



UNIVERSIDADE D
COIMBRA



Daniela Marques Mateus

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Células T CAR – Uma Nova Estratégia Imunoterapêutica” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Professora Doutora Teresa Cruz Rosete, Dra. Marília João Rocha, Dra. Rosa Fonseca e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Junho de 2019



UNIVERSIDADE D
COIMBRA



Daniela Marques Mateus

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Células T CAR – Uma Nova Estratégia Imunoterapêutica” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Professora Doutora Teresa Cruz Rosete, Dra. Maria João Rocha, Dra. Rosa Fonseca e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Junho de 2019

Eu, Daniela Marques Mateus, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014200320, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Células T CAR, uma nova estratégia imunoterapêutica” 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 informação 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, 25 de junho de 2019.

Daniela Marques Mateus

(Daniela Marques Mateus)

Agradecimentos

Quero agradecer:

Aos meus pais,

Que me deram asas para voar. Obrigada por todos os esforços que fizeram e continuam a fazer para me levar o mais longe possível, obrigada por me darem conforto e serem os meus pilares. A vocês dedico este trabalho e todo o meu sucesso daqui em diante.

Aos meus avós,

Por tudo o que me transmitiram, pelo amor e apoio incondicional. Esta vitória também é vossa.

Ao meu João,

Que, independentemente do desafio, esteve sempre lado a lado comigo. Obrigada pelo amor e pela grande amizade.

Aos meus tios e tias,

Que torcem por mim desde o início e vivem as minhas vitórias como se deles se tratassem. Espero continuar a orgulhar-vos pela vida fora.

Aos meus primos,

Que, embora mais novos, já percebem a azafama que é vida de estudante. Oxalá, daqui a meia dúzia de anos os papéis se invertam e seja eu a aplaudir-vos!

À minha madrinha, Ana Lúcia,

Por toda a serenidade transmitida em épocas mais agitadas e todos os conselhos e dicas ao longo deste cinco anos. Mantenho a certeza de que escolhi a pessoa certa para me acompanhar no percurso académico. Levo-te comigo p'rá vida!

A Dra. Marília e à Dra. Ana Paula Dinis,

Por me mostrarem a importância do Farmacêutico Hospitalar, bem como todas as vertentes em que podemos intervir. Obrigada pelo profissionalismo e amabilidade com que me acolheram.

À Dra. Rosa, à Dra. Mara, à Dra. Adriana, ao Dr. Eduardo, à Beta e ao André,

Por serem bons profissionais e excelentes seres humanos. Foram uma equipa de sonho e com um impacto enorme naquela que é, atualmente, a minha perspetiva da Farmácia Comunitária. Vocês apresentaram-me o lado bom desta profissão e, por isso, estar-vos-ei eternamente grata.

À Professora Dra. Maria Teresa Rosete,

Pela prontidão e ajuda que me tem dado desde o primeiro dia. Obrigada por ter embarcado nesta aventura comigo e por acreditar que as células T CAR darão um grande contributo à medicina num futuro próximo.

A todos vocês, o meu sincero obrigada. Continuamos juntos pela vida fora.

Parte I

Monografia

Células T CAR – uma nova estratégia imunoterapêutica

Parte II

Relatório de estágio em Farmácia Hospitalar

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC)

Parte III

Relatório de estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Quaresma

Índice

Parte I - Monografia

Agradecimentos	2
Índice	5
Lista de abreviaturas.....	9
Resumo.....	11
Abstract.....	12
1. Preâmbulo	13
2. Introdução	14
2.1. Cancro	14
2.2. Imunoterapia.....	14
2.2.1. Imunoterapia no tratamento oncológico	14
3. Células T CAR.....	15
3.1. Contextualização e breve história.....	15
3.2. Definição das células T CAR	16
3.3. Obtenção e evolução das células T CAR.....	17
3.4. Vantagens das células T CAR	18
3.5. Desvantagens das células T CAR.....	19
3.5.1. Mecanismos de toxicidade	19
3.6. Estratégias para aumentar a segurança das células T CAR	23
4. Aplicação clínica das células T CAR.....	26
4.1. Regime terapêutico para administração de células T CAR.....	26
4.2. Aplicação clínica das células T CAR em cancros hematológicos	27
4.2.1. Medicamentos aprovados	28
4.2.2. Situação atual em Portugal.....	31
4.3. Aplicação clínica das células T CAR em tumores sólidos	31
4.3.1. Estratégias para aumentar a eficácia das células T CAR no tratamento de tumores sólidos.....	32
5. Futuro das células T CAR	33
6. Conclusão.....	35
7. Referências bibliográficas	36
Parte II - Relatório de estágio em Farmácia Hospitalar	
Lista de abreviaturas.....	42
1. Introdução	43
2. Análise SWOT da realização do estágio em farmácia hospitalar	44

3.	PONTOS FORTES.....	45
3.1.	Circuito do medicamento hospitalar bem definido.....	45
3.2.	Integração numa equipa altamente qualificada	45
3.3.	Hospital Central.....	45
3.4.	Plano de estágio e caderno do estagiário	46
3.5.	Conhecimentos adquiridos no setor da Distribuição	46
3.6.	Conhecimentos adquiridos no setor de Farmacotecnia	47
4.	FRAQUEZAS.....	48
4.1.	Recursos Humanos.....	48
4.2.	Componente teórica de farmácia hospitalar no MICF.....	48
5.	OPORTUNIDADES.....	49
5.1.	Integração do Farmacêutico numa equipa clínica	49
5.2.	Oportunidade de aprendizagem	49
5.3.	Diversidade das tarefas desempenhadas	50
5.4.	Colaboração entre o CHUC e a FFUC.....	51
6.	AMEAÇAS.....	52
6.1.	Bases de dados do SGICM incompletas	52
6.2.	Conhecimentos básicos de Radiofarmácia	52
6.3.	Desvalorização da profissão farmacêutica.....	53
7.	Conclusão.....	54
8.	Anexos	55
8.1.	Anexo 1. Justificação clínica de Medicamentos Extra-formulário.....	55
	Anexo 2. Requisição de estupefacientes e psicotrópicos	56
	Anexo 3. Requisição de hemoderivados.....	56
	Anexo 4. Caso clínico	57
	Anexo 5. Disposição das salas de manipulação estéril	59
	Anexo 6. Modelo exemplificativo de ficha de preparação de Citotóxicos	60
9.	Referências bibliográficas	61
Parte III - Relatório de estágio em Farmácia Comunitária		
1.	Introdução.....	63
2.	Análise SWOT	64
3.	PONTOS FORTES	65
3.1.	Equipa técnica.....	65
3.2.	Inexistência de robô.....	65
3.3.	Única estagiária de Ciências Farmacêuticas.....	65

3.4.	Multiplicidade das tarefas desempenhadas.....	66
3.5.	Autonomia e confiança depositada	66
3.6.	Parceria com Lares e Centros de Dia.....	67
3.7.	Receitas eletrônicas.....	67
4.	FRAQUEZAS	67
4.1.	Preparação de medicamentos manipulados.....	67
5.	OPORTUNIDADES	68
5.1.	Aceitação de propostas feitas por estagiários.	68
5.2.	Pertença a um grupo de farmácias	68
6.	AMEAÇAS.....	69
6.1.	Medicamentos esgotados ou rateados.....	69
6.2.	Alterações de preço e comparticipação.	69
7.	Casos Práticos	70
7.1.	I Caso prático	70
7.2.	II Caso prático	70
8.	Conclusão.....	71
9.	Referências bibliográficas	72

Parte I

Monografia

Células T CAR – uma nova estratégia imunoterapêutica

Lista de abreviaturas

ACT – Transferência Celular Adotiva

ANG – Angiopoitina

APC – Células Apresentadoras de Antígeno

ATMP – Medicamentos de Terapia Avançada

axi-cel – Axicabtagene Ciloleucel

BCMA – Antígeno de Maturação das Células B

BHE – Barreira Hemato – Encefálica

B-NHL – Linfoma não Hodgkin das Células B

CARs – Recetores de Antígenos Quiméricos

CCR – Recetor Co-Estimulador Quimérico

CEA – Antígeno Carcinoembrionário

CLL – Leucemia Linfoblástica Crónica

CRS – Síndrome de Libertação de Citocinas

CTLA-4 – Antígeno 4 associado ao Linfócito T Citotóxico

CTLs – Linfócitos T citotóxicos

EGF – Fator de Crescimento Epidérmico

EGFR – Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico

FDA – *Food and Drug Administration*

FGF2 – Fator de Crescimento de Fibroblastos 2

FVW – *Fator de Von Willebrand*

GD2 – Disialogangliosídeo

GTMP – Produtos de Terapia Génica

HCP-1 – Proteína Quimiotática de Monócitos 1

HER2 – Receptor do Factor de Crescimento Epidérmico Humano 2

HLA – Antígeno Leucocitário Humano

iCAR – Inibidor do Recetor Antígeno Quimérico

IL-13R α 2 – Recetor da Interleucina-13 α 2

MDSCs – Células Supressoras Derivadas da linhagem Mielóide

MHC – Complexo *Major* de Histocompatibilidade

MMP9 – Metaloproteinase da Matrix 9

NFAT – Fator Nuclear de Células T Ativadas

NK – *Natural Killer*

PBMC – Células Sanguíneas Mononucleares Periféricas

PD-1 – Recetor da Morte Celular Programada

r/r B-ALL – Leucemia Linfoblástica Aguda das Células B recidivantes e/ou refratária

r/r DLBCL – Linfoma Difuso de Grandes Células B recidivante e/ou refratário

scFv – Fragmento Variável de Cadeia Simples

TAA – Antígenos associados ao Tumor

TCRs – Recetores das Células T

TILs – Infiltrados Linfocitários Tumorais

TME – Microambiente Tumoral

VEGF – Fator de Crescimento Endotelial Vascular

Resumo

O desenvolvimento de células T geneticamente modificadas para expressarem à sua superfície um recetor de antigénio quimérico (CAR), tem evoluído a grande escala nas últimas décadas, envolvendo até ao momento mais de três centenas de ensaios clínicos em oncologia. A expressão do CAR permite direccionar a atividade anti-tumoral endógena das células T para um determinado antigénio, resultando na destruição de um alvo específico.

Após a obtenção de resultados promissores em vários ensaios clínicos, a agência regulamentar Norte Americana aprovou, em 2017, os primeiros dois fármacos contendo células T CAR – o KYMRIAH[®], para o tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda das células B recidivante e/ou refratária (r/r B-ALL), pertencente à Novartis e o YESCARTA[®], para o tratamento de Linfomas Não *Hodgkin* das células B (B-NHL), pertence à Kite Pharma. Apesar de esta tecnologia contar já com quatro gerações, na prática clínica o seu uso é limitado à segunda geração.

Este trabalho aborda, de uma forma geral, os aspetos mais relevantes relacionados com a imunoterapia baseada em células T CAR. Inicialmente foca-se na estrutura, obtenção e evolução destas células, passando depois à sua aplicabilidade na prática clínica e nas vantagens e desvantagens associadas. São expostos os dois fármacos já aprovados, bem como o percurso que os antecedeu. Por fim, exemplificam-se algumas estratégias para aumentar a segurança e eficácia desta terapia.

Palavras-chave: células T CAR, Síndrome de libertação de citocinas, Neurotoxicidade, Toxicidade “*on-target off-tumor*”, Segurança.

Abstract

The development of T cells genetically modified to express a quimeric antigen receptor (CAR) at the surface, has growing up in last few decades, envolved until now more than three hundred oncology clinicals trials. The CAR expression allows to direct the endogenous anti-tumoral activity of T cells to a specific antigen, destroying it.

After promising results in several clinical trials, the Food and Drug Administration approved, in 2017, the two first medicines including CAR T cells – the KYMRIA[®], to treat relapsed/refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r B-ALL), from Novartis and the YESCARTA[®], to treat B-cell Lymphoma non-Hodgkin (B-NHL) from Kite Pharma. Although this tecnology has four generations, in clinical practice only is used the second generation.

This monography addresses, the more relevant aspects about monotherapy based on CAR T cells. Starts focusing the structure, obtention and the evolution of these cells. Furthermore, it expose the aplicability in clinical practice and the advantages and desadvantages associated. Lastly, are exemplified some strategies to improve the security and the efficacy of this therapy.

Keywords: CAR T cells, cytokine release syndrome, neurotoxicity, toxicity on target- off tumor, security.

I. Preâmbulo

Apesar de toda a investigação e evolução científica, as doenças neoplásicas incluem-se nas dez principais causas de morte em todo o mundo. A descoberta da imunoterapia veio revolucionar os tratamentos oncológicos, quer pelos seus benefícios face aos tratamentos convencionais, quer pelos resultados clínicos promissores obtidos neste âmbito. Assim, em 2017, a agência regulamentar Norte Americana, aprovou os dois primeiros fármacos contendo **células T CAR**, o KYMRIA[®] e o YESCARTA[®], pertencentes à Novartis e Kite Pharma, respetivamente. Esta nova estratégia imunoterapêutica resulta da modificação genética de linfócitos T, autólogos ou alogénicos, para expressarem à sua superfície um recetor de antigénio quimérico, CAR (*Chimeric Antigen Receptor*). Este recetor permite direcionar a atividade anti-tumoral endógena dos linfócitos T para alvos específicos.

O presente trabalho foca as vantagens, desvantagens e aplicações clínicas desta tecnologia, referenciando os ensaios clínicos que estiveram na base das aprovações dos dois primeiros fármacos contendo células T CAR. Perante a falta de segurança associada a esta tecnologia, são expostas algumas estratégias para colmatar a toxicidade *in vivo* que advém da sua utilização na prática clínica. Devido à peculiaridade dos tumores sólidos, as células T CAR apresentam eficácia reduzida no seu tratamento, como tal, serão também abordadas estratégias que pretendem aumentar a sua eficácia anti-tumoral.

Por fim, a presente monografia aborda brevemente uma estratégia terapêutica mais recente neste âmbito, SUPRA CAR, como sendo o futuro das células T CAR.

2. Introdução

2.1. Cancro

O cancro resulta de um processo de carcinogénese, em que as células do nosso organismo, por terem sofrido mutações no seu DNA, se dividem descontroladamente, adquirindo propriedades de invasão, metastização e imortalidade.¹

O sistema imune desempenha um papel preponderante na redução do aparecimento e progressão cancerígena.¹ Como tal, as células infiltrantes do sistema imune são cada vez mais aceites como constituintes do microambiente tumoral (TME), sendo-lhes atribuída uma dualidade de funções, isto é, atuam como anti-tumorais e como promotores tumorais. Verificou-se que locais de inflamação crónica, associados à presença persistente de células inflamatórias, propiciam o desenvolvimento de diversas patologias tecidulares, tais como a angiogénese aberrante e neoplasia.¹ Nesse grupo de células inflamatórias incluem-se subtipos de macrófagos, mastócitos e neutrófilos, bem como linfócitos T e linfócitos B, que após ativação segregam moléculas sinalizadoras, que amplificam o estado inflamatório.

2.2. Imunoterapia

A imunoterapia consiste em estratégias terapêuticas que estimulam o sistema imunitário do próprio organismo a reconhecer e eliminar determinado agente estranho. Atualmente existem vários tipos de imunoterapia em estádios diferentes de investigação e de utilização, nomeadamente os **Anticorpos Monoclonais**, a **Transferência celular adotiva (ACT)** e as **Vacinas** preventivas e de tratamento.²

2.2.1. Imunoterapia no tratamento oncológico

Durante muitas décadas, o tratamento oncológico passava, de uma forma genérica, pela cirurgia oncológica, quimioterapia e radioterapia, tendo, nos últimos anos, surgido a imunoterapia.

O aparecimento de técnicas imunoterapêuticas celulares veio revolucionar o campo da oncologia, por aumentar a capacidade natural do sistema imune no combate ao cancro. Uma vez que indivíduos portadores de cancro têm, normalmente, um comprometimento

imunológico, uma abordagem promissora será reforçar diretamente a resposta imune endógena, por exemplo, com a infusão de linfócitos T **autólogos** – linfócitos do próprio paciente – ou **alogénicos** – linfócitos de um dador – que foram expandidos e ativados *ex vivo* contra antígenos associados ao tumor (TAAs). Contudo, a maioria dos TAAs são pouco imunogénicos, dificultando a cultura de uma população de linfócitos T cujos recetores tenham avidade adequada para exercer citotoxicidade suficiente, de forma a erradicar permanentemente o tumor. Esta barreira pode ser ultrapassada com a introdução de recetores de antígenos quiméricos (CARs) que apresentam maior afinidade para um determinado TAA.³

3. Células T CAR

3.1. Contextualização e breve história

As células T CAR surgiram no final dos anos 80 decorrente da investigação pioneira por parte de Zelig Eshhar, químico e imunologista Israelita.⁴

Em 1986 Steven A. Rosenberg, cirurgião e investigador americano na área da oncologia, partilhou o sucesso da transferência celular adotiva (ACT) de infiltrados linfocitários tumorais (TILs) em murganhos. Os TILs correspondem a linfócitos resultantes do reconhecimento, pelo sistema imune, de antígenos associados ao tumor (TAAs) e que se infiltram em tumores em fase de crescimento. Assim, esta subpopulação de linfócitos tem a capacidade de impedir o contínuo crescimento do tumor.⁵ A ACT consiste na recolha desses linfócitos infiltrados no tumor e seleção daqueles que melhor reconhecem as células tumorais, sendo de seguida expandidos em laboratório. Posteriormente, sofrem ativação por citocinas, como por exemplo pela IL-2, e são infundidos na corrente sanguínea do doente. Os TILs, apesar de terem eficácia demonstrada, nem sempre estão presentes em quantidades suficientes no microambiente tumoral, de forma a erradicar o tumor e até mesmo de superar a imunossupressão, podendo ser necessária a infusão de grandes quantidades de TILs.⁶

Allison, Presidente do departamento de imunologia do centro de oncologia MD Anderson da Universidade do Texas, elucidou os mecanismos de evasão do tumor ao sistema imune e desenvolveu anticorpos que bloqueassem essa capacidade das células tumorais.

