recetor das prostaglandinas D2 (CRTH2), localizado nas membranas celulares, é um dos alvos das novas terapêuticas biológicas. Apesar de não existirem ainda muitos estudos bem sucedidos para fármacos antagonistas do CRTH2, alguns sugerem melhorias nos níveis de FEV₁ em doentes com elevada eosinofilia (Stokes e Casale, 2016).

Os biomarcadores disponíveis para a classificação da asma parecem fornecer também informação importante acerca da resposta à terapêutica. O desenvolvimento do conhecimento nesta área vai trazer inúmeras mais valias no progresso da medicina personalizada. Atualmente, ainda não é possível atingir um estado de modelação permanente da resposta imunológica com os fármacos biológicos disponíveis, pelo que se assiste a uma regressão dos sintomas ao seu estado inicial com a suspensão da terapêutica.

Contudo, a inflamação sem componente inflamatória T_H2 continua a ser o nicho menos estudado, apesar de serem estes os doentes que apresentam sintomas mais severos. Espera-se que a evolução observada para a inflamação T_H2 possa abrir caminho para o desenvolvimento de fármacos direcionados para endótipos não eosinofílicos (Stokes e Casale, 2016).

PERSPETIVAS FUTURAS

A investigação sobre como usar os biomarcadores em benefício de uma melhor caracterização desta doença está ainda numa fase inicial. Em particular, o estudo da asma não mediada por mecanismos eosinofílicos continuará a ser o ponto em que mais se pode evoluir (Medrek *et al.*, 2017).

O futuro da gestão da asma reside numa abordagem mutualista que associe o conhecimento científico disponível a uma intervenção cuidada por parte dos profissionais de saúde e envolvimento do doente no seu tratamento. Só assim, vai ser possível maximizar as potencialidades da medicina personalizada na obtenção de melhores resultados terapêuticos (Anise e Hasnain-Wynia, 2016).

Parece inevitável que o desenvolvimento da área das ómicas e o constante avanço da tecnologia permitam a obtenção de quantidades imensas de dados sobre a asma e as suas características, naquilo que é conhecido como “*Big Data*”. Esta ferramenta tem vindo a ser anunciada como uma resolução para o problema da elucidação dos endótipos e dos mecanismos fisiopatológicos. Até que ponto é que o tratamento indiferenciado de dados sem um olhar crítico pode ser prejudicial na personalização de terapias e ajuste a cada doente em particular? O grande desafio reside na forma como esses dados vão ser processados e de forma é podem ser usados para criar conhecimento válido e com interesse clínico (Belgrave *et al.*, 2017).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGACHE, I., STRASSER, D. S., PIERLOT, G. M., FARINE, H., IZUHARA, K., AKDIS, C. A. - Monitoring inflammatory heterogeneity with multiple biomarkers for multidimensional endotyping of asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. 141:1 (2018) 442–445.
2. AMPON, R. D., WILLIAMSON, M., CORRELL, P. K., MARKS, G. B. - Impact of asthma on self-reported health status and quality of life: A population based study of Australians aged 18-64. **Thorax**. 60:9 (2005) 735–739.
3. ANDERSON, G. P. - Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. **The Lancet**. 372:9643 (2008) 1107–1119.
4. ANISE, A., HASNAIN-WYNIA, R. - Patient-centered outcomes research to improve asthma outcomes. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. 138:6 (2016) 1503–1510.
5. BARBOSA, J. P., FERREIRA-MAGALHÃES, M., SÁ-SOUSA, A., AZEVEDO, L. F., FONSECA, J. A. - Cost of asthma in Portuguese adults: A population-based, cost-of-illness study. **Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)**. 23:6 (2017) 323–330.
6. BELGRAVE, D., HENDERSON, J., SIMPSON, A., BUCHAN, I., BISHOP, C., CUSTOVIC, A. - Disaggregating asthma: Big investigation versus big data. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. 139:2 (2017) 400–407.
7. BERRY, A., BUSSE, W. W. - Biomarkers in asthmatic patients: Has their time come to direct treatment? **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. 137:5 (2016) 1317–1324.
8. CARR, T. F., BLEECKER, E. - Asthma heterogeneity and severity. **World Allergy Organization Journal**. 9:1 (2016) 1–8.
9. CHUNG, Kian Fan *et al.* - International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. **European Respiratory Journal**. 43:2 (2014) 343–373.
10. CHUNG, K. F. - Personalised medicine in asthma: Time for action. **European**

- Respiratory Review.** 26:145 (2017) 1–6.
11. COWAN, D. C., TAYLOR, D. R., PETERSON, L. E., COWAN, J. O., PALMAY, R., WILLIAMSON, A., HAMMEL, J., ERZURUM, S. C., HAZEN, S. L., COMHAIR, S. A. A. - Biomarker-based asthma phenotypes of corticosteroid response. **Journal of Allergy and Clinical Immunology.** 135:4 (2015) 877–883.
 12. DESAI, M., OPPENHEIMER, J. - Elucidating asthma phenotypes and endotypes: progress towards personalized medicine. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology.** 116:5 (2016) 394–401.
 13. DIREÇÃO GERAL DE SAÚDE, Lisboa, 2017 - Programa Nacional Para As Doenças Respiratórias. Lisboa: Direção-Geral da Saúde, 2017. 16p.
 14. FAHY, J. V. - Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol.* 15:1 (2015) 57–65.
 15. FERREIRA DE MAGALHÃES, M., AMARAL, R., PEREIRA, A. M., SÁ-SOUSA, .. AZEVEDO, I., AZEVEDO, L. F., FONSECA, J. A. - Cost of asthma in children: A nationwide, population-based, cost-of-illness study. **Pediatric Allergy and Immunology.** 28:7 (2017) 683–691.
 16. FITZPATRICK, A. M. - Biomarkers of asthma and allergic airway diseases. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology.** 115:5 (2015) 335–340.
 17. GAUTHIER, M., RAY, A., WENZEL, S. E. - Evolving concepts of asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.** 192:6 (2015) 660–668.
 18. GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA) - Global Strategy for Asthma Management and Prevention. **Global Initiative for Asthma.** 2018).
 19. GUILLEMINAULT, L., OUKSEL, H., BELLEGUIC, C., LE GUEN, Y., GERMAUD, P., DESFLEURS, E., LEROYER, C., MAGNAN, A. - Personalised medicine in asthma: From curative to preventive medicine. **European Respiratory Review.** 26 (2017).
 20. HALDAR, P., PAVORD, I. D., SHAW, D. E., BERRY, M. A., THOMAS, M., BRIGHTLING, C. E., WARDLAW, A. J., GREEN, R. H. - Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.** 178:3 (2008) 218–224.
 21. JØRGENSEN, J. T., HERSOM, M. - Companion diagnostics—a tool to improve pharmacotherapy. **Annals of Translational Medicine.** 4:24 (2016) 482.