Rapidamente foram cruzados os trabalhos desenvolvidos por estes investigadores, tendo-se associado a ACT às células T CAR. Esta associação foi premiada em 2014 com o “Massry Prize”.⁴

De acordo com o Regulamento (CE) n.º 1394/2007 de 13 de Novembro de 2007, as células T CAR incluem-se na subclasse de Medicamentos de Terapia Avançada (ATMP) e, dentro destes, designam-se por produtos de terapia genética (GTMP) capazes de autoproliferarem e de persistirem *in vivo*.⁷⁻⁹

3.2. Definição das células T CAR

As células T CAR são linfócitos T, autólogos ou alogénicos, geneticamente modificados para expressarem CARs à sua superfície. Estes são recetores sintéticos de antigénios, que permitem redirecionar a citotoxicidade dos linfócitos T para o antigénio tumoral alvo. Esta tecnologia alia à imunoterapia, as características da terapia celular e da terapia génica. Em termos estruturais, os CARs são constituídos por uma cadeia polipeptídica fragmentada em diferentes domínios com funções específicas. São assim constituídos por um ectodomínio de reconhecimento antigénico, por um espaçador extracelular (*hinge region*), por um domínio transmembranar e um domínio de sinalização intracelular. O ectodomínio é composto por um fragmento variável de cadeia simples (scFv), que corresponde às regiões variáveis da cadeia pesada e da cadeia leve de um anticorpo monoclonal, determinando a especificidade e afinidade antigénica do CAR, ao ligar-se seletivamente ao antigénio alvo.¹⁰ O espaçador extracelular é constituído pelas regiões constantes, um e dois, da cadeia pesada (CH1-CH2) da Imunoglobulina G1, fazendo a ligação do ectodomínio ao domínio transmembranar.¹¹ O domínio transmembranar é composto por homodímeros das moléculas CD8 e CD3^{12,10}, tendo um papel maioritariamente estrutural e de estabilização. Por fim, o domínio de sinalização intracelular é derivado da cadeia zeta do complexo proteico CD3 (CD3ζ) da componente de transdução de sinal do recetor das células T (TCR). É o domínio CD3ζ que permite acionar as funções efetoras das células T, após a ligação do CAR ao antigénio alvo, sendo o domínio que sofreu maior evolução ao longo dos anos e que define a geração do CAR.¹⁰

3.3. Obtenção e evolução das células T CAR

Inicialmente, recolhem-se células T do paciente ou do dador, que irão ser submetidas a uma reprogramação genética de forma a incorporarem à sua superfície um recetor específico, o CAR. Esta reprogramação é feita por transfeção do gene que codifica para o CAR, usando vetores retrovirais ou lentivirais. As células T CAR obtidas são expandidas *ex vivo* e re-introduzidas no paciente. Tradicionalmente, a terapia com células T CAR é restrita ao uso de glóbulos brancos autólogos, devido à presença de moléculas de auto-identificação na superfície das células T. Contudo, associada a esta terapêutica, poder-se-á verificar linfopenia, dificultando o isolamento de leucócitos a partir do sangue periférico. Nestas situações, opta-se por usar células T CAR universais, isto é, que foram geneticamente modificadas de forma a não expressarem moléculas auto-identificáveis, tais como TCR e o antígeno leucocitário humano (HLA) de classe I.^{13,14}

Nos últimos anos, as células T CAR evoluíram desde a primeira até à terceira geração de CARs. A primeira geração continha apenas um domínio de sinalização intracelular derivado dos TCR, designado por CD3ζ. Contudo, esses CARs eram incapazes de persistir *in vivo*, concluindo-se que a inclusão de domínios de sinalização co-estimuladores, como o **CD28** ou o **4-1BB** (CD137), poderia aumentar a sobrevivência de células T CAR, surgindo assim a segunda geração de CARs. Seguidamente surgiu a terceira geração, à qual se adicionou mais um domínio co-estimulador, o **OX40**.^{8,15,16}

Esses domínios co-estimuladores recrutam moléculas efetoras, que ativam múltiplas vias de sinalização, levando à proliferação e persistência de células T activadas, atribuindo-se ao domínio co-estimulador CD28 maior actividade anti-tumoral e ao 4-1BB maior persistência *in vivo* das células T CAR.⁸

A quarta geração de CAR, também designada por TRUCKs, é a mais nova abordagem terapêutica. Neste último caso, as células T são geneticamente modificadas para expressarem os CARs de segunda geração juntamente com um conjunto de genes de citocinas indutíveis por um promotor sensível ao fator nuclear de células T activadas (NFAT).¹⁶ Consequentemente, as citocinas pró-inflamatórias, como por exemplo a IL-12, são secretadas, erradicando as células tumorais.¹⁰

Concluindo, as células T “TRUCKs”, comparativamente com as três primeiras gerações de células T CAR, apresentam maior capacidade de destruição tumoral.

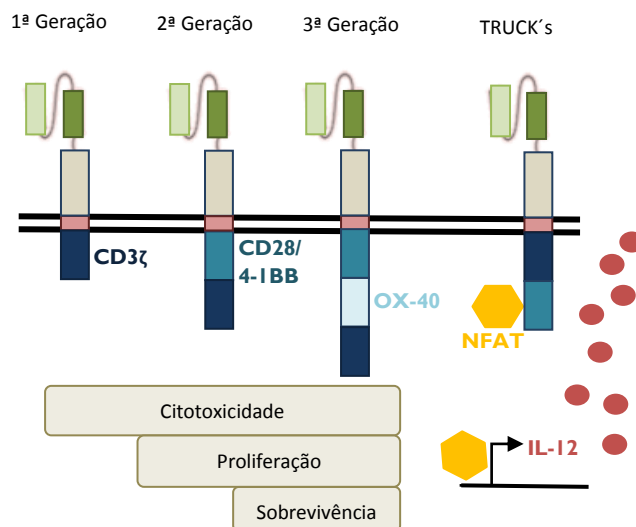


Figura I – Evolução do Recetor Quimérico de Antígeno. A primeira geração de CARs é constituída apenas por um domínio de sinalização intracelular, CD3ζ. A segunda e terceira gerações contêm mais um (CD28) e dois domínios (CD28 e OX-40) co-estimuladores, respetivamente. A quarta geração (TRUCKs) expressa o CAR de segunda geração juntamente com um conjunto de genes de citocinas indutíveis por um promotor sensível ao fator nuclear de células T ativadas (NFAT).

3.4. Vantagens das células T CAR

As células T CAR, devido à existência de um fragmento de ligação ao antígeno, garantem um reconhecimento antígeno independente do complexo major de histocompatibilidade (MHC), colmatando a ineficácia imunitária dos TCRs.⁸ Assim, as células T CAR são universais, isto é, não são restringidas pelo subtipo de HLA do paciente, reconhecendo uma grande variedade de estruturas de antígenos não polipeptídicos, tais como hidratos de carbono e glicolípidos. Para além disso, o reconhecimento independente do MHC garante a manutenção da atividade anti-tumoral das células T CAR, mesmo em situações de evasão ao sistema imune, por exemplo com a sub-expressão do MHC, típicas do microambiente tumoral.^{10,12} Adicionalmente, o scFv apresenta uma afinidade para o antígeno alvo muito mais forte do que aquela que o TCR tem para o seu complexo peptídeo/ MHC alvo. Por outro lado, ao contrário dos TCRs, o desenvolvimento de células T CAR é feito com recurso a tecnologias que permitem rastrear a reatividade dessas células para os tecidos normais, diminuindo assim a toxicidade fora do tumor.⁸

Com a inclusão de mecanismos de co-estimulação intrínseca nas células T CAR é possível ultrapassar a tolerância às células T (anergia), bem como diminuir a sua vulnerabilidade ao microambiente de imunossupressão.¹⁰

3.5. Desvantagens das células T CAR

Dadas as suas características estruturais, as células T CAR são uma técnica imunoterapêutica promissora no tratamento de diversas patologias. No entanto, diversos obstáculos deverão ser ultrapassados para garantir a sua máxima eficácia e segurança.

Um dos obstáculos consiste na necessidade de expressão antigénica à superfície das células alvo, para que possam ser reconhecidas pelas células T CAR. No entanto, vários estudos atestam que os antigénios intracelulares podem ser reconhecidos por um recetor mimético das células T (TCRm). Este recetor é derivado de um anticorpo monoclonal (ESK1) direcionado para uma porção intracelular da onco-proteína Wilms Tumor1 (WT1), sobreexpressa em células cancerígenas.^{17,18}

Os scFv, sendo obtidos a partir de sequências de roedores em vez de humanos, têm maior risco de imunogenicidade, devido ao reconhecimento dos componentes do CAR pelo sistema imune do doente.¹⁹

Apesar da evolução ao nível da eficácia imunoterapêutica, a segurança das células T CAR mantém-se como prioridade e difícil de assegurar. Verifica-se que após a sua administração ao doente, as células T CAR apresentam carácter autónomo, o que limita o seu controlo clínico, despoletando diversos mecanismos de toxicidade.

3.5.1. Mecanismos de toxicidade

3.5.1.1. Síndrome de Libertação de Citocinas

Em simultâneo com a evolução das células T CAR, a quantidade de domínios co-estimuladores também evoluiu, culminando numa múltipla sinalização intracelular. Esta sinalização induz a libertação, por vezes excessiva, de citocinas, nomeadamente IL-6, resultando naquilo que se denomina por **“Síndrome de libertação de citocinas”** (CRS).¹⁶ Para além da dose de células T CAR administrada, existem outros parâmetros

clínicos relacionados com o desenvolvimento da CRS, tais como, o grau de expressão do antígeno alvo e a carga tumoral.¹¹ Esta síndrome surge entre três a sete dias após a infusão e corresponde a uma resposta inflamatória sistémica, tipicamente caracterizada por febre alta, taquicardia, hipotensão, mialgia, fadiga, podendo ocorrer, em casos mais severos, coagulação intravascular disseminada e disfunção de múltiplos órgãos, nomeadamente insuficiência cardio – respiratória, falência renal e hepatotoxicidade.^{17,20} Para superar o CRS, poder-se-á provocar linfodepleção com corticoterapia sistémica, reduzindo assim a quantidade de citocinas circulantes. No entanto, a linfodepleção poderá resultar na ablação das células T CAR infundidas, comprometendo o efeito anti-tumoral desejado. Como tal, preconiza-se o uso de Tocilizumab, anticorpo monoclonal, que bloqueia diretamente o acesso da IL-6 ao seu recetor.^{10,16}

Num estudo conduzido por Norelli *et al.* (2018), constatou-se que as principais células responsáveis pela CRS são os monócitos circulantes, e não as células T CAR, devido à produção e libertação sistémica de grandes quantidades de IL-6. Descobriu-se também que durante o processo pró-inflamatório, a libertação da IL-1 precedeu a IL-6, aproximadamente por 24 horas, levando os investigadores a hipotizar que a causa primária da CRS será a libertação de IL-1, já que esta é capaz de induzir a secreção de IL-6. Como tal, testou-se um antagonista dos recetores da IL-1 – Anakinra – no tratamento desta síndrome, tendo-se constatado eficácia semelhante ao Tocilizumab na supressão da sintomatologia, com a vantagem de não comprometer a atividade anti-tumoral das células T CAR. Para além disso, verificou-se também a eficácia do fármaco Anakinra na prevenção de neurotoxicidade posterior à CRS, contrariamente ao Tocilizumab, que apenas previne a CRS.²¹

Os valores serológicos de TNF- α , IL-2, IL-6, INF- γ , ferritina e proteína C-reativa, demonstraram estar relacionados com o grau de severidade da CRS, constituindo assim bons marcadores preditivos desta reação adversa.¹¹ Aparentemente, a CRS severa apresenta maior incidência na Leucemia Linfoblástica Aguda do que no Linfoma Não-Hodgkin. Este aspeto poderá estar relacionado com a menor recirculação sanguínea nos linfomas, relativamente às leucemias, minimizando assim o impacto dos monócitos circulantes pró-inflamatórios.²¹

3.5.1.2. Neurotoxicidade

Apesar de menos frequente, a neurotoxicidade apresenta uma taxa de letalidade superior ao CRS. Num estudo realizado por Gust *et al.* (2017), foi avaliada a neurotoxicidade de células T CAR CD19 em 133 pacientes com leucemia linfoblástica aguda das células B refratária e/ou recidivante (*r/r* B-ALL), linfoma não Hodgkin das células B (B-NHL) e leucemia linfoblástica crónica (CLL). Destes 133, 53 indivíduos desenvolveram um ou mais efeitos neurológicos de grau ≥ 1 e 48 destes apresentaram, concomitantemente, CRS. Nos restantes 5 indivíduos que não desenvolveram a CRS, a neurotoxicidade manifestou-se de forma leve, subjetiva e transitória. Concluiu-se assim que um início precoce da CRS, após infusão de células T CAR, está associado a um elevado risco de desenvolvimento de neurotoxicidade severa. Os sintomas mais frequentes foram delírio (66%), cefaleias (55%), decréscimo do nível de consciência (25%), alteração da fala (34%) e convulsões (8%). No universo dos 133 pacientes, 4 morreram por neurotoxicidade severa devido a edema cerebral (2), necrose laminar cortical (1) e hemorragia cerebral (1).²² Análises ao líquido cefalorraquidiano de indivíduos que desenvolveram neurotoxicidade severa, revelaram evidências de ativação endotelial, incluindo coagulação intravascular disseminada, falha capilar, aumento da permeabilidade da Barreira Hemato-Encefálica (BHE) e elevados níveis serológicos de angiopoietina (ANG2) e fator de *Von Willebrand* (FVW). O aumento da permeabilidade da BHE permite o trânsito até ao SNC de IL-6, TNF- α , INF- γ e das próprias células T CAR. Já no SNC, as células T CAR segregam TNF- α e INF- γ , induzindo um stress pericítico e uma secreção amplificada de IL-6 que potencia a ativação endotelial. Este ciclo converge na perda da integridade vascular cerebral, culminando na fatal disrupção da BHE.²²

De acordo com o estudo, existem alguns fatores de risco para o desenvolvimento de neurotoxicidade, como sejam, indivíduos jovens com B-ALL, co-morbilidades neurológicas pré-existentes e fatores que estimulem o aumento de células T CAR *in vivo* – ciclofosfamida, fludarabina, elevada carga tumoral, elevada concentração medular de células CD19+, infusão de altas doses de células T CAR e linfodepleção. A identificação destes fatores de risco permite atuar preventivamente, reduzindo os danos neurológicos causados. Uma estratégia de identificação passa pela análise de biomarcadores de ativação endotelial, como por exemplo a elevada proporção de ANG2: ANGI antes da infusão das células T CAR ou linfodepleção. Outra estratégia consiste em quantificar as concentrações séricas de IL-6 e da Proteína Quimiotática de Monócitos – 1 (MCP-1), que durante as 24 horas após a infusão das células T CAR se encontram elevadas, em situações de neurotoxicidade severa.²²

O tratamento da neurotoxicidade passa, essencialmente, pelo controlo da CRS através da supressão imunológica com corticoterapia e do controlo da libertação de IL-6 com o Tocilizumab. No entanto, apesar da sua eficácia na supressão da febre e hipotensão na CRS, não demonstraram qualquer resultado na neurotoxicidade. Uma vez que a causa da neurotoxicidade parece ser a disfunção endotelial, será fulcral atuar na estabilização das células endoteliais, recorrendo por exemplo à remoção de plasma para forçar a depleção de citocinas plasmáticas ou à ativação do recetor tirosina quinase, promovendo a estabilização das células endoteliais. Apesar das alternativas de tratamento em estudo, a melhor estratégia passa pela prevenção, identificando os indivíduos com elevado risco de desenvolverem neurotoxicidade.²²

3.5.1.3. Síndrome de lise tumoral

Após o reconhecimento do alvo, verifica-se uma destruição em grandes quantidades de tecido cancerígeno, culminando na **“Síndrome de lise tumoral”**, com uma rápida libertação do conteúdo celular que desencadeia distúrbios metabólicos sistémicos, tais como hiperuricémia e hipercalemiemia.^{10,16} De forma a controlar esta síndrome, poder-se-á controlar a extensão da lise tumoral, adequando a quantidade de células T CAR infundidas.^{12,16}

3.5.1.4. Toxicidade *on target-off tumor*

Muitos dos alvos antigénicos são também expressos à superfície de células normais, culminando em toxicidade **“*On target-off tumor*”** das células T CAR. Esta toxicidade poder-se-á verificar também pela ligação do CAR a um antigénio estereoquimicamente idêntico ao antigénio alvo. O exemplo mais evidente é a destruição de toda a linhagem de células B CD19⁺ pelas células T CAR anti CD19⁺, resultando na aplasia das células B, que pode ser compensada pela administração de imunoglobulinas. A toxicidade *on target-off tumor* é reportada sobretudo em ensaios clínicos de fármacos com vista ao tratamento de tumores sólidos, devido à falta de antigénios alvo específicos e que não sejam expressos nas células saudáveis.⁸

3.6. Estratégias para aumentar a segurança das células T CAR

A primeira estratégia desenvolvida para colmatar os efeitos secundários fatais desta terapêutica, foi o sistema suicida **iCasp9**, constituído pelo gene **CASP9**, que codifica uma proteína pró-apoptótica, a Caspase 9. Esta proteína é sintetizada sob a forma inativa, no entanto, quando se verificam efeitos secundários que exijam a destruição das células T CAR, administra-se uma molécula exógena, **API903**, que homodimeriza com a Caspase9, ativando-a.⁸

Posteriormente, surgiram as **células T smart** que, consoante o seu objetivo clínico, têm construções e mecanismos de ação diferentes.⁸ A obtenção de células T que expressem um recetor co-estimulador quimérico (**CCR**) e um recetor de ativação sub-ótima (Fig.2) obriga ao reconhecimento de dois antígenos diferentes para que a célula alvo seja destruída, protegendo assim as células normais. Atualmente, encontram-se a decorrer dois ensaios clínicos com células T CAR biespecíficas cujos alvos são o CD19 e CD22, (NCT03233854) e ALEXANDER (NCT03287817), em linfomas não Hodgkin (NHLs) das células B.^{23,24}

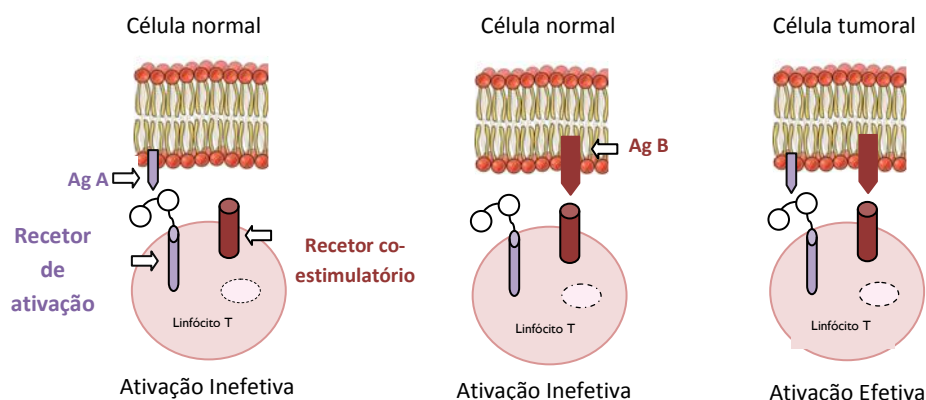


Figura 2 – Células T CAR condicionadas. Verifica-se que em células normais é expresso um único antígeno (antígeno A ou antígeno B), insuficiente para uma ativação efetiva das células T. Em contrapartida, nas células tumorais são expressos os dois antígenos alvo simultaneamente (antígeno A e antígeno B), garantindo uma ativação completa das células T e conseqüente destruição das células tumorais.

O desenvolvimento de células T que expressem simultaneamente um CAR para um determinado antígeno e outro CAR inibidor (**iCAR**) direcionado para um segundo antígeno, que será o antígeno predominante (Fig.3) impede a sua ativação sempre que o iCAR reconhecer o seu ligando, presente nas células normais.¹⁷ Os iCAR's possuem, para além do domínio de reconhecimento extracelular, um domínio de sinalização intracelular

que contém domínios de sinalização de checkpoints imunológicos. Assim, para células que expressem ambos os antígenos para o CAR e o iCAR na mesma sinapse imunológica, a regulação negativa do iCAR prevalecerá, resultando numa ativação inefetiva do linfócito T.⁸

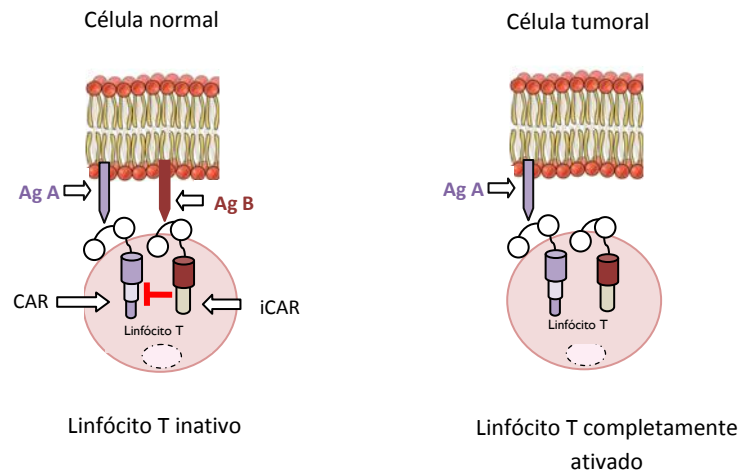


Figura 3 – Células T iCAR. As células normais são capazes de inibir a função dos linfócitos T, quando o CAR é co-expresso com um iCAR. No entanto, as células tumorais ativam completamente os linfócitos T, uma vez que não possuem o antígeno alvo capaz de ativar o iCAR.¹⁷

Outra estratégia de controlo, **ON-switch CAR**, envolve a utilização de células T CAR na forma inativa, constituídas por um domínio extracelular separado fisicamente dos domínios intracelulares. Para que se verifique ação terapêutica é necessária a ligação do CAR ao seu antígeno alvo e a adição de um composto exógeno que, por heterodimerização, é capaz de unir os domínios separados, ativando a célula T CAR. Esta ativação é controlada pela quantidade de composto exógeno adicionado (Fig.4).⁸

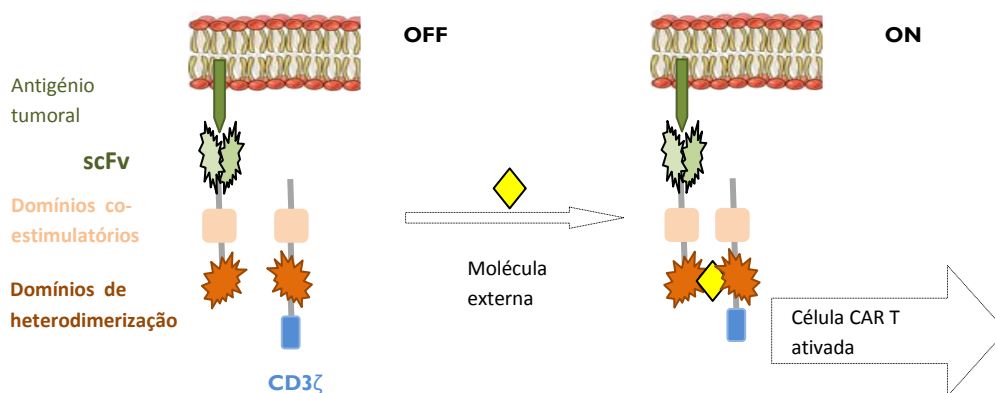


Figura 4 – ON-switch CAR. Para além do antígeno tumoral, é requerida uma molécula exógena, que induz a heterodimerização entre os domínios extracelular e co-estimulatórios, ativando assim a célula T CAR.⁵⁴

Recentemente, com a projeção de células T CAR contendo mecanismos de feedback, tornou-se possível controlar a sua ativação e expansão *in vivo*, diminuindo a exacerbação dos efeitos adversos e aumentando a segurança desta terapêutica. O **recetor Synthetic Notch (SynNotch)** é constituído pela região transmembranar reguladora, por um domínio de reconhecimento de antígeno extracelular e um domínio de sinalização intracelular (Fig.5). Uma vez que a expressão do CAR é condicionada pelo reconhecimento de um primeiro antígeno pelo recetor SynNotch e que a ativação da célula T só ocorre após a ligação do CAR ao seu alvo, é possível garantir uma maior especificidade terapêutica.⁸

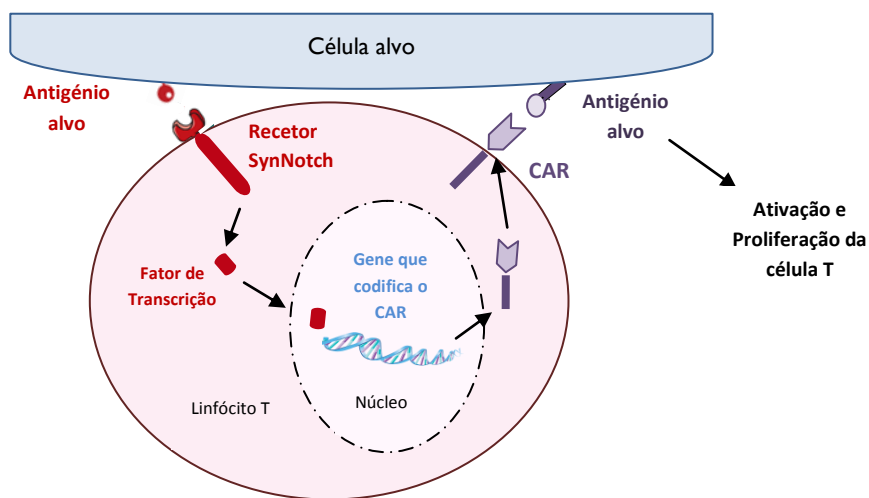


Figura 5 – Recetor Synthetic Notch. Após o reconhecimento antigénico, o recetor SynNotch é ativado, dá-se a clivagem do domínio intracelular, que se desloca para o interior do núcleo e induz a transcrição do gene que codifica o CAR. Após a ligação do CAR ao segundo antígeno alvo ocorre a ativação e proliferação da célula T.⁵⁵

A utilização de células **sCAR-T** (*switchable CAR T – cell*), cujo scFv se liga a neo-epítopos peptídicos (PNE) constitui outra estratégia promissora. O PNE é introduzido na extremidade N-terminal do anticorpo anti-CD19 **FMC63**, funcionando como *switch* ao fazer a ponte entre a célula alvo e a célula sCAR-T. Assim, a célula sCAR-T apenas sofre ativação após reconhecimento do PNE, permitindo um maior controlo da CRS e da ativação e recrutamento das células T CAR, para o tecido alvo. Esta abordagem poderá ser amplamente aplicável a populações tumorais heterogêneas e com capacidade de evasão ao sistema imune, como é o caso dos tumores sólidos.²⁵

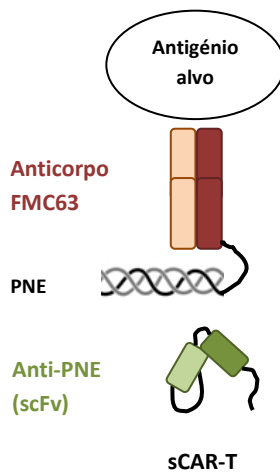


Figura 6 – Célula sCAR-T. As células sCAR-T só sofrem ativação após reconhecimento do PNE, presente num anticorpo, que faz a ponte entre a célula alvo e a célula sCAR-T.

4. Aplicação clínica das células T CAR

4.1. Regime terapêutico para administração de células T CAR

Previamente ao início da imunoterapia com células T CAR, os doentes são selecionados, de forma a excluir indivíduos com infeções descontroladas, doença do enxerto contra o hospedeiro e todos aqueles que foram submetidos, há menos de 6 meses, a uma infusão de linfócitos. Nos casos de patologia do SNC, a infusão de células T CAR requer cuidados especiais, dado o risco de ocorrer a síndrome de encefalopatia.²⁶

A obtenção de células T CAR requer, numa primeira fase, a recolha dos linfócitos CD3⁺ dos doentes ou dadores, através de uma leucaferese.²⁶ A leucaferese consiste na recolha não seletiva de uma amostra de células sanguíneas mononucleares periféricas (PBMC). Nesta mistura policlonal, encontram-se linfócitos com função efetora (T_{citotox}), função reguladora (T_{reg}) e auxiliar (T_{helper}). A constituição do filtrado, composta maioritariamente por linfócitos, é um fator incontornável e com grande impacto durante o processo de fabrico de células T CAR. Como tal, é imprescindível a remoção ou diluição dos restantes grupos celulares, através de processos de enriquecimento do filtrado em linfócitos T, tais como a adição ao meio do anticorpo anti-CD3 e da IL-2, que atua como fator de crescimento dos linfócitos.²⁷

Alguns doentes com cancro de alto risco em estado avançado, são submetidos a quimioterapia imediatamente após a leucaferese, de forma a manter o controlo da doença e prevenir a sua progressão. Durante este período, os doentes devem ser monitorizados

relativamente ao síndrome de lise tumoral, bem como ser submetidos a uma profilaxia antimicrobiana.²⁶

Visto que o conjunto de células T está sujeito a uma regulação homeostática, um ambiente linfopénico será favorável durante a infusão de células T CAR, ao eliminar influências potencialmente supressoras, como é o caso das células T reguladoras.²⁶ Assim, após a leucaferese deve proceder-se à linfodepleção, aumentando a disponibilidade de citocinas que promovam a proliferação e sobrevivência dos linfócitos, como é o caso da IL-7 e IL-15.^{11,26} É comum associar-se à linfodepleção fármacos citotóxicos com efeitos imunossupressores, como a ciclofosfamida e/ ou a fludarabina que permitem não só aumentar a expansão e persistência das células T CAR, como também reduzir previamente a carga tumoral, minimizando o risco de rejeição do hospedeiro à infusão das células T CAR alogénicas.¹¹

4.2. Aplicação clínica das células T CAR em cancros hematológicos

Avaliadas em diferentes doenças malignas, as células T CAR têm sido muito bem-sucedidas na erradicação de tumores líquidos.

As células T CAR, cujo antígeno alvo é expresso à superfície das células B, nomeadamente o CD19, demonstraram elevada capacidade para destruir cancros hematológicos.¹⁹ Esta eficácia anti-tumoral deve-se a várias características inerentes aos cancros com origem em células B. Uma dessas características é a existência de um antígeno alvo ideal, o CD19, isto é, que existe quase exclusivamente no tumor, é expresso por todas as células malignas e tem uma função crucial no seu crescimento e sobrevivência. Assim, a capacidade anti-tumoral é maximizada, previne-se a evasão ao sistema imune e reduz-se o risco de toxicidade associada à destruição das células saudáveis que expressam o antígeno alvo.²⁸ Apesar das células do sistema imune não cancerígenas também expressarem CD19, a sua destruição transitória durante o tratamento não resulta num grau de toxicidade que impeça a continuação do mesmo, já que é perfeitamente controlável com a administração mensal intravenosa de imunoglobulinas, como terapêutica de substituição.^{29,30} Outra característica vantajosa para que as células T CAR sejam eficazes na erradicação dos cancros hematológicos, é o facto de estes estarem presentes em locais típicos de migração das células T (sangue periférico, nódulos linfáticos e medula óssea), permitindo assim uma rápida acessibilidade das células T CAR administradas sistemicamente. Assim, é possível ultrapassar barreiras físicas e garantir uma destruição rápida e eficiente.³¹

Os câncros hematológicos CD19 positivos com maior taxa de resposta a este tratamento são a **Leucemia Linfoblástica Aguda**, o **Linfoma não-Hodgkin das Células B** e a **Leucemia Linfoblástica Crônica**.³² No entanto, perante câncros hematológicos CD19 negativos ou fenómenos de sub-expressão do antígeno alvo, devido à evasão tumoral, a terapêutica com células T CAR anti-CD19 falha e a doença progride.¹¹ Por esta razão, a procura de antígenos alvo alternativos mantém-se, sendo os mais promissores o CD22, o CD20, a cadeia leve kappa da Imunoglobulina (IgK) e o recetor I órfão semelhante ao recetor da tirosina cinase (ROR-1). A IgK mostrou-se como alvo promissor, em terapêuticas anti-CD19, já que evita a aplasia das células B, bem como o ROR-1 que está presente apenas em células neoplásicas e ausente das células B saudáveis.¹¹ Evidencia-se o CD22, expresso exclusivamente pela linhagem B, inclusive pelas células malignas, mesmo após a diminuição da expressão do CD19.³³

4.2.1. Medicamentos aprovados

4.2.1.1. **KYMRIAH® (Tisagenlecleucel)**

No dia 30 de agosto de 2017 foi aprovado, pela *Food and Drug Administration* (FDA), a primeira terapia celular com células T CAR.³⁴ O Kymriah®, desenvolvido pela **Novartis**, é indicado para crianças e adultos, com idade inferior a 25 anos, com diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda das células B recidivante e/ou refratária (**r/r B-ALL**) a tratamentos convencionais. Este fármaco corresponde a uma suspensão, para administração intravenosa, sintetizado *ex vivo* e de forma individualizada, pela reprogramação de células T autólogas.³⁵ É possível fazer a recolha das células imediatamente após o diagnóstico, uma vez que estas serão criopreservadas, assegurando a manutenção das suas funções durante um período máximo de 9 meses.³⁶ Recorrendo a lentivírus, introduz-se nas células T um transgene que codifica para o **CAR anti-CD19 de segunda geração**, contendo o domínio co-estimulador 4-1BB, crítico para uma ativação completa e persistência *in vivo* das células T CAR.^{35,36}

A aprovação do Kymriah® pela FDA teve por base os resultados obtidos no ensaio clínico, multicêntrico, de fase II ELIANA (NCT02435849), realizado em colaboração com a Universidade da Pensilvânia e o Hospital Infantil da Filadélfia. Este foi o primeiro ensaio clínico que envolveu a pediatria à escala global, tendo decorrido em 25 centros, situados nos Estados Unidos, Canadá, União Europeia, Austrália e Japão, cujo objetivo foi avaliar a

segurança e eficácia da terapia com células T CAR. Inicialmente envolveram-se no estudo 92 doentes, no entanto, apenas 75 foram submetidos à infusão de uma única dose de células T CAR, com uma média de 11 anos de idade e seguidos durante 13 meses, aproximadamente. Verificou-se uma persistência *in vivo* das células T CAR superior a 20 meses, associada a uma taxa de remissão completa de 81%, aos três meses e a uma taxa de sobrevivência global, de 90% aos seis meses e de 76% aos doze meses. Os efeitos adversos mais comumente reportados foram a CRS (77%), piroxia (40%), neutropenia febril (36%) e cefaleia (36%).³⁷

Segundo orientações das autoridades regulamentares, os doentes tratados com medicamentos obtidos recorrendo a vetores virais capazes de integrar o genoma, devem ser seguidos a longo prazo, por questões de segurança e eficácia. Como tal, encontra-se a decorrer um estudo de monitorização (NCT02445222), cujo objetivo é monitorizar todos os indivíduos expostos a células T CAR CD19 por um período de 15 anos após a última infusão, a fim de avaliar o risco de efeitos adversos tardios, monitorizar a replicação do lentivírus e avaliar a eficácia a longo prazo.³⁸