22. KIM, H., ELLIS, A. K., FISCHER, D., NOSEWORTHY, M., OLIVENSTEIN, R., CHAPMAN, K. R., LEE, J. - Asthma biomarkers in the age of biologics. **Allergy, Asthma and Clinical Immunology**. 13:48 (2017).
23. LEMANSKE, R. F., BUSSE, W. W. - Asthma: Clinical expression and molecular mechanisms. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. 125:2 SUPPL. 2 (2010) 95–102.
24. LOCKSLEY, R. M. - Asthma and Allergic Inflammation. **Cell**. 140:6 (2010) 777–783.
25. LÖTVALL, J., AKDIS, C. A., BACHARIER, L. B., BJERMER, L., CASALE, T. B., CUSTOVIC, A., LEMANSKE, R. F., WARDLAW, A. J., WENZEL, S. E., GREENBERGER, P. A. - Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. 127:2 (2011) 355–360.
26. MADDUR, M. S., BAYRY, J. - B cells drive Th2 responses by instructing human dendritic cell maturation. **Oncolimmunology**. 4:5 (2015).
27. MCGRATH, K. W., ICITOVIC, N., BOUSHEY, H. A., LAZARUS, S. C., SUTHERLAND, E. R., CHINCHILLI, V. M., FAHY, J. V. - A large subgroup of mild-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. 185:6 (2012) 612–619.
28. MEDREK, S. K., PARULEKAR, A. D., HANANIA, N. A. - Predictive Biomarkers for Asthma Therapy. **Current Allergy and Asthma Reports**. 17:10 (2017).
29. MEYERS, D. A., BLEECKER, E. R., HOLLOWAY, J. W., HOLGATE, S. T. - Asthma genetics and personalised medicine. **The Lancet Respiratory Medicine**. 2:5 (2014) 405–415.
30. MOORE, W. C. *et al.* - Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. 181:4 (2010) 315–323.
31. MURARO, A., LEMANSKE, R. F., HELLINGS, P. W., AKDIS, C. A., BIEBER, T., CASALE, T. B., JUTEL, M., ONG, P. Y., POULSEN, L. K., SCHMID-GRENDELMEIER, P., SIMON, H. U., SEYS, S. F., AGACHE, I. - Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis - PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy

- of Allergy, Asthma & Immunology. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. 137:5 (2016) 1347–1358.
32. MURDOCH, J. R., LLOYD, C. M. - Chronic inflammation and asthma. **Mutation research**. 690:1–2 (2010) 24–39.
33. NUNES, C., PEREIRA, A. M., MORAIS-ALMEIDA, M. - Asthma costs and social impact. **Asthma Research and Practice**. 3:1 (2017) 1.
34. STOKES, J. R., CASALE, T. B. - Characterization of asthma endotypes: implications for therapy. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**. 117:2 (2016) 121–125.
35. SZEFLER, S. J., WENZEL, S., BROWN, R., ERZURUM, S. C., FAHY, J. V., HAMILTON, R. G., HUNT, J. F., KITA, H., LIU, A. H., PANETTIERI, R. A., SCHLEIMER, R. P., MINNICOZZI, M. - Asthma outcomes: Biomarkers. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. 129:3 (2012) 9–23.
36. WADSWORTH, S., SIN, D., DORSCHIED, D. - Clinical update on the use of biomarkers of airway inflammation in the management of asthma. **Journal of Asthma and Allergy**. 4 (2011) 77–86.
37. WENZEL, S. E., SCHWARTZ, L. B., LANGMACK, E. L., HALLIDAY, J. L., TRUDEAU, J. B., GIBBS, R. L., CHU, H. W. - Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. 160:3 (1999) 1001–1008.
38. WENZEL, S. E. - Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. **Lancet**. 368:9537 (2006) 804–813.
39. WENZEL, S. E. - Asthma phenotypes: The evolution from clinical to molecular approaches. **Nature Medicine**. 18:5 (2012) 716–725.
40. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Asthma** - [Consult. 8 ago. 2018]. Disponível em: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>

Relatório de Estágio na Teva

LISTA DE ABREVIATURAS

EC	Estágio Curricular
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
EU	União Europeia
EXP	Prazo de validade
FI	Folheto Informativo
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
Lot	Número de lote
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
RCM	Resumo das Características do Medicamento
QRD	<i>Quality Review of Documents</i>

ESTÁGIO

A sociedade atual é marcada por um constante desenvolvimento da tecnologia, principalmente pautado pela forte industrialização e automatização dos processos de fabrico da maioria dos produtos que todos nós consumimos diariamente. O mesmo acontece, inevitavelmente, com a indústria farmacêutica, tornando praticamente obsoletos os processos manuais de produção de medicamentos nas farmácias, um serviço por excelência praticado tradicionalmente por farmacêuticos. Além destes progressos terem permitido produção em massa, o que facilita a acessibilidade e a universalidade dos cuidados de saúde, permitiram também, por outro lado, a descoberta de novos fármacos.

O crescente interesse pela investigação e desenvolvimento do sector farmacêutico estão a dar lugar ao aparecimento de novas terapêuticas para condições que anteriormente se pensavam incuráveis e para melhorias na qualidade de vida, o que se torna particularmente importante pois a nossa sociedade caminha no sentido de uma esperança média de vida cada vez maior. Deste modo, a promoção dos cuidados de saúde disponíveis, com vista a melhorar a qualidade de vida dos doentes crónicos são do máximo interesse não só dos farmacêuticos, mas de todos os profissionais de saúde. Adicionalmente, ao longo dos anos, têm sido descobertas novas terapias para doenças com pouco índice de sucesso na terapêutica, através da percepção que a cura não depende apenas da interação do fármaco com a doença, mas também da interação do fármaco com a doença e com a pessoa, abrindo novos caminhos para a individualização e personalização das terapêuticas.

O farmacêutico está envolvido em todas as fases da produção de novos medicamentos e da sua comercialização, desde a investigação e desenvolvimento, à produção, ao controlo de qualidade e, posteriormente, está envolvido em processos regulamentares e de desenvolvimento de negócio.