JULIET (NCT02445248), um ensaio clínico aberto em fase II, multicêntrico, teve como objetivo determinar a eficácia e segurança das células T CAR anti-CD19 em doentes adultos com diagnóstico de Linfoma difuso de grandes células B recidivante e/ou refratário (r/r DLBCL), mesmo após a realização de duas ou mais terapias sistémicas. Este estudo, realizado uma vez mais em conjunto com a Universidade da Pensilvânia, envolveu, numa fase inicial, 147 indivíduos, tendo apenas 99 recebido a infusão de uma única dose de células T CAR anti-CD19. A taxa de resposta objetiva obtida foi de 53,1%, sendo que a taxa de sobrevivência livre de recidiva, aos seis meses após a infusão, foi de 73,5%. Cerca de 58% dos indivíduos tratados manifestaram CRS, sendo que 15% receberam tratamento com Tocilizumab e 11% com corticosteróides, atingindo bons resultados. Embora menos prevalente que o CRS, também se reportaram efeitos neurológicos, citopenias e infeções. Foram declarados três óbitos, trinta dias após a infusão, sendo a sua causa atribuída à progressão da doença e não à imunoterapia instituída.³⁹ Os resultados obtidos neste estudo levaram à aprovação pela FDA, a 1 de maio de 2018, desta segunda indicação terapêutica para o KYMRIAH®.⁴⁰

4.2.1.2. YESCARTA® (Axicabtagene ciloleucel)

A **Kite Pharma**, uma subsidiária da Gilead Sciences, desde o dia 3 de outubro de 2017, dedica-se ao desenvolvimento biotecnológico de células T, por engenharia genética, para tratamentos oncológicos.⁴¹ Do seu *pipeline*, destaca-se o axicabtagene ciloleucel (axi-cel), que corresponde a células T autólogas anti-CD19 de segunda geração, com os domínios co-estimuladores CD3 ζ e CD28, cujo processo de obtenção se assemelha ao do tisagenlecleucel, exposto anteriormente.^{11,42}

Esta terapêutica, aprovada a 18 de outubro de 2017, teve por base um ensaio clínico, ZUMA-1 (NCT02348216), que forneceu toda a informação científica primária referente à segurança e eficácia do axi-cel no tratamento de adultos com linfoma não-*Hodgkin* refratário.⁴³ Todos os doentes incluídos apresentavam confirmação histológica de r/r DLBCL, linfoma primário mediastinal das células B ou de linfomas foliculares transformantes.⁴⁴ Após a leucaferese e obtenção do axi-cel, 101 doentes, com uma idade média de 58 anos, receberam uma dose baixa fixa de fludarabina e ciclofosfamida nos dias -5, -4 e -3 antes da administração intravenosa de uma dose única de axi-cel. Neste intervalo de tempo não foi permitida a introdução de quimioterapia sistémica e todos os indivíduos que apresentaram progressão da doença, pelo menos três meses após a primeira dose de axi-cel, foram excluídos do estudo. Obteve-se uma taxa de resposta objetiva de 82%, com 54% de respostas completas e 28% de respostas parciais, com uma sobrevida livre de progressão de doença de 5,8 meses. Todos os 101 doentes tratados com axi-cel desenvolveram efeitos adversos, de grau três ou superior, sendo que os mais reportados foram piréxia (85%), neutropenia (84%) e anemia (66%). Verificou-se CRS em 93% dos indivíduos e eventos neurológicos em 64%, tendo-se gerido estes efeitos adversos com tocilizumab em 43% dos casos e em 27% com glucocorticóides.⁴² Atualmente, decorrem múltiplos ensaios para avaliação clínica do YESCARTA®, isoladamente – ZUMA-5 (NCT03105336), ZUMA-12 (NCT03761056) – ou em associação com outras terapias – ZUMA-6 (NCT02926833), ZUMA-7 (NCT03391466), ZUMA-11 (NCT03704298) e MT2017-45 (NCT03642626), que pretendem avaliar a sua segurança e eficácia no tratamento de diferentes linfomas das células B.⁴⁵ O *pipeline* da Kite pharma contém outras construções de CARs que se encontram em investigação para uma variedade de doenças hematológicas, como o KTE-X19 envolvido em quatro ensaios clínicos – ZUMA-2 (NCT02601313), ZUMA-3 (NCT02614066), ZUMA-4 (NCT02625480), ZUMA-8 (NCT03624036) e o KITE-585 desenhado especificamente contra o antigénio de maturação das células B (BCMA) para o tratamento do mieloma múltiplo.^{46,47}

4.2.2. Situação atual em Portugal

No dia 18 de março de 2019, o YESCARTA foi aprovado pelo INFARMED, no âmbito de um programa de acesso precoce (PAP). Foram incluídos oito adultos com Linfoma Difuso de Grandes Células B e Linfoma de Grandes Células B Primário do Mediastino, recidivantes ou refratários após duas ou mais linhas terapêuticas sistémicas.⁴⁸ No dia 14 de maio de 2019, pela primeira vez em Portugal, foi submetida à terapêutica com células CAR T, uma doente do género feminino, de 39 anos no IPO do Porto. Após a recolha dos linfócitos T autólogos estes foram enviados para os Estados Unidos da América, sendo modificados geneticamente, num processo que demora cerca de quatro semanas, desde a colheita até ao regresso ao hospital de origem. Sabe-se que esta terapêutica será também instituída no IPO de Lisboa.⁴⁹

4.3. Aplicação clínica das células T CAR em tumores sólidos

Para que as células T CAR consigam erradicar tumores sólidos, devem ter a capacidade de migrar e atravessar os tecidos tumorais, proliferar e persistir durante um período de tempo suficiente para exercerem a sua ação terapêutica e, por fim, identificar e destruir apenas as células que expressam o antígeno alvo dentro do microambiente tumoral (TME).⁸ No entanto, um conjunto de fatores, exclusivos dos tumores sólidos, têm impedido o sucesso da imunoterapia com base em células CAR T.⁸ Começando pelo microambiente tumoral, verifica-se, neste tipo de tumores, uma abundância de linfócitos Treg, MDSCs, citocinas imunossupressoras, *checkpoints* imunológicos e elevada heterogeneidade entre as células tumorais, dificultando a projeção de CARs para um antígeno expresso uniformemente. Após administração sistémica, as células T CAR apresentam mobilização limitada para locais tumorais, impedindo-as de atingirem e reconhecerem o seu alvo, sofrerem ativação, proliferação e assim conseguirem eliminar o tumor *in vivo*.⁸ Verifica-se também uma regulação negativa da expressão de moléculas de adesão na vasculatura tumoral, limitando o extravasamento de linfócitos e uma secreção reduzida de quimiocinas, que limita o tropismo dos linfócitos até ao tecido tumoral. O estroma tumoral constitui uma barreira física e imunológica às células T CAR, assim como a libertação de fatores angiogénicos, que levam ao desenvolvimento de uma vasculatura anormal que impede a entrada de linfócitos. Por fim, o uso de autoantígenos como alvos de CARs, aumenta significativamente o risco de toxicidade associada à identificação e destruição de células normais e saudáveis pelas células T CAR.⁵⁰

Atualmente, alguns dos antigénios que se encontram em investigação clínica e pré-clínica são a mesotelina, antígeno carcinoembrionário (CEA), disialogangliosídeo (GD2) e recetor da interleucina-13 $\alpha 2$ (IL-13R $\alpha 2$).³⁰

4.3.1. Estratégias para aumentar a eficácia das células T CAR no tratamento de tumores sólidos

Apesar das dificuldades encontradas, a imunoterapia com células T CAR apresenta uma elevada potencialidade para o tratamento de tumores sólidos. A identificação de um TAA alvo continua a ser um desafio, dado o elevado grau de heterogeneidade tumoral. O estudo das mutações intratumorais individuais permitirá a identificação de epítomos altamente imunogénicos e assim personalizar a terapêutica, aumentando a sua especificidade e eficácia.^{8,51}

A infiltração e acumulação de linfócitos T em tumores sólidos encontram-se comprometidas pelo estroma e pelo microambiente tumoral. De forma a ultrapassar esta barreira e aumentar a persistência *in vivo* das células T CAR, poder-se-á recorrer a células T CAR que expressem simultaneamente um recetor de reconhecimento do TAA e outro recetor específico para as quimiocinas libertadas pelas células tumorais, promovendo o tropismo das células infundidas para o tecido tumoral.^{8,30}

Sabe-se que a presença de fatores de crescimento angiogénico no microambiente tumoral, como por exemplo o VEGF, bem como a sobre expressão dos seus recetores nas células tumorais está associada ao desenvolvimento de metástases e, como tal, a um mau prognóstico. Assim, a infusão de células T CAR direcionadas para estes fatores, permite aumentar a especificidade e diminuir a toxicidade “*on-target off-tumor*” desta terapêutica em cancros metastizados, incluindo o melanoma e o cancro renal.³⁰

Apesar de algumas células T CAR serem capazes de atingir e reconhecer especificamente o seu alvo, se forem reguladas negativamente pelo microambiente supressivo tumoral, serão incapazes de o erradicar eficazmente.⁸ Assim, a manipulação das células T CAR de forma a segregarem a IL-12, após o reconhecimento antigénico, revelou bons resultados ao promover um ambiente que neutraliza a imunossupressão. A IL-12 diminui o recrutamento de linfócitos Treg e MDSCs, mobilizando um maior número de células imunes inatas capazes de destruir células tumorais, que por vezes são indetetáveis pelas células T CAR.^{8,50} Outra alternativa que permite superar este microambiente imunossupressor é a terapêutica

combinada de células T CAR com anticorpos inibidores dos *checkpoints* imunológicos, como os anticorpos anti PD-I, PD-LI, CTLA-4.⁸

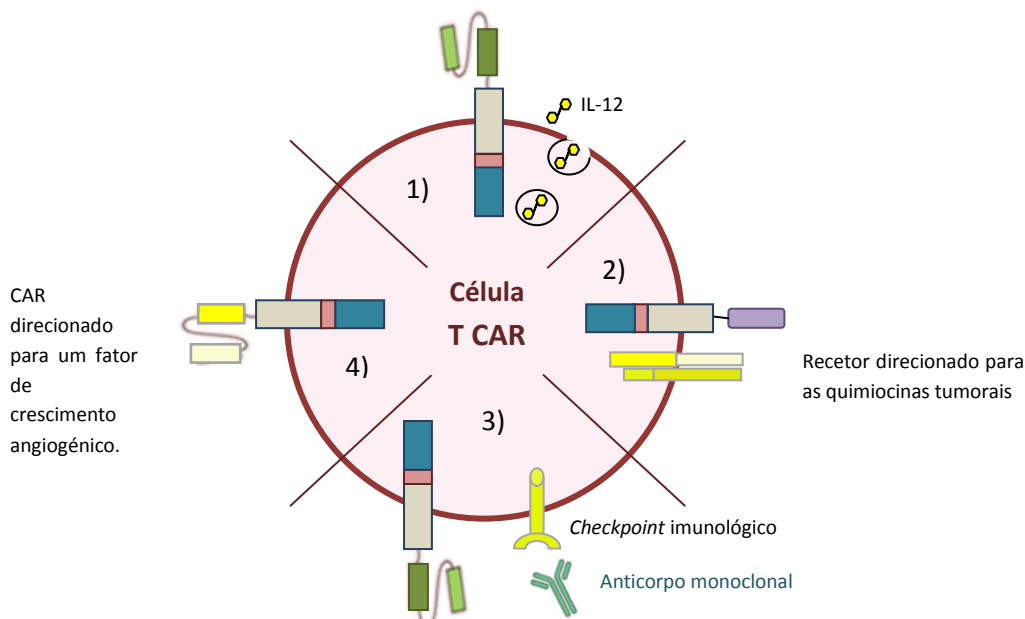


Figura 7 – Visão geral de estratégias para aumentar a eficácia da terapêutica com células T CAR no tratamento de tumores sólidos. 1). Células T CAR que, após reconhecimento antigénico, segregam citocinas pró-inflamatórias; 2). Co-expressão de dois receptores, um direcionado para o antígeno tumoral e outro direcionado para as quimiocinas derivadas do tumor; 3). Terapêutica combinada de células T CAR com anticorpos inibidores dos *checkpoints* imunológicos, reduzindo o ambiente imunossupressor; 4). Células T CAR direcionadas especificamente para fatores de crescimento angiogénico presentes no microambiente tumoral.³⁰

5. Futuro das células T CAR

Atualmente, o *design* de CARs baseia-se em scFv e domínios de sinalização intracelular fixos, predeterminando a especificidade e afinidade antigénica da célula T CAR. Verifica-se que scFv com elevada afinidade para o antígeno apresentam uma capacidade limitada de discriminação da densidade antigénica, isto é, sofrem ativação independentemente do nível de expressão antigénica. Por outro lado, scFv com baixa afinidade antigénica possuem melhor capacidade de discriminação da densidade antigénica, podendo, no entanto, ter a sua especificidade comprometida. Como tal, a modulação do CAR poderá ser necessária para aumentar a especificidade da célula T CAR e assim reduzir os mecanismos de toxicidade *in vivo*.⁵²

A fim de proporcionar uma melhor especificidade, segurança e maior flexibilidade de reconhecimento antigénico, foi desenvolvido um sistema universal SUPRA CAR (*Split*,

Universal, Programmable Quimeric Antigen Receptor). Esta nova configuração é constituída por um recetor universal **zipCAR** e por um domínio **zipFv**, adicionado como agente exógeno. O zipCAR resulta da fusão do domínio de sinalização intracelular com o domínio extracelular **zipper de leucina**, enquanto o zipFv é constituído pelo **scFv** fundido com um **zipper de leucina complementar** ao anterior. Assim, após o reconhecimento antigénico pelo scFv, a zipper de leucina complementar liga-se à zipCAR, ativando a célula T.⁵² Contrariamente ao *design* fixo dos CARs convencionais, o sistema SUPRA CAR permite o reconhecimento de diferentes antigénios, sem recorrer a modificações genéticas adicionais das células T. Para além disso, é possível controlar a afinidade entre os pares de *zipper*s de leucina e a concentração de zipFv.⁵² A fim de colmatar a CRS associada à infusão de células T CAR, foi desenvolvido uma zipFv competitivo, adicionada como agente exógeno, capaz de se ligar ao zipCAR, inibi-lo e assim limitar a libertação exacerbada de citocinas.⁵² Suspeita-se que a zipFv tenha um tempo de meia vida curto, vantajoso por um lado, ao permitir um maior controlo temporal da atividade das células T, mas problemático por outro, uma vez que o sistema SUPRA requer a presença de zipFv para manter a atividade *in vivo* das células infundidas.⁵²

Em termos globais é possível constatar que esta nova tecnologia permitirá controlar a atividade das células T CAR *in vivo*, adequando a resposta terapêutica à condição patológica.

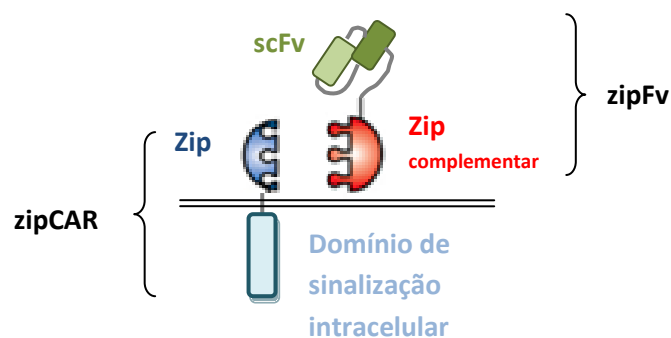


Figura 8 – Célula SUPRA CAR T. Sistema SUPRA constituído por uma zipCAR, resultante da fusão de uma Zipper de Leucina (Zip) com o domínio de sinalização intracelular e por uma zipFv, constituído pelo scFv e uma Zipper de Leucina complementar (Zip complementar) unidos entre si.

6. Conclusão

O cruzamento da imunologia com a engenharia genética culminou naquela que é, atualmente, a mais recente e inovadora terapêutica oncológica – As células T CAR. De facto, o sucesso desta tecnologia é notório, repercutindo-se nos resultados favoráveis obtidos em inúmeros ensaios clínicos. Após aprovação, pela FDA, dos dois primeiros fármacos contendo células T CAR anti-CD19, KYMRIA[®] e YESCARTA[®], o interesse nesta área despoletou o investimento, por parte de muitas empresas na ampliação do espectro de aplicações clínicas desta terapêutica.

Apesar dos benefícios clínicos e da eficácia terapêutica demonstrada em cancros hematológicos, após a infusão das células T CAR, estas adquirem um carácter autónomo, que compromete o seu controlo *in vivo*, resultando em múltiplos mecanismos de toxicidade, tais como a CRS, Neurotoxicidade e a Toxicidade “*on-target off-tumor*”. A fim de colmatar esta falta de segurança, estão a ser desenvolvidas estratégias cujo principal objetivo é aumentar a especificidade antigénica da célula T CAR e controlar a sua ativação, por adição de agentes exógenos.

Quando aplicadas no tratamento de tumores sólidos, as células T CAR apresentam uma eficácia bastante reduzida, devido, entre outros fatores, ao microambiente tumoral altamente imunossupressor, mobilização limitada para o local do tumor e heterogeneidade tumoral da expressão antigénica. Embora o cenário atual não seja favorável, a investigação clínica neste âmbito prossegue, com um aumento no número de ensaios clínicos em curso. Assim, estão a ser aprimorados alguns mecanismos que permitam uma redução do ambiente imunossupressor e que direcionem as células T CAR para o alvo tumoral. Perante todas as adversidades que comprometem a utilização em larga escala das células T CAR convencionais, foi criado um novo sistema universal SUPRA CAR. Este novo produto celular visiona um futuro ambicioso, já que tem a particularidade de possuir um recetor universal como base comum para todas as interações, aumentando a flexibilidade de reconhecimento antigénico, a segurança e a especificidade da terapêutica.

Interessa ressaltar que esta tecnologia se encontra no seu estado embrionário e que, num futuro próximo, será uma “arma terapêutica” para inúmeras patologias, não só oncológicas, como também auto-imunes e infecciosas.

7. Referências bibliográficas

1. HANAHAN, DOUGLAS, R. A., WEINBERG - Hallmarks of Cancer: The Next Generation. **Cell**. 14 (2011) 646–674.
2. HONGMING, Z., JIBEI, C. - Current status and future directions of cancer immunotherapy. **Journal of Cancer**. 9 (2018) 1773–1781.
3. HIDEHO O., KOHANBASH G., ZHU X., KASTENHUBER E. R., HOJI A., UEDA R., FUJITA M. - Immunotherapeutic Approaches for Glioma. **Crit. Rev. Immunol**. 29 (2009) 1–42.
4. HSC news - 2014 Massry Prize recipients noted for work in immunotherapy. [Consult. a 5 março 2019]. <https://hscnews.usc.edu/2014-massry-prize-recipients-noted-for-work-in-immunotherapy/>
5. ROSENBERG, S. A.; SPIESS, P.; LAFRENIERE, R. - A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes. **Science**. 233: 1318–21.
6. NIH: National Cancer Institute – CAR T Cells: Engineering Patients’ Immune Cells to Treat Their Cancers. [Consult. a 5 março 2019]. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells>
7. EUR-LEX - Regulamento (CE) n° 1394/2007 do Parlamento Europeu e do Conselho de 13 de Novembro de 2007. [Consult. a 6 de março 2019]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007R1394&from=PT>
8. LIM, WENDELL, A., JUNE, C. H. - The Principles of Engineering Immune Cells to Treat Cancer. **Cell**. 168 (2017) 724–740.
9. European Medicines Agency -Advanced therapy medicinal products: Overview. [Consult. a 5 março 2019]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>
10. KALAITSIDOU, M., KUEBERUWA, G., SCHUTT, A., GILHAM, D.E. - CAR T-cell therapy: toxicity and the relevance of preclinical models. **Immunotherapy**. 7 (2015) 487–497.
11. CHAVEZ, JULIO, C., LOCKE, FREDERICK, L. - CAR T cell therapy for B-cell lymphomas. **Best Practice and Research: Clinical Haematology**. 31 (2018) 135–146.
12. ZHANG, ERHAO, XU, HANMEI - A new insight in chimeric antigen receptor-engineered T cells for cancer immunotherapy. **Journal of Hematology & Oncology**. 10 (2017) 1–11.

13. TORIKAI, H., REIK, A., LIU, P., ZHOU, Y., ZHANG, L., MAITI, S., HULS, H., MILLER, J. C., KEBRIAEI, P., RABINOVITCH, B., LEE, A. D., CHAMPLIN, E. R., BONINI, C., NALDINI, L., REBAR, E. J., GREGORY, P. D., MIC, COOPER L. J.N. - A foundation for universal T-cell based immunotherapy: T cells engineered to express a CD19-specific chimeric-antigen-receptor and eliminate expression of endogenous TCR. **Blood**. 119 (2018) 5697–5705.
14. MACLEOD, D.T., ANTONY, J., MARTIN, A.J., MOSER, R.J., HEKELE, A., WETZEL, K.J., BROWN, A.E., TRIGGIANO M.A., HUX, J.A., PHAM, C.D., BARTSEVICH, V.V, TURNER, C.A, LAPE, J., KIRKLAND, S., BEARD C.W., SMITH, J., HIRSCH, M.L., NICHOLSON, M.G., JANTZ, D., MCCREEDY B. - Integration of a CD19 CAR into the TCR Alpha Chain Locus Streamlines Production of Allogeneic Gene-Edited CAR T Cells. **American Society of Gene and Cell Therapy**. 25 (2017) 949–961.
15. FINNEY, H. M., LAWSON, A. D., BEBBINGTON, C. R., WEIR, A. N. - Activation of Resting Human Primary T Cells with Chimeric Receptors: Costimulation from CD28, Inducible Costimulator, CD134, and CD137 in Series with Signals from the TCR α Chain. **Journal of immunology**. 172 (2018) 104–113.
16. HARTMANN, J., SCHUBLER-LENZ, M., BONDANZA, A., BUCHHOLZ, C. J. - Clinical development of CAR T cells - challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts. **EMBO Molecular Medicine**. 9 (2017) 1183–1197.
17. SHA, H., WANG, D., YAN, D., HU, Y., YANG, S., LIU, S., FENG, J. - Chimeric antigen receptor T-cell therapy for tumour immunotherapy. **Bioscience reports**. 37 (2017) 1–9.
18. RAFIQ, S., PURDON, T. J., DANİYAN, A. F., KONERU, M., DAO, T., LIU, C., SCHEINBERG, D. A., BRENTJENS, R. J. - Optimized T-cell receptor-mimic chimeric antigen receptor T cells directed toward the intracellular Wilms Tumor 1 antigen. **Leukemia**. 31 (2016) 1788–1797.
19. JENSEN, MICHAEL C., RIDDELL, STANLEY R. - Design and implementation of adoptive therapy with chimeric antigen receptor-modified T cells. **Immunological reviews**. 257 (2014) 127–144.
20. WANG M., YIN, B., WANG, H.Y., WANG, R. - Current advances in T-cell-based cancer immunotherapy. **Immunotherapy**. 6 (2014) 1265–1278.
21. NORELLI, M., CAMISA, B., BARBIERA, G., FALCONE, L., PUREVDORJ, A., GENUA, M., SANVITO, F., PONZONI, M., DOGLIONI, C., CRISTOFORI, P., TRAVERSARI, C., BORDIGNON, C., CICERI, F., OSTUNI, R., BONINI, C., CASUCCI, M., BONDAZA, A. - Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells. **Nature Medicine**. 24 (2018) 739–748.

22. GUST, J., HAY, K. A., LI, D., MYERSON, D., GONZALEZ-CUYAR, L. F., YEUNG, C., LILES, C., WURFEL, M., LOPEZ, J. A., CHEN, J., CHUNG, D., HARJU-BAKER, S., FINK, K. R., RIDDELL, S. R., MALONEY, D. G. - Endothelial activation and blood-brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells. **Cancer Discovery**. 7 (2017) 1404–1419.
23. CD19/CD22 Chimeric Antigen Receptor T cells Clinical Trials [Consult. a 16 abril 2019]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03233854?term=NCT03233854&rank=1>
24. CD19/CD22 Chimeric Antigen Receptor T cells Clinical Trials [Consult. a 16 abril 2019]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03287817?term=NCT03287817&rank=1>
25. RODGERS, D. T., MAZAGOVA, M., HAMPTON, E. N., CAO, Y., RAMADOSS, N. S., HARDY, I. R., SCHULMAN, A., DU, J., WANG, F., SINGER, O., MA, J., NUNEZ, V., SHEN, J. - Switch-mediated activation and retargeting of CAR-T cells for B-cell malignancies. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. (2015) 459–468.
26. MAHADEO, K. M., KHAZAL, S. J., ABDEL-AZIM, H., FITZGERALD, J. C., TARASEVICIUTE, A., BOLLARD, C. M., TEWARI, P., DUNCAN, C., TRAUBE, C., MCCALL, D., STEINER, M. E., CHEIFETZ, I. M., LEHMANN, L. E., MEJITA, R., SLOPIS, J. M., BAJWA, R., KEBRIAEI, P., SHPALL, E. J. - Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. **Nature Reviews Clinical Oncology**. 16 (2019) 45–63.
27. LIAO, WEI, LIN, JIAN-XIN; LEONARD, WARREN J. - IL-2 Family Cytokines: New Insights into the Complex Roles of IL-2 as a Broad Regulator of T helper Cell Differentiation. **Curr Opin Immunol**. 23 (2011) 598–604.
28. UCKUN, F. M., JASZCZ, W., AMBRUS, J. L., FAUCI, A. S., GAJL-PECZALSKA, K., SONG, C. W., WICK, M. R., MYERS, D. E., WADDICK, K., LEDBETTER, J. A. - Detailed studies on expression and function of CD19 surface determinant by using B43 monoclonal antibody and the clinical potential of anti-CD19 immunotoxins. **Blood**. 71 (2011) 13–29.
29. PORTER, D.L., LEVINE, B. L., KALOS, M., BAGG, A., JUNE, C. H. - Chimeric Antigen Receptor–Modified T Cells in Chronic Lymphoid Leukemia. **New England Journal of Medicine**. 365 (2011) 725–733.
30. JACKSON, H. J., RAFIQ, S., BRENTJENS, R. J., AVENUE, Y. - Driving CAR T-cells forward. **Nature Reviews Clinical Oncology**. 13 (2016) 370–383.
31. MORELLO, A.; SADELAIN, M.; ADUSUMILLI, P. S. - Mesothelin-Targeted CARs: Driving T Cells to Solid Tumors. **Cancer Discovery**. 6 (2015) 133–146.

32. SCHUSTER S. J., SVOBODA J., CHONG E. A., NASTA S. D., MATO A. R., ANAK O., BROGDON J. L., PRUTEANU-MALINICI I., BHOJ V., LANDSBURG D., WASIK M., LEVINE B. L., LACEY S. F., MELENHORST J. J., POR D. L., June C. H. - Chimeric Antigen Receptor T cells in Refractory B-cell Lymphomas. **New England Journal of Medicine**. 377 (2017) 2545–2554.
33. TERRY J. FRY, NIRALI N. SHAH, RIMAS J. ORENTAS, MARYALICE STETLER-STEVENSON, YUAN C., RAMAKRISHNA S., WOLTERS P., MARTIN S., DELBROOK C., YATES B., SHALABI H., FOUNTAINE T. H., SHERN J. F., MAJZNER R. G., LEE W., Mackall C. L. - CD22-CAR T Cells Induce Remissions in CD19-CAR Naive and Resistant B-ALL. **Nature Medicine**. 24 (2018) 20–28.
34. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - BLA 125646/0 Tisagenlecleucel. Novartis Pharmaceuticals Corporation. [Consult. a 29 março 2019]. <https://www.fda.gov/media/106081/download>
35. NOVARTIS - Novartis receives European Commission approval of its CAR-T cell therapy, Kymriah® (tisagenlecleucel). [Consult. a 27 abril 2019]. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-receives-european-commission-ap>
36. NOVARTIS - The KYMRIAHA experience. [Consult. a 30 março 2019]. https://www.hcp.novartis.com/globalassets/products212/kymriah---full-site/ped-all/hcp-resources/10911284_manufacturingbrochure-digital-version-v3.pdf
37. BADER, P., VERNERIS, M. R., STEFANSKI, H. E., MYERS, G. D., QAYED, M., MOERLOOSE, B. D., PETERS, C., BARUCHEL, A., BOISSEL, N., MECHINAUD, F., BALDUZZI, A., KRUEGER, J., JUNE, C. H., LEVINE, B. L., WOOD, P., TARAN, T., LEUNG, M., MUELLER, K. T., ZHANG, Y., SEN, K., LEBWOHL, D., PULSIPHER, M. A. - Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. **The New England Journal of Medicine**. 378 (2018) 439–448.
38. Tisagenlecleucel. Clinical Trials [Consult. a 29 março 2019]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02445222?term=NCT02445222&rank=1>
39. Blood - Primary Analysis of Juliet: A Global, Pivotal, Phase 2 Trial of CTL019 in Adult Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [Consult. a 29 março 2019]. <http://www.bloodjournal.org/content/130/Sup>
40. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - BLA 125646/76 Tisagenlecleucel. Novartis Pharmaceuticals Corporation. [Consult. a 29 março 2019]. <https://www.fda.gov/media/106081/download>

41. Kite - A gilead company [Consult. a 29 março 2019]. <https://www.kitepharma.com/>.
42. NEELAPU, S.S., LOCKE, F.L., BARTLETT, N.L., LEKAKIS, L.J., MIKLOS, D.B., JACOBSON, C.A., BRAUNSCHWEIG, I., OLUWOLE, O.O., SIDDIQI, T., LIN, Y., TIMMERMAN, J.M., STIFF, P.J., FRIEDBERG, J.W., FLINN, I.W., GOY, A., HILL, B.T., SMITH, M.R, DEOL, A., FAROOQ, U., MCSWEENEY, P., Go, Y.W. - Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. **New England Journal of Medicine**. 377 (2017) 2531–2544.
43. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – BLA 125643/0 Axicabtagene ciloleucel. Kite Pharma, Incorporated. [Consult. a 29 março 2019]. <https://www.fda.gov/media/108458/download>
44. Axicabtagene ciloleucel Clinical Trial [Consult. a 29 março 2019] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02348216?term=NCT02348216&rank=1>
45. CLINICALTRIALS.GOV - Home. [Acedido a 2 abr. 2019] <https://clinicaltrials.gov/>
46. KITE, A GILEAD COMPANY - Pipeline. [Consult. a 2 abril 2019]. <https://www.kitepharma.com/our-research/pipeline/>
47. Gilead – Pipeline. [Consult. a 2 abril 2019]. <https://www.gilead.com/science-and-medicine/pipeline> -
48. INFARMED - Lista dos PAP. [Consult. a 18 maio 2019]. <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/avaliacao-terapeutica-e-economica/programa-de-acesso-precoce-a-medicamentos>
49. TAVARES,VIVIANA; INTERNA, Medicina - Tratamento com células CAR-T chega a Portugal. **Saúde online**. 18 (2019) 10–11.
50. FILLEY, A. C., HENRIQUEZ, M., DEY, M. - CART Immunotherapy: Development, Success, and Translation to Malignant Gliomas and Other Solid Tumors. **Frontiers in Oncology**. 8 (2018) 1–19.
51. NEWICK, K., MOON, E., ALBELDA, S. M. - Chimeric antigen receptor T-cell therapy for solid tumors. **Official journal of the American Society of Gene & Cell Therapy**. 3 (2016) 1–6.
52. CHO, J. H., COLLINS, J. J., WONG, W. W. - Universal Chimeric Antigen Receptors for Multiplexed and Logical Control of T Cell Responses Article Universal Chimeric Antigen Receptors for Multiplexed and Logical Control of T Cell Responses. **Cell**. 173 (2018) 1426–1438.

Parte II

Relatório de estágio em Farmácia Hospitalar

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC)

Lista de abreviaturas

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

LASA – *Look- Alike, Sound -Alike*

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PET – Tomografia por Emissão de Positrões

SF – Serviços Farmacêuticos

SGICM – Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento

SiMed – Serviço de Informação do medicamento

SPECT – Tomografia Computarizada de Emissão de Fóton Único

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

UMIV – Unidade de Misturas Intravenosas

UPC – Unidade de Preparação de Citotóxicos

UTICA – Unidade de Tratamento da Insuficiência Cardíaca Avançada

I. Introdução

A Farmácia Hospitalar é um serviço de saúde, que engloba as atividades inerentes à seleção, preparação, manipulação, armazenamento e distribuição de medicamentos e produtos farmacêuticos. Para além disso, presta cuidados personalizados de aconselhamento a utentes e outros profissionais de saúde, acerca do seu uso seguro e eficaz. O farmacêutico hospitalar tem como missão garantir que o medicamento certo é administrado na dose correta, pela via de administração adequada, no tempo definido ao doente a que se destina.¹

Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SF), regulamentados pelo Decreto-Lei n.º 44 - 204 de 2 de Fevereiro de 1962, constituem uma estrutura importante dos cuidados de saúde prestados em ambiente hospitalar. Correspondem a setores com autonomia técnica e científica, sujeitos à orientação geral pelos Órgãos de Administração dos Hospitais, perante os quais respondem pelo resultado das suas ações.² O CHUC possui um Serviço Farmacêutico que integra as áreas de Gestão e Aprovisionamento de Medicamentos, Distribuição, Farmacotecnia – UMIV, UPC, Radiofarmácia, Ensaio Clínicos e Serviço de Informação do medicamento (SiMed). Como tal, constatamos estar perante um SF bastante completo.

O estágio que realizei teve uma duração de dois meses, tendo-se iniciado a 7 de janeiro e terminado a 28 de fevereiro de 2019, sob a orientação da Doutora Marília João Rocha. Durante este período foram-me dados a conhecer os setores da Distribuição, Ensaio Clínicos e Farmacotecnia. De realçar as formações dadas no âmbito da Gestão e Aprovisionamento de medicamentos e no âmbito da Monitorização Farmacocinética.

O presente relatório, elaborado sobre a forma de uma Análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), pretende fazer uma análise crítica e contextualizada à integração da aprendizagem teórica na prática profissional e assim concluir quanto à adequação do plano de estudos do MICF. Esta análise contempla os pontos fortes e pontos fracos para a minha formação, bem como as oportunidades e ameaças sentidas no decorrer desta etapa.

2. Análise SWOT da realização do estágio em farmácia hospitalar

De forma a avaliar, globalmente, a realização deste estágio, segue-se uma análise SWOT. Esta análise permite definir os pontos fortes (*Strengths*) e fracos (*Weaknesses*) de uma organização, assim como as oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) a que está exposta, podendo dividir-se em dois níveis, o interno e o externo. A nível interno (Pontos Fortes e Pontos Fracos), o foco são as características inerentes ao processo analisado, enquanto que a nível externo (Oportunidades e Ameaças) são tidos em conta os fatores que podem afetar o seu desempenho.

No esquema seguinte apresento os tópicos que abordarei nesta Análise SWOT:

Pontos Fortes

Circuito do medicamento hospitalar bem definido.