De uma forma geral, a área regulamentar incide sobre o cumprimento de exigências e padrões de qualidade impostos pelas autoridades de saúde, no desenvolvimento de atividades de acesso ao mercado e registo de novos medicamentos. Além disto, os profissionais desta área são ainda responsáveis pela divulgação de informação aos profissionais de saúde e pela supervisão da utilização de medicamentos e outros materiais de saúde, como dispositivos médicos (Ordem dos Farmacêuticos, 2018). Durante o meu estágio, estive mais diretamente ligada à equipa de assuntos regulamentares. De entre várias tarefas, que envolveram a submissão de alterações, submissão de fases nacionais de novos registos ou atualização de textos, aquela em que estive mais envolvida foi no processo de

atualização dos materiais de embalagem para serialização, de acordo com a diretiva 2011/62/UE do parlamento europeu e do conselho, que visa combater a falsificação de medicamentos.

Numa fase final, ainda pude assistir às atividades desenvolvidas pela equipa de marketing e vendas, descobrindo um outro lado da indústria onde o farmacêutico também é indispensável.

O presente relatório analisa as atividades desenvolvidas ao longo dos 3 meses em que estive a estagiar em indústria farmacêutica, na área dos assuntos regulamentares, usando o modelo da Análise SWOT, no qual irei salientar quais os pontos fortes e fracos, oportunidades e ameaças ao meu estágio.

A TEVA EM PORTUGAL E NO MUNDO

A empresa, que hoje é mundialmente conhecida como Teva, começou como um pequeno negócio de importação e distribuição de medicamentos chamado S.L.E. e foi fundada em 1901. A II Guerra Mundial proporcionou condições favoráveis para que a empresa crescesse e se criassem novas unidades de produção, devido à demanda de medicamentos que se verificou na altura.

Durante vários anos e até à década de 70, a empresa teve um crescimento muito acentuado, e contou com algumas fusões com outras empresas. Adicionalmente, o estabelecimento do estado de Israel contribuiu para a implantação da Teva no mercado farmacêutico como uma empresa com uma posição forte.

Em 1980, a Teva começou o seu processo de internacionalização, principalmente nos Estados Unidos da América. Em 1987, a Teva adquiriu o Copaxone®, para o tratamento da esclerose múltipla, que ainda hoje é uma das grandes apostas da empresa. A aprovação deste fármaco pela FDA, permitiu que se formasse um clima favorável à expansão da Teva na Europa, que perdurou durante o resto dos anos 90 e no início do século XXI.

A Teva iniciou a sua atividade em Portugal em 2004, e desde aí tem tido um crescimento substancial. Começou com apenas 5 medicamentos oncológicos e hoje conta com mais de 900 AIMs e cerca de 115 colaboradores. O seu crescimento deve-se, em parte, à aquisição da Ratiopharm, em 2010, e da Mepha, em 2011. Estes momentos estratégicos permitiram à Teva consolidar e diversificar o seu negócio. No que diz respeito ao mercado de genéricos nacional, a Teva lidera o mercado de ambulatório. O conjunto das

suas três marcas (Teva, Ratiopharm e Mepha) perfaz 20% do consumo de genéricos em Portugal.

No entanto, a Teva não atua apenas no mercado dos medicamentos genéricos, apresentado uma forte aposta na inovação com algumas áreas estratégicas principais: respiratória, oncológica e perturbações do SNC. Esta junção de diferentes vertentes de negócio confere à Teva um posicionamento único entre os seus pares.

Para alcançar os seus objetivos, a empresa e os seus colaboradores guiam-se por um conjunto de valores que espelham o seu compromisso e a sua forma de agir.

A sua equipa é pautada por um espírito diligente e empreendedor, que cumpre tarefas de forma eficaz e eficiente. Por isto, são uma empresa líder no seu sector, que gosta de ditar as tendências numa indústria em constante mudança. O seu carácter inovador é indiscutível, adotando sempre uma posição crítica, abrindo portas à inovação e agindo em conformidade. Apesar da sua atividade se basear muito no cumprimento de normas e regulamentos, a empresa preocupa-se em introduzir criatividade na sua missão, possibilitando a descoberta de novas soluções para obstáculos, sempre com o objetivo de melhorar os cuidados de saúde disponíveis. Acima de tudo, a Teva preocupa-se com os doentes, sendo a promoção do seu bem-estar da mais elevada importância. São ainda uma empresa consciente, com preocupações em promover cuidados de saúde sustentáveis. Todos os dias trabalham para firmar este legado, marcado por elevadas normas morais e éticas. Em suma, a atividade desta empresa rege-se pelo lema *“Improving health, making people feel better”*.

Hoje em dia, a Teva detém um portfólio com mais de mil moléculas, produzidas em mais de 66 fábricas espalhadas pelo mundo, perfazendo um total de 64 mil milhões de cápsulas e comprimidos por ano. A empresa está ativa em 60 países, atualmente, contando com cerca de 58 mil colaboradores. Em média, em cada minuto são dispensadas 2500 embalagens Teva no espaço da União Europeia (TEVA Portugal, 2018).

ANÁLISE SWOT

Uma análise SWOT é uma ferramenta vastamente utilizada a nível empresarial para identificar nichos de mercado relevantes ou definir estratégias de negócio. O seu uso a nível pessoal tem particular interesse na avaliação do desempenho de uma determinada função, de uma forma que saliente os pontos fortes e oportunidades da pessoa e que elucide de forma construtiva quais são os seus pontos fracos e ameaças com que se deparou. Segue-se uma

análise, usando o modelo SWOT, elaborada por mim relativamente ao meu estágio na componente de indústria farmacêutica, na área de assuntos regulamentares e marketing.

Pontos Fortes

Formação inicial

No primeiro dia de estágio fui recebida pela equipa de recursos humanos, que me mostrou as instalações e me apresentou à equipa. Além disso, estive também presente numa formação em que me foram apresentados os valores e a missão da Teva. Os dois primeiros dias do estágio foram passado em várias formações, dadas pelas colegas que estiveram mais envolvidas nas minhas atividades, sobre as funções que iria desempenhar e os projetos a desenvolver. Esta recepção promoveu a minha adaptação ao ambiente de indústria, que era desconhecido para mim e que pode tornar-se um pouco intimidante ao início, e promoveu a minha integração na empresa e com os colaboradores.

Integração na Equipa de Assuntos Regulamentares

A equipa de assuntos regulamentares é constituída por 6 pessoas, atualmente. O seu espectro de atividades estende-se desde o registo de novas AIMS, gestão do portfólio de produtos, gestão de alterações e renovações, pedidos de atribuição de preços e participações, atualização de textos e componentes de embalagem e até mesmo ao fornecimento de informação e esclarecimentos a profissionais de saúde e doentes.

É um departamento bastante dinâmico com funções muito variadas, com uma carga de trabalho considerável, o que criou condições para que eu pudesse adquirir aprendizagens muito diversificadas, sobre múltiplas vertentes dos assuntos regulamentares, e levou a que as minhas colegas pudessem delegar-me algumas responsabilidades, o que contribuiu bastante para a minha autonomia.