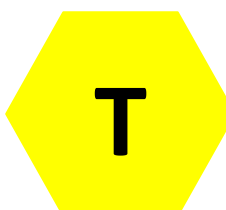
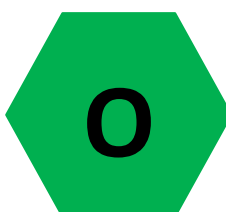
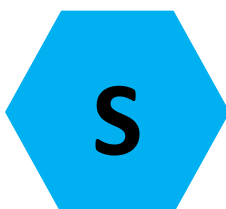
Integração numa equipa altamente qualificada.

Hospital Central.

Plano de estágio e Caderno do estagiário.

Conhecimentos adquiridos no setor de Distribuição.

Conhecimentos adquiridos no setor de Farmacotecnia.



Fraquezas

Recursos humanos.

Componente teórica de farmácia hospitalar no MICF.

Oportunidades

Integração do farmacêutico numa equipa clínica.

Oportunidade de aprendizagem.

Diversidade das tarefas desempenhadas.

Colaboração entre o CHUC e a FFUC.

Ameaças

Bases de dados do SGICM incompletas.

Conhecimentos básicos de radiofarmácia.

Desvalorização da profissão farmacêutica.

3. Pontos Fortes

3.1. Circuito do medicamento hospitalar bem definido

É possível descrever todo o circuito do medicamento hospitalar, sendo que este se inicia com uma prescrição médica, que é posteriormente validada pelo farmacêutico. De seguida, o técnico superior de diagnóstico e terapêutica atende o pedido e o assistente operacional encarrega-se de o transportar para o serviço clínico respetivo, em horário pré-definido. Por fim, o enfermeiro administra a medicação.

O facto de existirem diferentes profissionais de saúde com diferentes tarefas a si incumbidas permite uma melhor organização e eficiência dos Serviços Farmacêuticos. Esta apresentação sistematizada e objetiva do circuito do medicamento permite-nos, enquanto estagiários, alocar o medicamento a um espaço físico e a um profissional, em cada etapa do seu circuito e assim compreender o seu processo de distribuição.

3.2. Integração numa equipa altamente qualificada

Durante o período de estágio, de uma forma geral, foi possível integrar a realidade da prática farmacêutica hospitalar. Constatei que os farmacêuticos abordavam, com transparência, todos os assuntos que fossem de discussão no momento, colaborando mutuamente, de forma a chegar ao melhor resultado possível. Perante dúvidas que surgissem, era estimulado o envolvimento no processo de pesquisa, bem como a partilha de informação. O facto de termos sido orientados por farmacêuticos experientes e interessados, permitiu-nos fazer uma atualização de conceitos, não só pelo diálogo estabelecido, como também pela leitura de artigos e literatura científica recomendada.

3.3. Hospital Central

A realização deste estágio num hospital central permitiu-nos constatar a complexidade do Serviço Nacional de Saúde, no que respeita a dar resposta terapêutica às diversas condições clínicas. Para além disso, ao contactarmos diretamente com os doentes, podemos perceber a evolução de algumas patologias, até então abordadas apenas em contexto teórico. Assim, considero a escolha do CHUC para a realização deste estágio uma mais valia, na medida em

que me permitiu consolidar conhecimentos teóricos e perceber como interagir com alguns destes utentes.

3.4. Plano de estágio e caderno do estagiário

Previamente ao início do estágio, este já tinha sido devidamente planeado, permitindo uma rápida e imediata atribuição de tarefas. Tive a sorte de iniciar o meu estágio no setor da Distribuição, que me permitiu contactar desde logo com o SGICM e assim perceber o seu funcionamento. Considero este facto uma mais valia, uma vez que quando passei para o setor de Farmacotecnia já tinha bases que me facilitavam a compreensão dos procedimentos efetuados. Caso contrário, devido ao volume de trabalho neste último setor, a minha aprendizagem ficaria dificultada, uma vez que os profissionais que nos orientaram não teriam disponibilidade para nos explicar tudo detalhadamente. Ainda no setor da Distribuição tive a oportunidade de estar, durante um dia, na Maternidade Bissaya Barreto e assistir atentamente à validação de prescrições médicas e à cedência de medicação em regime de ambulatório e regime de internamento, incluindo a sala de partos.

Relativamente ao caderno do estagiário, o seu preenchimento obrigatório foi essencial para compartimentar os conhecimentos e verificar se conseguimos ou não atingir determinada competência. Para além disso, permitiu também orientar os profissionais que nos acompanharam, de forma a exporem pertinentemente os conceitos básicos ou não, definidos como objetivo de estudo.

3.5. Conhecimentos adquiridos no setor da Distribuição

A distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde em ambiente hospitalar corresponde ao atendimento de pedidos para doentes em regime de internamento e em regime de ambulatório. Em regime de internamento, a distribuição faz-se por reposição de stocks pré-definidos/ reposição tradicional ou por distribuição individual por dose diária unitária. Na urgência farmacêutica, assegurada durante o dia por dois farmacêuticos e durante a noite por um farmacêutico, fazem-se validações de prescrições médicas, atendimento de pedidos urgentes, alterações ou faltas à prescrição e de requisições de hemoderivados.

Devido à sua natureza biológica e risco de transmissão de doenças infecciosas, os hemoderivados estão sujeitos a um circuito de distribuição próprio e regulado pelo despacho n.º 1051/2000 de 14 de Setembro, que obriga a que a requisição, distribuição e administração sejam registados em modelo próprio – Modelo n.º 1804 [Anexo 5] (Anexo 4). Este modelo é constituído por duas vias, uma “via farmácia”, arquivada nos SF e uma “via serviço”, arquivada no processo clínico do doente.³ Os Estupefacientes e Psicotrópicos também estão sujeitos a legislação própria, presente no Decreto Lei n.º 15/93, de 22/01, atualizado pela Lei n.º 8/2019, de 01/02, sendo da responsabilidade do farmacêutico a sua aquisição, armazenamento, gestão e dispensa. A requisição destes medicamentos é feita em duplicado num modelo próprio – Modelo n.º 1509 7 [Anexo X] (Anexo 3) – em que o duplicado permanece no serviço requisitante e o original é arquivado nos SF. Atualmente, no CHUC existem serviços que possuem este modelo informatizado.⁴

O contacto direto com este sector permitiu-me encarar a vertente clínica do farmacêutico hospitalar, interpretar inúmeras prescrições médicas e assim perceber a intervenção do farmacêutico junto do médico.

3.6. Conhecimentos adquiridos no setor de Farmacotecnia

O setor de Farmacotecnia destina-se a dar resposta às lacunas da indústria farmacêutica, ou seja, manipular medicamentos já comercializados, de forma a adaptá-los a doentes específicos com condições clínicas próprias. Este setor encontra-se dividido em quatro unidades, a Unidade de Preparação de Medicamentos não Estéreis, Unidade de Misturas Intravenosas (UMIV), Unidade de Preparação de Citotóxicos (UPC) e Radiofarmácia, sob direção da Dra. Lisete Lemos. A unidade de preparação de medicamentos não estéreis e a UMIV situam-se no piso -2 e a Radiofarmácia no piso -1 no serviço de medicina nuclear, ambos no hospital central. No Hospital de Dia do São Jerónimo, encontra-se a UPC, estrategicamente localizada entre a sala de tratamento 1- tratamento de doentes de Ginecologia e Hematologia - e a sala de tratamento 2- tratamento de doentes de Dermatologia, Medicina, Pneumologia e Urologia (Anexo 6). A preparação de citotóxicos é feita por pessoal qualificado tecnicamente, mediante prescrição médica, individualizada por doente, de protocolos de quimioterapia. A maioria das preparações destinam-se à administração intravenosa, manipulando-se, pontualmente, preparações para administração subcutânea e intravesical.

A minha passagem pela UPC enriqueceu o meu percurso académico, não só por ter relembado alguns fármacos já estudados anteriormente, como também pela aprendizagem de novos citotóxicos incluídos nos protocolos de quimioterapia. Durante os dias em que estive no ambulatório do Hospital de São Jerónimo, acompanhei de perto a cedência de medicação adjuvante e neoadjuvante e confirmei o impacto que o farmacêutico tem na adesão à terapêutica pelo doente. Assisti a atendimentos farmacêuticos cuidados e focados unicamente no doente, em que a principal preocupação do farmacêutico é passar toda a informação necessária relativa ao uso correto do medicamento – posologia, conservação, modo de administração – e garantir que essa informação é rececionada pelo doente/cuidador adequadamente.

4. Fraquezas

4.1. Recursos Humanos

Os SF do CHUC são constituídos por uma equipa de farmacêuticos que considero, por vezes, insuficiente. Esta carência de farmacêuticos é notória, por exemplo, quando surgem problemas nos serviços clínicos que são resolvidos por farmacêuticos aos quais esse serviço não pertence. Com isto sobrecarregam-se os profissionais que estão no ativo, comprometendo o apoio que deveria ser dado individualmente a cada serviço clínico. Esta realidade repercute-se no acompanhamento dado aos estagiários, que por vezes é mínimo, incapacitando-nos da realização de determinadas tarefas. Esta falta de tempo para ensinar e supervisionar, diminui a autonomia que nos poderia ser dada, culminando num estágio meramente observacional. Assim, os conhecimentos que nos são transmitidos, não são colocados em prática e, como tal, não percecionamos todas as dúvidas que ainda persistem, desfasando a nível de aprendizagem esperado e o adquirido durante o estágio.

4.2. Componente teórica de farmácia hospitalar no MICF

Apesar do MICF possuir um plano de estudos amplo e diversificado, desenhado para formar profissionais versáteis e aptos a ingressar em qualquer ramo farmacêutico, considero que existem lacunas no ensino respeitantes à área de farmácia hospitalar. Estou certa de que a experiência neste sector é fulcral para a aquisição do maior número de conhecimentos, no entanto faltam-nos algumas bases, principalmente em oncologia e radiofarmácia. A título

exemplificativo, durante os quatro anos e meio de formação teórica, apesar de serem abordadas algumas indicações de antineoplásicos e o mecanismo de acção subjacente, não nos é explicada a gestão dos ciclos de quimioterapia. Assim, a compreensão inicial de esquemas terapêuticos de neoadjuvância e adjuvância torna-se mais complexa.

5. Oportunidades

5.1. Integração do Farmacêutico numa equipa clínica

O farmacêutico, pelas suas competências, apresenta um papel imprescindível na validação de prescrições e no auxílio de médicos e enfermeiros. Assim, é possível diminuir a incidência de erros na prescrição, fazendo alertas e enviando observações ao médico, bem como ao exigir justificação clínica em determinadas prescrições médicas. Para além disso, também compete ao farmacêutico intervir na redução de erros durante a preparação da medicação, ao supervisionar os técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica.

No entanto, existem algumas áreas do domínio e responsabilidade do farmacêutico, em que este pode intervir, mas que não estão implementadas no CHUC, como é o caso da reconciliação terapêutica. Com esta prática previnem-se erros de medicação, como as duplicações e interações, muitas vezes com produtos que não são medicamentos sujeitos a receita médica, como é o caso dos suplementos alimentares, medicamentos de venda livre e plantas medicinais. A falta de conhecimento relativo ao uso destes produtos pelos doentes prende-se muitas vezes a falhas de comunicação, informações incompletas ou à sua ignorância. Assim, é fulcral um estreito acompanhamento farmacêutico ao doente nos momentos de admissão hospitalar, transição entre serviços hospitalares e alta hospitalar, permitindo que o farmacêutico e o médico interajam mutuamente, otimizando a terapêutica instituída.

5.2. Oportunidade de aprendizagem

Durante o meu período de estágio foi-me autorizado conhecer mais setores farmacêuticos do que aqueles que estavam previamente planeados. Refiro-me concretamente ao setor dos Ensaios Clínicos e ao setor de Farmacocinética.

A farmacocinética clínica corresponde a um ramo da farmácia hospitalar, cujo principal objetivo é garantir a dose correta a administrar de um fármaco, alicerçando-se nos resultados obtidos das medições dos níveis séricos desse fármaco. Este controlo terapêutico individualizado permite à equipa clínica administrar a dose de fármaco necessária, sem risco de sobredosagem ou subdosagem. Este perigo é de maior relevância em fármacos com índices terapêuticos baixos e/ou com variabilidade do comportamento cinético. No CHUC, são feitas medições dos níveis séricos de antibióticos (Vancomicina, Gentamicina, Amicacina) pelo laboratório do próprio hospital, sendo os resultados posteriormente interpretados pela Doutora Marília João Rocha, farmacêutica hospitalar especialista nesta área.

Considero que esta área deva ser explorada pelos atuais e futuros farmacêuticos, alargando a monitorização farmacocinética a outras classes de fármacos e assim, impor a nossa presença, naquilo que é a nossa função. Para isso, dever-se-ia estimular a participação dos farmacêuticos na monitorização de determinados fármacos utilizados nos seus serviços clínicos.

5.3. Diversidade das tarefas desempenhadas

No decorrer destes dois meses de estágio tive oportunidade de assistir a algumas atividades desenvolvidas pelo farmacêutico hospitalar e por outros profissionais de saúde, nomeadamente, justificações clínicas de medicamentos extra formulário, “Programa de Entrega de Proximidade de Medicamentos”, visita ao serviço de doenças infecciosas e às enfermarias dos serviços de Cardiologia A e Unidade de Tratamento da Insuficiência Cardíaca Avançada (UTICA), procedimento de quimioembulização, entre outras.

Exige-se justificação clínica de medicamentos quando se trata de uma indicação não aprovada, medicamento extra-formulário, antineoplásicos e alguns medicamentos para a hepatite B (Entecavir, Adefovir), medicamentos com AIM posterior a 2007 ou novas indicações a partir daí e medicamentos autorizados, mas que pelo seu custo necessitam da indicação da comissão de farmácia e terapêutica para ser utilizado (Anexo 2).

O “Programa de Entrega de Proximidade de Medicamentos” garante a entrega da medicação na farmácia hospitalar ou farmácia comunitária mais próxima da área de residência do doente, entre consultas, através de uma transportadora contratada para o efeito. Os

critérios de inclusão englobam, entre outros, uma taxa de adesão à terapêutica superior a 90%, intervalo entre consultas médicas superior a quatro meses e residência em localidades longínquas. Este projeto veio não só facilitar o acesso à terapêutica, como também aumentar a adesão à mesma e assim melhorar a qualidade de vida destes indivíduos.

Apesar das visitas realizadas terem sido muito rápidas, verifiquei o impacto que a presença do Farmacêutico tem nos serviços clínicos, não só para ajudar na decisão de escolha da terapêutica mais adequada, como também para auxiliar na gestão de *stocks* e de espaço físico/ arrumação de medicamentos. Neste caso, refiro-me especificamente à sinalização de medicamentos de alerta máximo, para que se destaquem dos restantes e à identificação dos medicamentos de acordo com a denominação LASA (*Look- Alike, Sound -Alike*). Esta estreita colaboração entre profissionais de saúde permite reduzir significativamente os erros associados à administração medicamentosa e assim aumentar a segurança do doente.

O procedimento de quimioembolização constitui uma opção de tratamento em pacientes cujo tumor, devido à sua dimensão, não pode ser removido por ablação. A embolização tem como finalidade reduzir a nutrição do tecido tumoral, conduzindo à sua morte. Eu assisti mais concretamente à injeção, pela artéria comum direita femoral, de Doxorubicina para o tratamento paliativo de cancro hepático.

5.4. Colaboração entre o CHUC e a FFUC

De forma a minimizar as lacunas no plano de estudos do MICEF, referentes à farmácia hospitalar, seria vantajoso aumentar a interação dos seus alunos com os profissionais do hospital, por exemplo, sob a forma de palestras. Estas poderiam ser incluídas no planeamento de aulas de determinadas cadeiras, como Farmácia Hospitalar e Farmácia Clínica, com a exposição de conhecimentos teóricos aplicados à prática clínica. Esta interação permitiria não só dotar os futuros farmacêuticos de um campo de conhecimentos mais alargado, como também atrair o seu interesse para este setor. Consequentemente, com um maior número de concorrentes para a carreira de Farmacêutico Hospitalar, talvez as condições de admissão e as funções desempenhadas pelo farmacêutico em ambiente hospitalar sofressem alterações e com isso, uma imposição cada vez mais forte da profissão.

6. Ameaças

6.1. Bases de dados do SGICM incompletas

O sistema informático implementado nos CHUC – Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM) – permite a requisição e o registo de medicamentos e outros produtos de saúde de forma informatizada, assim como a sua distribuição a partir da prescrição médica eletrónica. Este sistema tem inúmeras funcionalidades, permitindo assim a interligação dos diferentes serviços hospitalares. Contudo, nem todos os médicos preenchem todos os parâmetros considerados essenciais para que o farmacêutico seja capaz de realizar uma validação correta das prescrições. Vejamos, nem sempre está disponível o diagnóstico do doente, comprometendo desde logo a visão do farmacêutico sobre a adequação da terapêutica instituída. Também a falta de resultados de análises clínicas, ou de outras análises, dificulta a perceção pelo farmacêutico do estado clínico do doente. Muito importantes e também comumente ausentes são os dados relativos à altura e peso do doente, impedindo assim o ajuste posológico, quando necessário. Enquanto estagiária também senti esta dificuldade aquando da realização de um caso clínico, que segue em anexo (Anexo 5). Como tal, é importante sensibilizar os médicos para o preenchimento adequado das bases de dados, de forma a melhorar os cuidados prestados aos doentes.