Participação em atividades da equipa de Marketing e Business Development

Durante uma semana do meu estágio, tive a oportunidade de contactar com uma equipa de trabalho que trata de assuntos muito pouco abordados no plano de estudos do MICE. Apesar de ser uma componente pouco explorada no nosso curso, a área económica e de planeamento de negócio nas indústrias é uma saída profissional possível e bastante válida

para farmacêuticos e que beneficia muito com a participação de profissionais com a nossa formação de base. Penso que esta experiência foi, sem dúvida, uma grande mais-valia para a diversificação das minhas competências profissionais.

Consolidação de conhecimentos adquiridos durante o MICE

No decorrer do estágio pude aprofundar e consolidar temas que já são abordados na unidade curricular de “Assuntos Regulamentares do Medicamento”, e aplicá-los na prática. Tive a oportunidade de trabalhar com medicamentos genéricos bem como medicamentos originadores, além de contactar com as diversas realidades que envolvem os procedimentos nacionais, procedimentos descentralizados e de reconhecimento mútuo e procedimentos centralizados. Isto revelou-se muito proveitoso para mim, visto que esta é uma área altamente regulamentar e burocrática e os procedimentos podem tornar-se um pouco morosos e complexos, o que torna difícil entendê-los de um ponto de vista puramente teórico. Pude concretizar algumas tarefas, como submissão de alterações, submissão de fases nacionais do registo de novas AIMS, atualização de textos e materiais de embalagem, que penso que me trarão uma experiência essencial para o meu futuro profissional, sendo esta a área de atividade do farmacêutico que mais me apela.

Participação no projeto de implementação da Serialização

Os medicamentos falsificados são medicamentos que se fazem passar por autênticos, mas que são produzidos com ingredientes de fraca qualidade, que contêm compostos tóxicos ou que contêm a dosagem errada de princípios ativos. Estes produtos estão a tornar-se cada vez mais sofisticados e constituem um risco real para a saúde pública pois a sua qualidade, segurança e eficácia não são avaliadas e, como tal, não se pode assegurar o cumprimento dos padrões estabelecidos pela UE. Este problema, suscitou a necessidade de criar um sistema que garantisse que todos os medicamentos que chegavam ao consumidor final eram seguros, de qualidade e, acima de tudo, que o seu percurso durante todo o ciclo de vida do medicamento pudesse ser rastreável. A diretiva 2011/62/EU (Parlamento Europeu, 2011) torna obrigatória a inclusão nos materiais de embalagem de “*Safety Features*”, que compreendem um código identificador único e um sistema de “*anti-tampering*”. O código identificador único, apresentado sob a forma de um código de barras 2D, reflete uma sequência alfanumérica, correspondente apenas a uma determinada embalagem, e que fornece informação sobre o número de lote, o prazo de validade, o número de registo, o nome comum do medicamento, a forma farmacêutica, dosagem e tamanho da embalagem. O “*anti-tampering device*” não tem uma apresentação única, pode

variar entre uma etiqueta que cola a abertura da embalagem, um picotado ou mesmo colar as extremidades da embalagem, mas a finalidade comum é garantir que a embalagem se mantêm inviolada.

Em última análise, o conjunto destes dois elementos permite verificar a autenticidade de um medicamento. assegurar a proteção dos doentes, mantendo a cadeia de distribuição do medicamento indemne.

Para que os códigos funcionem e possam ser registados e rastreados, existe uma base de dados (“hub”) europeia, e localmente existem bases de dados nacionais, para onde são carregados esses códigos aquando da sua impressão nas cartonagens. Os códigos carregados nestes “hubs” permitem que exista um fluxo de informação contínuo entre as bases de dados e os vários intervenientes do percurso do medicamento, e que se possam fazer sucessivas confirmações da sua autenticidade. É da responsabilidade dos fabricantes carregar os códigos nos “hubs” quando os imprimem bem como, mais tarde, é da responsabilidade dos armazenistas e distribuidores locais, fazer confirmações dos códigos que lhes chegam, cruzando-os com os que estão presentes na base de dados nacional. A etapa final cabe ao farmacêutico comunitário que, ao dispensar o medicamento ao utente, descarrega o código da base de dados nacional, que está em constante comunicação com a europeia, e dá assim por terminado o ciclo daquela embalagem. Noutros casos, esta última fase, pode ser também feita em hospitais, em unidades de saúde das forças armadas ou escolares, dentistas ou ainda em casos em que os medicamentos sejam recolhidos para destruição.

Acompanhando estas mudanças que a diretiva trouxe, foi internamente decidido que se iriam atualizar as abreviaturas presentes nas caixas, que indicam o número de lote e o prazo de validade, de acordo com o QRD. Esta ação teve como objetivo unificar e harmonizar a linguagem utilizada nos vários países. Desta forma, para o prazo de validade será usado “EXP” e para o número de lote será usado “Lot”.

Em termos práticos, esta diretiva requer que a equipa de assuntos regulamentares faça atualizações nos textos (FI e rotulagem), submissão de alterações ou notificações ao abrigo do artigo 61(3) (este artigo permite fazer pequenas alterações no FI e no texto da embalagem desde que não afetem o RCM) e por fim atualizar os componentes de embalagem.

A EU estabeleceu que a partir de dia 9 de fevereiro de 2019, nenhum lote pode ser libertado sem que este contenha as “Safety Features”. Devido a este prazo relativamente curto e ao elevado número de AIMS que a Teva possui atualmente, eu tive a oportunidade de me envolver neste projeto e de adquirir muita experiência no que diz respeito à

atualização e aprovação de componentes de embalagem, bem com de todo o circuito que envolve este procedimento, desde o contacto com as autoridades, com a equipa central da Teva e com os locais de produção e embalagem de medicamentos (Parlamento Europeu, 2016).

Pontos fracos

Pouca experiência no Excel

Apesar de não sentir que a falta de conhecimentos no que diz respeito ao Excel me tenha limitado de alguma forma, reconheço que, ainda assim, foi o meu maior obstáculo. Inicialmente, tinha alguma dificuldade em aceder à informação de forma expedita e intuitiva, mas com alguma pesquisa e treino, este processo tornou-se bastante mais fácil. Penso que identificar esta lacuna na minha formação foi importante, já que a nível empresarial o Excel é uma ferramenta muito útil para o armazenamento e organização de informação. Esta aprendizagem será, certamente, vantajosa para futuras oportunidades de trabalho.

Oportunidades

Estágio em outra área de ação do Farmacêutico

Além do estágio em Farmácia Comunitária, a FFUC proporciona aos alunos do MICF a oportunidade de enriquecer o seu percurso académico com um estágio na componente da indústria farmacêutica, na área dos assuntos regulamentares, no meu caso. Eu acredito que este tipo de experiência profissional, numa fase tão fulcral que marca o início das nossas carreiras, é uma grande vantagem que temos em relação a alunos de outras faculdades. Permite que tenhamos uma visão real daquilo que é o mercado de trabalho fora de uma farmácia, e de como podemos adaptar as nossas competências para servir funções que nem sempre se associam à profissão farmacêutica. É, também, uma forma de observar a versatilidade dos profissionais da nossa área e perceber como é que eles enriqueceram a sua formação base para transformar o seu contributo para o mercado de trabalho num ponto de vista singular, que apenas pode ser dado por um profissional tão multifacetado como um farmacêutico.

Instalações e equipamento

A Teva localiza-se no Lagoas Park, em Oeiras, e apesar de ser nos arredores de Lisboa não é uma área de fácil acesso por transportes públicos. Desta forma, desde o primeiro dia que a Teva me facultou acesso ao seu parque para que pudesse estacionar o carro. Mesmo que à primeira vista não pareça uma condição essencial para o sucesso do meu estágio, isto possibilitou que me tenha deslocado sempre de carro, em vez de usar transportes públicos, o que demoraria consideravelmente mais tempo e tornaria o meu percurso menos cómodo e mais cansativo. Além disto, também me foi disponibilizado todo o material necessário ao desempenho das minhas funções. Considero isto um ponto forte determinante para o bom funcionamento do meu estágio, pois reconheço que a atenção e a preocupação que todos sempre demonstraram para garantir o meu bem-estar, promoveu muito o meu foco no trabalho e a minha integração na empresa.

Ameaças

Não inclusão do estágio em indústria no plano de estudos do MICE

A possibilidade de realização de dois estágios, um deles para além da componente de farmácia comunitária, exige dos alunos algum esforço em termos de organização do tempo, visto que cada estágio carece de um relatório e, acrescido a isso, existe também a monografia. Apesar de todos os pontos positivos e as oportunidades que nos surgem superarem sobejamente este ponto, penso que isto pode ser um motivo que leva muitos alunos a não optarem por esta modalidade. Do meu ponto de vista, e apesar de farmácia comunitária ser a principal fonte de primeiro emprego para os recém-licenciados do MICE, cada vez mais estão disponíveis outros tipos de oportunidades para farmacêuticos. Consequentemente, penso que uma componente de estágio numa outra área do medicamento, como indústria, deveria ser, não só integrada definitivamente no nosso plano curricular, como a sua duração devia mais equilibrada com a outra componente já existente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O meu estágio na Teva foi uma experiência incrivelmente enriquecedora, que permitiu que, não só integrasse e consolidasse conhecimentos adquiridos ao longo do MICE,

mas pudesse também alargar bastante as minhas competências profissionais. Foi, sem dúvida, uma oportunidade única que me permitiu desenvolver capacidades de relacionamento no contexto de trabalho. Partilhei estes três meses com profissionais empenhados, competentes e que sempre mostraram uma enorme disponibilidade e interesse em acrescentar valor à minha formação académica e preparar-me para o mercado de trabalho.

Em suma, a realização deste estágio mostrou-me que a influência e a importância do farmacêutico na promoção da saúde podem surgir em qualquer lugar, que a sua ação não se restringe apenas à farmácia comunitária. O farmacêutico é um agente promotor da saúde e da segurança na utilização do medicamento por excelência, em todas as fases do ciclo de vida do medicamento, e a parte regulamentar não é exceção.

Finalmente, a todos os que não pouparam esforços e permitiram a realização do meu estágio, deixo aqui o meu sincero agradecimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Assuntos Regulamentares - Áreas Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos - [Consult. 4 set. 2018]. Disponível em: <https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/assuntos-regulamentares/>
2. PARLAMENTO EUROPEU - Directiva 2011/62/UE Do Parlamento Europeu E Do Conselho. 2011:10 (2011) 74–87.
3. PARLAMENTO EUROPEU - COMMISSION DELEGATED REGULATION (EU) 2016/ 161 - of 2 October 2015 - supplementing Directive 2001/ 83/ EC of the European Parliament and of the Council by laying down detailed rules for the safety features appearing on the packaging of medicinal products. Official Journal of the European Union. 32:June 2011 (2016) 7–14.
4. TEVA PORTUGAL - Teva - Sobre Nós - [Consult. 4 set. 2018]. Disponível em: <https://www.teva.pt/AboutUs>

***Relatório de Estágio na Farmácia Alta
de Lisboa***

LISTA DE ABREVIATURAS

EC	Estágio Curricular
FAL	Farmácia Alta de Lisboa
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica

O ESTÁGIO

As ciências farmacêuticas, como área multidisciplinar, são uma componente imprescindível da rede de saúde em Portugal. O farmacêutico é, sem dúvida, o profissional mais próximo do cidadão e com quem o contacto é mais acessível. Compete-lhe promover o uso responsável do medicamento, atuando principalmente ao nível da fomentação da literacia em saúde.

Nos últimos anos, tem-se assistido a uma evolução ímpar na área da saúde, e o farmacêutico como profissional dinâmico e fluído num mundo em constante mudança, conseguiu adaptar-se à nova realidade. Dito isto, a farmácia comunitária é cada vez menos semelhante àquilo que era há alguns anos, o seu foco deixou de ser exclusivamente o medicamento, para passar a focar-se numa entidade conjunta que engloba o medicamento, a pessoa e as características próprias de cada uma destas partes que podem influenciar a outra. Progressivamente, a nossa profissão tem vindo a tornar-se mais especializada e a consciencialização de que o nosso lugar é privilegiado, no que toca à prestação de cuidados de saúde, é crescente.

Por conseguinte, hoje em dia, o leque de atividades desempenhadas pelo farmacêutico é cada vez mais amplo, passando pelas mais distintas áreas desde a individualização e gestão da terapêutica até ao aconselhamento e promoção de hábitos de saúde. O farmacêutico é ainda um dinamizador ativo do bom funcionamento do serviço nacional de saúde, evitando sobrecargas desnecessárias ao intervir em situações de aconselhamento e de dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) ou de venda exclusiva em farmácia (Ordem dos Farmacêuticos, 2017). O Estágio Curricular (EC), realizado no final do curso, é efetuado no âmbito do plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), sendo necessário para a obtenção do grau. Nesta componente prática do curso, fui confrontada com situações inéditas e complexas que me permitiram integrar de forma lógica e prática os conceitos teóricos anteriormente adquiridos. Penso que o EC é uma mais valia para todos os estudantes do MICF, sendo que na minha opinião contribuiu profundamente para a minha formação académica e pessoal.