6.2. Conhecimentos básicos de Radiofarmácia

A radiofarmácia responsabiliza-se pela manipulação de radiofármacos, compostos que contêm um radionuclídeo na sua constituição, usados em Medicina Nuclear para fins de diagnóstico e, menos frequentemente, como terapêutica. Quando usados como meio de diagnóstico, usam-se radiofármacos constituídos por radionuclídeos que emitam radiação γ ou positrões (β^+), capaz de atravessar tecidos e ser detetada externamente. Em contrapartida, opta-se por radiofármacos com radionuclídeos emissores de partículas ionizantes (α , β^- ou elétrons Auger), quando o objetivo é terapêutico, devido à sua ação de destruição seletiva tecidular. Para a aquisição de imagens em Medicina Nuclear, existem dois métodos tomográficos, a Tomografia Computarizada de Emissão de Fóton Único (SPECT) que usa radionuclídeos emissores γ (ex.: ^{99m}Tc , ^{123}I) e a Tomografia por Emissão de Positrões (PET) que recorre a radionuclídeos emissores de positrões (ex.: ^{18}F).

A Radiofarmácia corresponde a uma área emergente a nível hospitalar. No entanto, o programa de estudos do MICEF não dota os alunos de competências suficientes para investirem neste setor. Considero que esta lacuna universitária, num futuro próximo, poderá comprometer a presença do Farmacêutico na Radiofarmácia, dada a sua invasão por outros profissionais, como por exemplo, físicos. Como tal, entendo que esta área deva ser mais explorada durante a formação académica, para que o Farmacêutico tenha um papel cada vez mais ativo em centros de medicina nuclear. Este envolvimento, permite não só a valorização da profissão, como também o alargamento de competências a si incumbidas.

Como estagiária senti bastantes dificuldades na compreensão de alguma informação que me era transmitida, ao contrário do que se verificava com estagiários de outros cursos, como por exemplo, de imagem médica e radioterapia. Esta contrariedade, obrigou-me a pesquisar determinados conceitos, capacitando-me assim de relacionar os procedimentos efetuados.

6.3. Desvalorização da profissão farmacêutica

Ao longo dos anos tem-se verificado uma desvalorização da profissão farmacêutica, quer pelos próprios, quer por outros profissionais de saúde. Esta depreciação relaciona-se com a falta de organização dos recursos humanos acrescida de sobrecarga de funções, aumento de competências do domínio farmacêutico por parte de outros profissionais, falta de motivação da classe farmacêutica em evoluir para novos campos de atuação, falta de reconhecimento interprofissional das suas valências, entre outras.

É imprescindível revolucionar o paradigma associado ao farmacêutico na sociedade atual. Temos um papel insubstituível na promoção de saúde, já que somos os profissionais que estabelecem, muitas vezes, o primeiro contacto com o doente, bem como a sua interligação com o médico. No entanto, em ambiente hospitalar este contacto encontra-se frequentemente comprometido, até mesmo em regime de ambulatório, no hospital central, considero que alguns farmacêuticos devem ser sensibilizados para procederem a um atendimento mais cuidado. Como tal, devemos impor a nossa presença na prevenção e controlo da doença, acompanhando de perto todos os doentes do hospital, consciencializando os restantes profissionais da nossa importância na saúde pública.

7. Conclusão

Findos estes dois meses de estágio, em que me deram azo de fomentar o meu percurso académico, com a passagem por vários setores dos SF, constatei a versatilidade e exigência imposta à profissão farmacêutica em ambiente hospitalar. O meu balanço final deste estágio é bastante positivo, tendo-me enriquecido tanto a nível pessoal como profissional. O contacto que estabeleci com todos os profissionais e colegas de estágio com quem me cruzei, permitiu-me criar boas relações e fortalecer as minhas aptidões de comunicação. Perante a diversidade de profissionais, opiniões e métodos de trabalho, fui obrigada a desenvolver juízo crítico e a estar constantemente recetiva a novas abordagens e perspetivas. Ao longo do estágio, os meus conhecimentos foram constantemente colocados à prova, tendo comprovado que, de facto, esta é uma área em constante evolução e que devemos atualizar-nos sistematicamente, para que sejamos competentes nas nossas funções.

Concluindo, consegui alcançar os objetivos que determinei no início deste percurso, tendo aliciado a minha vontade de ingressar nesta carreira e contribuir para o futuro promissor da farmácia hospitalar.

8. Anexos

8.1. Anexo I. Justificação clínica de Medicamentos Extra-formulário

Justificação Clínica de Medicamentos do C.H.U.C., E.P.E.	Autonização (D.C./ C.A.)	Informação dos Serviços Farmacêuticos:
	Data: ___/___/___	
<ul style="list-style-type: none">A justificação clínica é da responsabilidade do médico com categoria de assistente, assistente graduado ou chefe de serviço. O médico prescriptor deverá preencher integralmente todos os campos da página 1 deste formulário, devidamente datada.A justificação clínica preenchida é enviada aos Serviços Farmacêuticos, que elaboram informação técnica e enviam ao Diretor do Serviço, devidamente datada.O Diretor de Serviço emite parecer e informa sobre cabimentação de custos ao Orçamento Sectorial do Serviço e envia para o Diretor Clínico, devidamente datado.O Diretor Clínico emite parecer.O médico prescriptor é informado pelos Serviços Farmacêuticos do parecer.		
Doente:		Informação do Diretor de Serviço:
Nome: _____		
P.U. _____ Serviço _____		
Idade _____ Residência: _____		
Diagnóstico (s) _____		
Medicamento:		(Obrigatória) Existe cabimentação de custos no Orçamento Sectorial do Serviço: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
D.C.I. _____ F. Farm. _____ V. Adm. _____		Data: ___/___/___ O Diretor do Serviço _____
Dose _____ Freq. _____ Grupo Farmacoterapêutico _____		
_____ Duração previsível do tratamento _____		
Justificação clínica da opção terapêutica (Anexar resumo da história clínica - obrigatório em situações a definir pela CFT, outros elementos de referência científica poderão ser anexados para melhor fundamentação. Caso existam medicamentos similares no Formulário C.H.U.C., porque razão não são considerados como adequados?)		

Monitorização da eficácia terapêutica a realizar em (dias / mês / ano): _____		
Médico:		Parecer da Comissão de Farmácia e Terapêutica:
Nome legível: _____ Nº mec. _____ Telef / Email _____		
Serviço: _____ <input type="checkbox"/> Assistente <input type="checkbox"/> Assistente Graduado <input type="checkbox"/> Chefe de Serviço		
Assinatura: _____ Data de prescrição ___/___/___		
		Parecer do Diretor Clínico:
		Data: ___/___/___ O Diretor Clínico _____

Anexo 2. Requisição de estupefacientes e psicotrópicos ⁵

ANEXO X

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º

Código

Serviços Farmacêuticos do SERVIÇO SALA

Medicamento (D.C.I.)	Forma Farmacêutica	Dosagem	Código

Nome do Doente	Cama/ Processo	Quantidade Pedida Ou Prescrita	Enfermeiro que administra o Medicamento		Quantidade Fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
Total					Total	

Assinatura legível do director de serviço ou legal substituto	Assinatura legível do director do serviço farmacêutico ou legal substituto.	Entregue por (ass. Legível) _____
Data ___/___/___ N.º Mec. _____	Data ___/___/___ N.º Mec. _____	N.º Mec. _____ Data ___/___/___
		Recebido por (ass. Legível) _____
		N.º Mec. _____ Data ___/___/___

Anexo 3. Requisição de hemoderivados

Número de série: 1504826 VIA FARMÁCIA

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Modelo para Serviço Farmacêutico)

HOSPITAL: _____
SERVIÇO: _____

Medico: _____
N.º Mec. ou Viteira: _____
Assinatura: _____
Data: ___/___/___

Identificação do doente: _____
(para: 1.º de identificação com A.º de processo, 2.º de ordem de S.O.)

REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA a preencher pelo médico

Hemoderivado: _____
(Nome, forma farmacéutica, via de administração)

Dose/Frequência: _____ Duração do tratamento: _____

Diagnóstico/Justificação Clínica: _____

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º _____ a preencher pelo Serviço Farmacêutico

Remetente	Quantidade	Lot	Lot. origin./Formação	N.º Cont. Material

Enviado: ___/___/___ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____

Recebido: ___/___/___ Serviço requisitante: _____ N.º Mec. _____

I. Instruções relativas à documentação:

A requisição, constituída por 2 vias (VIA FARMÁCIA e VIA SERVIÇO), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.

VIA SERVIÇO - A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.

VIA FARMÁCIA - Preencher em anexo nos Serviços Farmacêuticos. Especificamente, a distribuição e entrega do plasma fresco congelado (incluindo, bem como o anexo de sua formulação, poderá ser feito pelos Serviços de Imuno-Hematologia).

II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:

a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante.

b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do produto serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No Quadro D será feita a devolução, datada e assinada pelo requerente.

Número de série: 1504826 VIA SERVIÇO

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Modelo para processo clínico do doente)

HOSPITAL: _____
SERVIÇO: _____

Medico: _____
N.º Mec. ou Viteira: _____
Assinatura: _____
Data: ___/___/___

Identificação do doente: _____
(para: 1.º de identificação com A.º de processo, 2.º de ordem de S.O.)

REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA a preencher pelo médico

Hemoderivado: _____
(Nome, forma farmacéutica, via de administração)

Dose/Frequência: _____ Duração do tratamento: _____

Diagnóstico/Justificação Clínica: _____

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º _____ a preencher pelo Serviço Farmacêutico

Remetente	Quantidade	Lot	Lot. origin./Formação	N.º Cont. Material

Enviado: ___/___/___ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____

Recebido: ___/___/___ Serviço requisitante: _____ N.º Mec. _____

REGISTO DE ADMINISTRAÇÃO a preencher pelo enfermeiro responsável pela administração

Do	Remetente	Quantidade	Lot/Id. origin.	Remetente/Do

1.º e 2.º de identificação do doente, com o nome do doente e do medicamento.

3.º de identificação do doente, com o nome do doente e do medicamento, com o nome do enfermeiro responsável pela administração.

4.º de identificação do doente, com o nome do doente e do medicamento, com o nome do enfermeiro responsável pela administração.

Anexo 4. Caso Clínico

Senhor de 84 anos, parcialmente dependente para as atividades de vida diária, foi reencaminhado do Centro de Saúde, no dia 27-12-2018, por Dispneia Paroxística Noturna e Síndrome gripal há cerca de 8 dias. Na admissão hospitalar o doente queixava-se de cansaço fácil e apresentava edema dos membros inferiores.

À entrada, foram realizados exames complementares, nomeadamente, gasometria arterial, análises clínicas e ecocardiograma.

Perante os resultados obtidos, verificou-se que o doente se encontrava em hipoxia, concordante com a queixa de dispneia; com elevado risco cardiovascular, dado o valor alto de PCR-us e com provável Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), devido ao elevadíssimo valor de BNP.

De acordo com o ecocardiograma realizado, o doente apresentava Hipertrofia Ventricular Esquerda, como resultado da resposta adaptativa do coração à Hipertensão arterial; apresentava Hipertensão pulmonar, que obriga o lado direito do coração a realizar mais esforço para conseguir bombear o sangue através das artérias pulmonares. Como consequência, com o passar do tempo, o lado direito do coração aumenta e torna-se mais espesso, conduzindo à ICC. Por fim, verificou-se também ocorrência de extrassístole ventricular (+/- 100 bpm), em que os batimentos ventriculares são prematuros, devido à reentrada de sangue no ventrículo ou à automaticidade anormal das células ventriculares.

Posto isto, o doente foi internado, no serviço de Cardiologia A, com diagnóstico de Insuficiência Cardíaca Congestiva.

Em ambulatório externo, o doente já se encontrava a fazer Espironolactona 25 mg 1 id, Carvedilol 6.25 mg 2 id, Sertralina 50 mg 1 id e Prednisolona 5 mg 2 id.

Durante o período de internamento, foi prescrita medicação para a Miastenia (Brometo de piridostigmina), Hiperplasia Benigna da Próstata (Finasterida), Gota (Colquicina), broncoespasmo reversível e dificuldade respiratória (Brometo de ipratrópio+ Salbutamol e Aminofilina). Foi ainda prescrito mais um antipsicótico (Sertralina), suplemento que associa Vit. D3 e Ca²⁺ (Carbonato de Ca²⁺ + Colecalciferol) para repor o défice combinado de ambos, analgésico (Metamizol), benzodiazepina (Alprazolam) e antidiabético oral (Metformina). Relativamente à parte cardíaca e a fim de minimizar a extrassístole ventricular, foi mantido o β bloqueante (Carvedilol); devido ao elevado risco cardiovascular foi

introduzida a atorvastatina e para a Insuficiência Cardíaca Congestiva optou-se por uma associação de um Antagonista dos Recetores de Angiotensina com um inibidor da Nerlipressina (Sacubitril + Valsartan)⁶, acrescentando-se outro diurético com mecanismo de ação diferente (Furosemida). A furosemida atua de forma rápida e potente, ao inibir o sistema de co-transporte de Na⁺, K⁺ e 2Cl⁻. Secundariamente à excreção aumentada de sódio verifica-se um aumento da excreção urinária e aumento da secreção distal de potássio. Para compensar esta perda de K⁺ e Cl⁻ foi feita uma única administração injetável de Cloreto de potássio, tendo-se depois mantido a sua administração oral 3 id com comprimidos LP. Devido à imobilidade associada ao internamento, introduziu-se um anticoagulante (Enoxaparina sódica) para minimizar o risco de ocorrência de trombose. Dada a introdução inúmera destes fármacos, foi prescrito também um Inibidor da Bomba de Protões (Pantoprazol) como protetor gástrico.

Durante o período de internamento, apesar de terem ocorrido dois episódios de descompensação cardiorespiratória, verificou-se uma melhoria da condição clínica do doente, devido à terapêutica instituída. Esta terapêutica permitiu controlar a ICC, baixar a frequência cardíaca e, por conseguinte, verificou-se uma regressão no edema dos membros inferiores assim como na dispneia paroxística noturna. O quadro de gota também reverteu com a administração de Colquicina, tendo por isso sido, posteriormente, suspensa.

No momento da alta (14-01-2019), foram suspensos o Cloreto de Potássio, Enoxaparina sódica, Aminofilina, Brometo de Ipratrópio + Salbutamol, Metamizol Magnésico, Colquicina. Concordo com a suspensão do cloreto de potássio, uma vez que os diuréticos introduzidos têm mecanismos de ação complementares, no entanto, considero essencial monitorizar os níveis séricos de potássio, já que situações de hipocalémia podem conduzir a arritmia cardíaca, degradando a condição clínica do doente. Relativamente à função respiratória, deve ser despistada a existência de Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica e assim suspender definitivamente o broncodilatador, o anticolinérgico e o agonista β_2 adrenérgico. A Finasterida foi substituída pela Dutasterida, devido a um agravamento da sintomatologia associada; assim como a Metformina foi substituída pela Empaglifozina em monoterapia, devido a um agravamento da função renal.

Recomendo que se tenha um cuidado acrescido com os antipsicóticos prescritos, uma vez que foi mantida a sua prescrição após a alta hospitalar. Assim, se o doente não apresentar indícios de esquizofrenia, doença bipolar ou demência como o Alzheimer, proponho a suspensão da Risperidona. Relativamente à Sertralina, se não houver evidência de depressão

major, pânico, perturbações obsessiva-compulsiva, ansiedade ou stress pós-traumático, sugiro a sua cessação, devido ao elevado risco de hiponatremia no idoso.

Quanto à Prednisolona, deve ter-se em conta a duração da terapêutica, uma vez que não é recomendada para tratamentos de longa duração.

Deve alertar-se o doente que, devido à Insuficiência Cardíaca Congestiva, o Carvedilol deve ser tomado juntamente com alimentos, para que a sua absorção seja mais lenta e assim se reduza o risco de hipotensão ortostática.

Anexo 5. Disposição das salas de manipulação estéril



Fig. 1 – Disposição das salas na UMIV.



Fig. 2 – Disposição das salas na UPC.

Anexo 6. Modelo exemplificativo de ficha de preparação de Citotóxicos⁷

Serviço Farmacêutico	SF/ FOR/ N.º ____-00 Data: Pág. de
----------------------	--

FICHA DE PREPARAÇÃO DE CITOTÓXICOS

Doente:	Peso: ____ Kg	Altura: ____ cm	SC: ____m ²	Idade: ____ anos
Número observação:	Diagnóstico:	Serviço:	Cama/ Localização:	
Protocolo:	Ciclo atual:	Dia atual:	Última Adm: __-__-20__	

PREPARAÇÕES (DATA __-__-__)

P.Ativo/ Composto	Doses	Forma de Preparação	Volume	Unid	Apresentação
Cloreto de Potássio 0,9%	250 ml		250 ml	1	Cloreto de sódio 0.9% 250 ml
Gencitabina	1.700 mg	Reconstituir em 25 ml de NaCl 0.9% Total:	44.7 ml	2	Gencitabina 1000 mg Pó sol inj Fr

RELAÇÃO DE MEDICAMENTOS E MATERIAL DESCARTÁVEL

Código	Unid	P.Ativo/ Composto	Apresentação	Lote	Validade
	1	Cloreto de Potássio 0,9%	Cloreto de sódio 0.9% 250 ml		
	2	Gencitabina	Gencitabina 1000 mg Pó sol inj Fr		
			Prazo de validade da preparação:		

RÓTULOS

Prescrição validada por (rubrica e data)	Processado por (rubrica e data)	Preparado por (rubrica e data)	Validação final por (rubrica e data)	Observações

9. Referências bibliográficas

1. Ordem dos Farmacêuticos – **Manual das Boas Práticas de Farmácia Hospitalar**. [Consult. a 20 fev. 2019]. https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpvh_capitulo_i_vfinal_17815111995a8eee5ad0c17.pdf
2. Conselho executivo da Farmácia Hospitalar – **Manual da Farmácia Hospitalar**. [Consult. a 20 fev. 2019]. <http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>
3. Despacho n.º 1051/2000, de 14 de Setembro – **Registo de medicamentos derivados de plasma**. [Consult. a 21 fev. 2019]. http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/despacho_1051-2000.pdf
4. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro – **Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos**. [Consult. a 21 fev. 2019]. http://www.infarmed.pt/documents/15786/1070504/068-DL_15_93_VF.pdf
5. Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho – **Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos**. [Consult. a 21 fev. 2019]. <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070504/Portaria+n.%C2%BA+98198%2C+de+8+de+Junho/98730b43-704e-49f1-a2ed-338962a58357>
6. EMA – **Resumo das Características doS medicamentos do Sacubitril + Valsartan**. [Consult. a 20 fev. 2019]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entresto-epar-product-information_pt.pdf
7. Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar – **Manual de Preparação de Citotóxicos**. [Consult. a 1 março 2019]. https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/manual_citotoxicos_16297557285941255f09f07.pdf

Parte III

Relatório de estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Quaresma

I. Introdução

O Farmacêutico apresenta um papel imprescindível na sociedade, estabelecendo um contacto próximo com a maioria da população e, muitas vezes, a ligação entre o doente e o médico. Apesar da iliteracia em saúde, verificada essencialmente nas faixas etárias mais idosas, a maioria da população procura informar-se relativamente a determinadas condições clínicas, embora nem sempre use fontes fidedignas. Como tal, cabe-nos a nós, enquanto profissionais de saúde, desmistificar alguns conceitos e promover o uso racional do medicamento. Para isso, é necessária uma vasta bagagem de conhecimentos, que garantam o bem-estar e a saúde do doente e do cidadão em geral, através da dispensa de medicamentos com qualidade, eficácia e segurança e da promoção da adesão à terapêutica. Assim, devemos consciencializar-nos da nossa responsabilidade pelos *outcomes* das terapêuticas instituídas, desenvolvendo um aconselhamento adequado, a fim de minimizar reações adversas, interações medicamentosas e garantir a eficácia terapêutica.