O presente relatório analisa as atividades desenvolvidas ao longo dos 4 meses em que estive a estagiar em farmácia comunitária, usando o modelo da Análise SWOT, no qual irei salientar quais os pontos fortes e fracos, oportunidades e ameaças ao meu estágio. Irei também apresentar algumas situações com que me deparei, sob a forma de casos práticos.

A FARMÁCIA ALTA DE LISBOA

A Farmácia Alta de Lisboa (FAL), sob a direção técnica da Dra. Maria do Rosário Marcos, localiza-se na Rua António Lopes Ribeiro, em Lisboa, na zona da Quinta das Conchas. Está inserida numa área principalmente residencial, perto de escolas e de serviços, com uma população diversificada e um perfil de consumo variado. A farmácia é relativamente nova, tendo sido estabelecida com esta equipa de trabalho há cerca de dois anos. A equipa é constituída por cinco farmacêuticos, uma das quais é a diretora técnica e dois são farmacêuticos adjuntos, dois técnicos de farmácia e um funcionário administrativo que lida com questões de pedidos e de receção de encomendas. O seu horário é bastante alargado, nos dias úteis funciona das 9h às 21h, aos sábados, das 9h às 19h e aos domingos e feriados, das 10h às 14h. Além do mais, encontra-se escalada, tal como outras farmácias no concelho de Lisboa, para a prestação de serviços permanentes.

A FAL dispõe de uma área de atendimento ao público, um laboratório, um armazém e instalações sanitárias, estando de acordo com o disposto no decreto lei 307/2007, de 31 de Agosto, e além disso dispõe ainda de um gabinete, de um escritório, uma sala de reuniões, uma sala de refeições e um local destinado à receção de encomendas. Tal como já referi, a FAL dispõe de um gabinete onde se realizam serviços farmacêuticos como por exemplo medições de tensão arterial, parâmetros bioquímicos (glicémia, colesterol total, triglicéridos, etc.), administração de injetáveis e vacinas, pesagem de bebés ou até furação de orelhas.

A FAL tem à disposição do público medicamentos, produtos e medicamentos de uso veterinário, produtos cosméticos, produtos naturais e fitofarmacêuticos, produtos homeopáticos, dispositivos médicos, suplementos alimentares, produtos de saúde oral e artigos de puericultura. Esta farmácia dispõe ainda, nas suas instalações, de consultas de nutrição, com uma profissional especializada, e de várias ações de demonstração promovidas por diversas marcas.

ANÁLISE SWOT

Uma análise SWOT é uma ferramenta vastamente utilizada a nível empresarial para identificar nichos de mercado relevantes ou definir estratégias de negócio. O seu uso a nível pessoal tem particular interesse na avaliação do desempenho de uma determinada função, de uma forma que saliente os pontos fortes e oportunidades da pessoa e que elucide de forma

construtiva quais são os seus pontos fracos e ameaças com que se deparou. Segue-se uma análise, usando o modelo SWOT, elaborada por mim relativamente ao meu estágio na componente de farmácia comunitária.

Pontos Fortes

A Equipa

Desde o primeiro dia que fui integrada numa equipa dinâmica e diligente que sempre se mostrou interessada na minha formação e na minha aprendizagem. É uma equipa maioritariamente jovem, com um grande espírito de entreajuda e de empenho. Sobressaem nela, principalmente, os valores da responsabilidade, do profissionalismo e do rigor científico. Na minha opinião, foi uma enorme mais-valia ter tido a minha primeira experiência profissional ao lado de pessoas tão competentes e conscientes do seu papel na sociedade, são esses os valores que quero guardar comigo ao longo do meu percurso.

Faseamento do Estágio

O meu estágio foi faseado de forma a que pudesse ter contacto com todas as tarefas de forma sequencial e organizada. Comecei, então, pelas tarefas relacionadas com as encomendas e com os produtos. Nesta fase, pude aprender como se processa a receção de encomendas, desde a conferência das faturas até à confirmação das quantidades recebidas. Seguidamente, participei na arrumação dos medicamentos e dos demais produtos nos seus locais respetivos. Isto permitiu que me movimentasse na farmácia de forma mais expedita já que sabia onde ir buscar os produtos que me eram solicitados. Ainda neste âmbito, pude participar na conferência de prazos de validade e de *stocks*.

Posteriormente, comecei a assistir a atendimentos realizados pelos meus colegas. Esta fase foi bastante benéfica para a minha aprendizagem, visto que foi dos primeiros contactos que tive com os utentes. Ainda que o farmacêutico disponha de vasto conhecimento científico sobre o medicamento, na minha opinião faz toda a diferença saber ou não como conduzir um atendimento, fazendo as perguntas mais pertinentes para cada situação em concreto e dando atenção aos detalhes mais atinentes. Durante este período, pude ainda participar nos processos de faturação, no final de cada mês, e também na organização do receituário.

Finalmente, comecei a realizar atendimentos autonomamente, ainda que pudesse sempre dispor da ajuda de um colega. Nesta reta final, sentia-me muito mais confiante e preparada para realizar esta tarefa pois penso que a minha aprendizagem foi bem sustentada.

Concluindo, esta metodologia de ensino parece-me ter sido bastante profícua pois permitiu que integrasse os conhecimentos de forma rápida e eficaz.

Contacto com uma grande variedade de produtos

Desde medicamentos não sujeitos a receita médica, cosméticos, suplementos alimentares, produtos de uso veterinário, produtos de puericultura, de higiene e bem-estar ou de ortopedia, a FAL tem à disposição dos utentes uma imensa variedade de referências. Representados por uma extensa gama de marcas, muitas concorrentes entre si, podemos encontrar produtos com os mais variados preços, dos mais acessíveis aos mais dispendiosos, de forma a responder ao perfil de consumidores bastante heterogéneo que caracteriza esta farmácia. Os utentes revelam bastante agrado por terem uma variedade tão grande de produtos ao seu alcance, e penso que este é um fator crítico na escolha da sua farmácia de preferência. As farmácias, hoje em dia, diferenciam-se pela oferta de outros produtos, que não MSRM, e é fulcral investir neste aspeto de forma a desenvolver o espaço e a criar hábitos de consumo nos utentes.

Stock

Tal como já foi anteriormente referido, a FAL não só dispõe de uma larga variedade de produtos, mas também de um imenso *stock*. Na maioria das vezes, o *stock* de produtos é suficiente para responder às necessidades dos utentes, quer sejam ou não produtos de prescrição médica. São escassas as ocasiões em que o *stock* é insuficiente ou não existe de todo o produto na farmácia. Ainda assim, nas ocasiões em que não temos o produto pretendido, a FAL trabalha com três armazenistas principais que, ao todo, realizam entregas seis vezes ao dia. Em regra, os utentes têm acesso ao produto pretendido ainda no próprio dia. Isto cria uma sensação de confiança e comodidade nos utentes que sabem que se podem deslocar à farmácia a qualquer momento, mesmo que se trate de uma urgência. Do meu ponto de vista, este facto não só é uma enorme mais-valia para a farmácia, mas foi, também, uma vantagem para mim no sentido em que era fácil aceder aos produtos que me eram pedidos, não perdendo tempo a realizar encomendas ao balcão, tendo mais tempo e disponibilidade para me concentrar no atendimento e no utente.

Serviços Farmacêuticos

A FAL dispõe de um gabinete destinado à realização de inúmeros serviços farmacêuticos como por exemplo medições de tensão arterial, parâmetros bioquímicos (glicémia, colesterol total, triglicéridos, etc.), administração de injetáveis e vacinas, pesagem de bebés ou até furação de orelhas. Este ano, através da Portaria nº 97/2018 (Diário da República, 2017) que veio alterar a anterior Portaria nº 1429/2007, a qual definia pela primeira vez os serviços passíveis de serem prestados numa farmácia, o leque de oportunidades para as farmácias comunitária e para os farmacêuticos foi muito alargado. Os novos serviços contemplados nesta portaria permitem que o farmacêutico se destaque cada vez mais como um promotor ativo da saúde pública, atuando ao nível da adesão e individualização da terapêutica. Esta relação de proximidade criada entre o utente e o profissional de saúde inevitavelmente resulta numa melhoria da qualidade dos cuidados prestados pelo farmacêutico. Todos os dias, são muitas as pessoas que se dirigem à FAL para usufruir deste tipo de serviços, que são atos remunerados e como tal, são uma mais-valia para a farmácia.

Para a minha aprendizagem, penso que a participação neste tipo de atividade foi um ponto fundamental. Estes momentos mais próximos de diálogo com os utentes, potenciaram bastante a minha confiança e fluidez de discurso no atendimento ao balcão.

Pontos fracos

Inexperiência e insegurança

Um dos fatores que mais dificuldades me trouxe no decorrer do estágio foi a minha insegurança. Apesar de já ter realizado vários estágios de verão em farmácia comunitária, o foco dos mesmos nunca foi o atendimento ao balcão. Compreendo que a falta de confiança é um problema transversal a quase todas as pessoas que iniciam a sua vida profissional e, como tal, senti que isto me trouxe algum desconforto. Talvez por saber o nível de responsabilidade exigido e a importância do meu papel enquanto farmacêutica no aconselhamento, senti algum receio em prestar informações pouco precisas aos utentes. No entanto, também pude constatar que isto não se deveu necessariamente à falta de conhecimentos científicos, mas sim a uma característica inerente à minha personalidade, visto que sou uma pessoa algo introvertida. Como já referi, este estágio contribuiu não só

para a minha formação académica como também pessoal, e olho em retrospectiva para a minha evolução como notoriamente positiva.

Oportunidades

Cartão de Identificação de estagiário

Tal como é requerido a todos os membros da equipa da farmácia, eu também usei um cartão de identificação onde se podia ler “estagiário”. Da minha experiência nestes quatro meses de estágio, ao contrário do que se possa pensar, nunca senti que isto fosse uma desvantagem nem que me descredibilizasse perante os utentes. Pelo contrário, sempre senti que as pessoas se mostravam recetivas e compreensivas, e que mesmo exigindo da minha parte qualidade no atendimento compreendiam que pudessem ocorrer alguns lapsos. Foram vários os utentes que incentivaram a minha aprendizagem, que se mostravam disponíveis para disponibilizar algum do seu tempo para que pudesse ser eu a realizar o atendimento. Provavelmente isto não se verificaria em todas as farmácias, mas o perfil familiar dos utentes e a zona onde a farmácia se localiza proporcionou-me um ambiente agradável e tolerante e uma oportunidade para treinar e tornar-me mais autónoma.

Formações e material de apoio

Durante todo o estágio, pude assistir a formações realizadas por várias marcas e ter acesso aos materiais de apoio que elas disponibilizavam. Inicialmente, foi um pouco complicado conseguir apreender toda a informação necessária sobre as marcas e os produtos, pelo que considero que estas formações representavam momentos de aprendizagem rápida e estruturada. Nelas davam-me a conhecer não só os produtos, mas também o seu público-alvo e muitas vezes técnicas de venda como cross-selling e up-selling. Além disso, quase todos os formadores facultavam materiais de apoio, como folhetos e livretes, com informação relevante para o profissional de saúde e também para o utente, de forma a estruturar o processo de aconselhamento.

Ameaças

Venda de MNSRM fora das farmácias

A partir de 2005, com a publicação do Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de Agosto, e com a posterior alteração com o Decreto-Lei n.º 238/2007 (Ministério Da Saúde, 2007), de 19 de Junho, passou a ser possível a venda de MNSRM que não beneficiem de comparticipação fora das farmácias, em locais apropriados e aprovados para o efeito. Esta medida tinha como objetivo introduzir uma redução no preço destes medicamentos e promover um mercado competitivo. Além disto, ficou estabelecido que esta atividade seria obrigatoriamente supervisionada por pessoal qualificado, criando assim mais oportunidades de emprego para farmacêuticos e técnicos de farmácia. Hoje em dia podemos assistir à venda de MNSRM nos locais mais variados desde hipermercados a lojas de conveniência e, apesar do que está descrito no decreto-lei, a venda na maioria das vezes é efetuada por funcionários sem qualquer tipo formação para poder informar e aconselhar o utente sobre o medicamento. Ainda que estes medicamentos sejam assim classificados por não apresentarem problemas de segurança significativos quando são usados sem acompanhamento médico, na minha opinião a maioria carece de aconselhamento farmacêutico. Do meu ponto de vista, este acesso exageradamente fácil e desresponsabilizado aos MNSRM abre precedentes para que as pessoas olhem para os medicamentos como uma entidade vulgar e para o seu uso como inconsequente. De certa forma, esta realidade descredibiliza o farmacêutico como agente promotor da saúde, o que é preocupante visto que devemos ser os principais promotores do uso responsável do medicamento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estágio, puder aprender qual o papel e a posição do farmacêutico em relação à sociedade, comportando-se como um agente ativo no que toca à promoção da saúde e do uso responsável do medicamento. A sua proximidade inevitável com a população coloca-o numa posição privilegiada para exercer as suas funções, transmitindo com facilidade ensinamentos aos utentes e apresentando-se como um profissional em quem as pessoas podem confiar, e a quem querem recorrer.