De acordo com a legislação em vigor, o farmacêutico deve ter na sua formação, de pelo menos cinco anos, um estágio de seis meses em farmácia comunitária ou farmácia hospitalar, a fim de poder obter a sua carteira profissional. O estágio curricular permite consolidar os conhecimentos teóricos de quatro anos e meio de estudo, colocando em prática toda a aprendizagem adquirida até então, bem como adquirir novas competências inerentes à prática da atividade farmacêutica. Para além disso, aproxima o aluno do contexto de mercado de trabalho e auxilia na escolha futura de ingresso no mesmo.

Escolhi a Farmácia Quaresma, em Tábua, para realizar o estágio curricular em Farmácia Comunitária, que teve início no dia 4 de março de 2019 e término no dia 25 de junho de 2019, sob a orientação da diretora técnica e proprietária, Dra. Rosa Maria Pereira Fonseca. O relatório de estágio que se segue, apresenta-se sob a forma de uma Análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), analisando criticamente a integração da aprendizagem teórica na prática profissional e respetiva adequação do plano de estudos do MICF.

2. Análise SWOT

De forma a avaliar, globalmente, a realização deste estágio, segue-se uma análise SWOT. Esta análise permite definir os pontos fortes (*Strengths*) e fracos (*Weaknesses*) de uma organização, assim como as oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) a que está exposta, podendo dividir-se em dois níveis, o interno e o externo. A nível interno (Pontos Fortes e Pontos Fracos), o foco são as características inerentes ao processo analisado, enquanto que a nível externo (Oportunidades e Ameaças) são tidos em conta os fatores que podem afetar o seu desempenho.

No esquema seguinte apresento os tópicos que abordarei nesta Análise SWOT:

Pontos Fortes

Equipa técnica.

Inexistência de Robô.

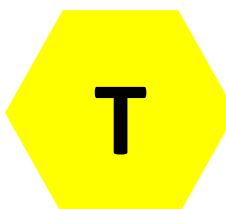
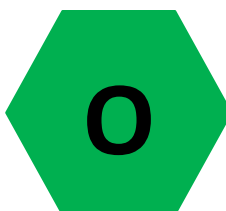
Única estagiária de Ciências Farmacêuticas.

Multiplicidade das tarefas desempenhadas.

Autonomia e confiança depositada.

Parceria com Lares e Centros de Dia.

Receitas eletrónicas.



Fraquezas

Recursos humanos.

Componente teórica de farmácia hospitalar no MICF.

Oportunidades

Integração do farmacêutico numa equipa clínica.

Oportunidade de aprendizagem.

Diversidade das tarefas desempenhadas.

Colaboração entre o CHUC e a FFUC.

Ameaças

Medicamentos esgotados ou rateados.

Alterações constantes de preço e comparticipação.

3. Pontos Fortes

3.1. Equipa técnica

Tive sorte em poder integrar uma equipa técnica bem-disposta, atenciosa, profissional e bastante competente. Apesar de, na sua maioria, ser composta por profissionais jovens, todos eles eram dotados de vastos conhecimentos e com capacidade de os transmitir. O facto de manifestarem disponibilidade para auxiliar em qualquer momento, concedeu-me maior segurança em todas as atividades que tive oportunidade de desempenhar. Para além disso, a Dra. Rosa, proprietária e diretora técnica da Farmácia Quaresma, procurou sempre atualizar-me relativamente a todas as tarefas decorrentes de uma farmácia de oficina, enaltecendo a importância de cada uma delas. Assim, considero que esta equipa técnica foi um ponto fulcral para a conclusão do meu estágio com sucesso.

3.2. Inexistência de robô

A inexistência de robô obrigou-me a ter um maior contacto com os produtos, permitindo reconhecer a sua aparência física mais facilmente. Este facto facilitou o contacto com os utentes, uma vez que estes, nem sempre conhecendo o nome do produto, ao descreverem o exterior da embalagem eu conseguisse ir ao encontro das suas necessidades. Para além disso, leva a que, automaticamente, faça a associação entre princípio ativo e nome comercial, agilizando o quotidiano ao balcão. Apesar do robô ser essencial em farmácias de grandes superfícies e com muita afluência, considero que, no caso da Farmácia Quaresma, apesar de bastante movimentada a sua inexistência é uma mais valia para um estagiário.

3.3. Única estagiária de Ciências Farmacêuticas

A integração individual de um estagiário numa equipa técnica é mais fácil do que a integração de vários, isto porque, todos os tempos livres dos restantes profissionais podem focar-se no mesmo. Durante o meu primeiro mês e meio de estágio, partilhei a farmácia com uma estagiária “auxiliar de técnico de farmácia”, no entanto, sendo as nossas valências diferentes, desempenhávamos atividades distintas e que se complementavam. Apesar de eu ter experienciado todas as tarefas inerentes à farmácia de oficina, a presença de outra estagiária,

permitiu que, desde cedo, eu praticasse atendimentos ao balcão. Este factor foi crucial para que todos os dias procurasse nova informação que esclarecesse as dúvidas que surgiam perante alguns atendimentos.

3.4. Multiplicidade das tarefas desempenhadas

Durante o meu período de estágio tive oportunidade de executar diversas atividades inerentes à farmácia comunitária. Desde a receção e gestão de encomendas, gestão de *stock*, regularizações de produtos ou notas de crédito, conferência de receituário, faturação e atendimento ao público. Apesar de termos incluído no nosso programa de estudos a cadeira de Organização e Gestão Farmacêutica, a gestão financeira não é uma área para a qual somos direcionados, sendo, no entanto, um ponto fulcral no sucesso de uma farmácia de oficina, porque é na gestão onde “tudo se ganha ou tudo se perde”, como dizia a Dra. Rosa. Apesar da vocação do farmacêutico ser o “Aconselhamento Farmacêutico”, deparei-me com uma profissão versátil e muito desenrascada, uma vez que é a farmácia de oficina que muitos indivíduos procuram quando os seus recursos escasseiam, como por exemplo para a marcação de exames, realização de seguros e interpretação de resultados de análises.

3.5. Autonomia e confiança depositada

Um dos aspetos mais relevantes do meu estágio foi a autonomia e confiança que sempre depositaram em mim. Embora fossem meticolosos na explicação dos diferentes procedimentos, a partir do momento que eu me sentisse capaz para o realizar, era-me dada autonomia total, salvaguardando que procuraria a equipa técnica sempre que alguma dúvida surgisse. No entanto, em momentos com bastante movimentação na farmácia, senti-me obrigada a resolver determinadas questões que iam surgindo pela primeira vez. Apesar de me poder sentir desamparada, este aspeto melhorou o meu poder crítico e de resolução de problemas, o que considero ter sido uma mais valia para o meu futuro profissional.

3.6. Parceria com Lares e Centros de Dia

A parceria da farmácia com lares e centros de dia constituiu um ponto forte no meu estágio, na medida em que me permitiu praticar inúmeras vezes o atendimento no programa Sifarma 2000[®]. Para além disso, colocou-me ao corrente dos diversos procedimentos que poderão ser exigidos no decorrer de um atendimento, como por exemplo, regularizações a crédito ou a dinheiro, devolução de produtos e anulação de vendas. Nas primeiras semanas de estágio, estas parcerias foram essenciais, uma vez que não tenho um utente físico perante mim, me permitiu explorar as funcionalidades do Sifarma 2000[®] e assim melhorar futuros atendimentos.

3.7. Receitas eletrónicas

Embora raros, realizei alguns atendimentos que incluíram receitas manuais, tendo constatado quão vantajosas são as receitas eletrónicas. A receita eletrónica, através da prescrição pelo Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM) ou código de barras, quando aplicável, reduziu drasticamente os erros na dispensa do medicamento associados a uma incorreta interpretação da letra médica. As receitas eletrónicas desmaterializadas vieram facilitar ainda mais os atendimentos, uma vez que, após a inserção do número da receita e código de acesso, o plano de comparticipação é incluído automaticamente, garantindo que não ocorrem falhas na comparticipação efetuada. Por outro lado, esta modalidade veio agilizar a aquisição de medicamentos sujeitos a receita médica, já que podem ser obtidos em momentos e locais diferentes, consoante as necessidades do utente. Considero este como um ponto forte no meu estágio, na medida em que me permitiu focar inteiramente no utente e não tanto nos procedimentos anteriormente exigidos.

4. Fraquezas

4.1. Preparação de medicamentos manipulados

Uma das valências do Farmacêutico é a manipulação de medicamentos, no entanto constatei o seu decréscimo, comparando o meu estágio de verão de um mês em farmácia de oficina em dois mil e dezasseis e este estágio curricular, passados três anos. De facto, a procura

pela personalização da terapêutica começa a escassear, exceto na pediatria, já que a indústria tem evoluído a largos passos de forma a responder às diferentes necessidades. Considero este ponto como negativo no estágio, na medida em que, não colocando em prática os conhecimentos de Farmácia Galénica e outras cadeiras associadas, leva a uma perda de agilidade no manuseio dos diferentes excipientes, princípios ativos e equipamentos.

5. Oportunidades

5.1. Aceitação de propostas feitas por estagiários

Desde cedo percebi que todas as minhas propostas seriam ouvidas e que seriam feitos esforços para colocá-las em prática. Foram concretizadas duas atividades, uma delas alusiva à “Higiene oral” e a outra ao “Ciclo de vida do medicamento”. A primeira, realizada dia 12 de junho de 2019 na Academia Sénior de Tábua, destinou-se a um grupo de 20 pessoas com mais de 50 anos. A segunda, efetivada dia 24 de junho na Casa do Povo de Tábua, teve como audiência um grupo de 40 crianças, com idades compreendidas entre os 7 e os 14 anos. Ambas concluídas com sucesso, permitiram-me ganhar competências para falar para um público alvo diversificado.

5.2. Pertença a um grupo de farmácias

A pertença da Farmácia Quaresma ao grupo “Mais Farmácia” considero ter sido uma oportunidade para explorar diferentes produtos, devido ao lançamento constante de campanhas distintas. Previamente ao início de uma campanha eram enviadas *newsletters* para o *e-mail* da farmácia onde eram apresentados os produtos envolvidos, assim como o seu mecanismo de ação. Por vezes, eram enviadas algumas amostras dos mesmos, permitindo, mediante necessidade fisiológica, experimentar e, por isso, fazer um aconselhamento futuro melhor.

6. Ameaças

6.1. Medicamentos esgotados ou rateados

Durante o meu período de estágio, foram inúmeros os atendimentos em que informei o utente da rutura de stock de medicamentos. Felizmente, o INFARMED, IP em parceria com a indústria farmacêutica, distribuidores e farmácias, desenvolveu a “Via Verde do Medicamento”, que pretende assegurar o acesso a medicamentos críticos sem alternativa terapêutica e com reduzida disponibilidade no mercado.¹ No entanto, devido ao comércio paralelo e à maior rentabilidade de venda de medicamentos noutros países, assiste-se diariamente à realidade dos medicamentos esgotados. Esta realidade constituiu uma ameaça ao meu estágio, uma vez que, muitos utentes, apesar de fidelizados à farmácia, não entendiam o porquê de eu não lhes ceder o medicamento, chegando a desconfiar por ser estagiária. Contudo, após mostrar interesse em solucionar o problema, através da comunicação com os armazenistas e outras farmácias de oficina, acabava por cativar a sua atenção e expor as alternativas terapêuticas existentes. Refiro-me especificamente ao Lasix[®] e à Aspirina[®], cujos genéricos eram bastantes problemáticos, uma vez que a grande maioria não confiava na sua qualidade e eficácia, quer por influência médica, quer por experiência própria, interrompendo muitas vezes terapêuticas crónicas.

6.2. Alterações de preço e comparticipação

No decorrer do estágio, verifiquei algumas alterações na comparticipação dos medicamentos, assim como do Preço de Venda ao Público (PVP). Deparei-me com utentes fidelizados e com terapêuticas crónicas que no ato do pagamento, desconfiavam do valor cobrado, sendo essencial explicar que o PVP dos Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) é tabelado pelo estado e que este oscila. Pela mesma razão, nem sempre o valor cobrado correspondia ao indicado na guia de tratamento, uma vez que esta teria sido impressa previamente à alteração de preço do medicamento em causa. Uma vez mais, estas situações geravam alguma insegurança no utente perante um estagiário, já que, sendo inexperiente, é muitas vezes julgado como incompetente. Apesar de este aspeto constituir uma ameaça ao meu estágio, considero-o como uma oportunidade de provar que somos jovens cultos e capazes transmitir as dinâmicas no mercado da indústria farmacêutica.

7. Casos Práticos

7.1. I Caso prático

Jovem que vem à farmácia procurar algo para dar à sua gata de estimação que está com um “miar intenso, muito agitada e com tendência para fugir”. Aconselhei a “Pilucat[®]”, que sendo dada no poestro, se inicia com um comprimido durante três dias seguidos e depois um comprimido de quinze em quinze dias, durante o período de tempo pretendido.² Durante a conversa percebi que se tratava de uma gata com pelagem longa, pelo que questionei acerca dos cuidados diários para prevenir a formação de tricobezoar gástrico. Conclui que não existiam quaisquer cuidados, tendo aconselhado uma escovagem diária e o uso de malte duas a três vezes por semana, “U-vita[®]”. Expliquei que o malte, pelas suas propriedades laxantes e lubrificantes, facilita o trânsito intestinal, permitindo a expulsão natural das bolas de pêlo que se vão formando, evitando assim a obstrução intestinal.

7.2. II Caso prático

Utente do sexo feminino, com cerca de 25 anos, dirige-se à farmácia com queixas de prurido e ardor na região genital. Depois de perceber a sintomatologia, questionei quanto à existência de corrimento vaginal e se o mesmo apresentava ou não odor; tendo percebido que se tratava de um corrimento esbranquiçado sem odor intenso. Expliquei-lhe que poderíamos estar perante uma candidíase vaginal, geralmente provocada pela *Candida albicans*. Posto isto, aconselhei o Gino-Canesten[®], um MNSRM sob a forma de creme vaginal contendo 10 mg/g de clotrimazol, para aplicar durante seis dias à noite.³ Alerttei que, se os sintomas persistissem, seria melhor consultar um médico especialista.

8. Conclusão

Termino este estágio com a certeza de que o Farmacêutico tem um papel importantíssimo junto da população. Desempenhamos todos os dias uma profissão muito querida e valorizada pelos utentes e considero que isso deve ser a força motriz da nossa dedicação. Ao balcão de uma farmácia somos confrontados diariamente com diversas situações, perante as quais somos obrigados a agir prontamente. Por essa razão, defendo que um farmacêutico competente jamais deixará de ser estudante, dada a necessidade constante de atualização.

O estágio curricular é sem dúvida a chave para o sucesso de um estudante, pois é neste ambiente que começamos a adquirir as competências para colocar em prática toda a teoria assimilada durante quatro anos e meio de estudos. É neste cenário que compreendemos a importância de adaptar a nossa postura a cada situação, aprendemos a comunicar conceitos de forma simples e, muito importante, adquirimos a capacidade de interpretar todos os sinais transmitidos pelo utente.

Todo o acompanhamento que me foi dado na Farmácia Quaresma foi essencial na melhoria da minha prestação, tanto no aconselhamento farmacêutico como no *backoffice*. Para além disso, o bom ambiente vivido entre colegas de trabalho era imprescindível para o sucesso de toda a equipa, motivando-me também ao longo de todo o estágio.

Para finalizar, realço a importância de permanecermos em constante formação, a fim de nos diferenciarmos no mercado de trabalho e da profissão ser devidamente valorizada.

9. Referências bibliográficas

1. Infarmed I.P. – **Circular Informativa: Projeto Via Verde do Medicamento.** [Acedido a 7 Jun. 2019]. <http://www2.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/36C7F43D-C5E6-443D-88E4-BD640B73D73D/0/11702347.pdf>
2. Direção geral de alimentação e veterinária – **Resumo das características do medicamento Pilucat®.** [Acedido a 8 jun. 2019]. <http://medvet.dgav.pt/RCM/Index/5843>
3. Infarmed I.P. – **Resumo das Características do Medicamento Gino- Canesten® 10 mg/g creme vaginal** [Acedido a 8 jun. 2019] http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3916&tipo_doc=rcm