O estágio na FAL foi uma grande oportunidade para mim, para aprofundar e consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo do MICF e para, também, poder adquirir

conhecimentos práticos que dificilmente se aprendem na faculdade. Estes 4 meses foram, sem dúvida, indispensáveis para o início da minha vida profissional e contribuíram muito para minha formação e prepararam-me para entrar no mercado de trabalho.

Durante estes meses, partilhei experiências com uma equipa de profissionais muitíssimo competentes e que sempre mostraram o maior interesse em contribuir para o bom funcionamento do meu estágio. Quero deixar o meu sincero agradecimento a toda a equipa da FAL, por todos os valores e ensinamentos transmitidos, e pela confiança que sempre demonstraram no meu trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DIÁRIO DA REPÚBLICA - Portaria n.o 97/2018, de 9 de abril. (2017) 1556–1557.
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Decreto-lei n.o 238 /2007, de 19 de junho. Diario da Republica. (2007) 2005–2007.
3. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Farmácia Comunitária - Áreas Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos - [Consult. 4 set. 2018]. Disponível em: <https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/>

Conclusão

A monografia e os relatórios de estágio referentes ao estágio na área dos Assuntos Regulamentares e Farmácia Comunitária, respetivamente, permitiram complementar os conhecimentos adquiridos durante o MICF. O farmacêutico é um profissional multifacetado, cuja intervenção na promoção da saúde pública é ainda limitada. Apesar das múltiplas áreas onde pode desempenhar a sua profissão, o potencial do farmacêutico está ainda longe de ser usufruído no seu auge.

A proximidade com o doente inerente ao trabalho numa farmácia comunitária vai permitir que, no futuro, o farmacêutico intervenha mais ativamente na gestão e adaptação da terapêutica a cada indivíduo. Em doenças tão heterogêneas como a asma, este tipo de intervenção é indispensável na melhoria da qualidade de vida dos doentes.

O farmacêutico será também uma peça fulcral no desenvolvimento de novas terapias e na monitorização de potenciais efeitos adversos. Tudo isto contribui para que os fármacos sejam mais seguros e eficazes, especialmente em tipos de asma refratários às terapias atualmente disponíveis, e para que exista uma melhor gestão dos recursos, direcionando as terapias para cada indivíduo, baseada na probabilidade de resposta terapêutica adequada obtida através do uso de biomarcadores.

Anexos

ANEXO I: CASOS CLÍNICOS

I

Uma jovem, com cerca de 20 anos, dirigiu-se à farmácia queixando-se de uma conjuntivite. Trazia consigo uma embalagem de Fucithalmic[®] (ácido fusídico) que tinha usado num outro episódio de conjuntivite e que lhe tinha sido prescrito por um médico. A utente apresentava os dois olhos visivelmente vermelhos e lacrimejantes e as suas pálpebras estavam inchadas. Ela acrescentou ainda que sentia os olhos secos e muita comichão. Para confirmar de que tipo de conjuntivite se tratava, perguntei-lhe se tinha notado, nessa manhã, algumas secreções mais espessas, purulentas ou amareladas e ela respondeu-me que não, apenas notava que a produção de lágrimas tinha aumentado muito. Posto isto, perguntei se havia mais algum tipo de sintoma associado, como por exemplo corrimento nasal, espirros ou nariz entupido, e ela disse-me que sim, que duravam há cerca de dois dias e que não os considerava anormais pois sofria de rinite alérgica. Desta forma, pude inferir que muito provavelmente se tratava de uma conjuntivite alérgica, e não bacteriana, ou até mesmo viral, e o uso de antibiótico não iria surtir qualquer efeito. Desta forma aconselhei a utente a usar Hyabak[®], um colírio hipotónico com efeito humedecedor e lubrificante para manter os olhos hidratados e evitar a secura descrita, conforme achasse necessário ao longo do dia. De forma complementar, aconselhei também a toma de Telfast[®] (fexofenadina), um comprimido por dia antes de uma refeição durante cerca de 5 dias. A fexofenadina é um anti-histamínico de segunda geração, usado para aliviar os sintomas de rinite alérgica sazonal. Recomendei este, especialmente, por causar menos sonolência do que outros tipos de anti-histamínicos.

No que toca a medidas não farmacológicas, aconselhei a utente a lavar as mãos e cara com frequência e evitar coçar os olhos, e recomendei ainda que usasse óculos de sol na rua para minimizar o contacto com pólenes ou outros possíveis alérgenos.

2

Uma senhora, com cerca de 50 anos, dirige-se à farmácia e pede para efetuar uma medição de tensão arterial. Conforme é recomendado, pedi à senhora que se sentasse, de forma a proporcionar-lhe um momento para descansar um pouco. Entretanto, fiz-lhe algumas perguntas de modo a poder perceber se existia alguma patologia ou se fazia alguma medicação. Informou-me que era hipertensa e que todos os dias tomava de manhã um comprimido de Nebilet[®] (nebivolol) 5mg e um comprimido de Lasix[®] (furosemida) 40mg. Antes de começar a medição, informei a utente de como iria proceder. No final da medição, os valores obtidos foram 170/130 mmHg, o que causou uma reação de apreensão imediata na utente. Quando a questioneei sobre a última vez que tinha realizado este teste, respondeu que já era o quarto dia seguido que media, e que tinha obtido sempre valores como estes. Perguntei se havia algum hábito diferente na sua vida ultimamente, seja de rotina, de consumo de água ou de medicação por exemplo. A utente informou-me que há cerca de duas semanas que sofria bastante com dores nas costas e que todos os dias tomava Brufen[®] (ibuprofeno) 600mg, um comprimido de manhã e um à noite. De acordo com o RCM do medicamento, o tratamento com AINEs aumenta a retenção de líquidos e edema, pelo que este deve ser usado apenas sob monitorização cuidada em doentes com hipertensão arterial. Recomendei que a senhora interrompesse de imediato a toma de Brufen[®], no entanto, informei que podia tomar, em vez disso, paracetamol 500mg, de 12 em 12h, por não serem descritos efeitos sobre a tensão arterial no RCM. Aconselhei, ainda, que a utente consultasse um médico, visto que as dores de costas persistiam há já bastante tempo. Por fim, pedi à utente que viesse à farmácia medir a tensão arterial durante alguns dias, após a interrupção da toma de Brufen[®], e os valores começaram a baixar, como esperado, até atingirem a normalidade.