



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Teresa Afonso Domingues

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Terapêuticas Biológicas para a doença de Crohn e papel do farmacêutico” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Elisa Silva, da Dra. Cláudia Gama e do Professor Doutor João Carlos Canotilho Lage e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2020



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Teresa Afonso Domingues

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Terapêuticas Biológicas para a doença de *Crohn* e papel do farmacêutico” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Elisa Silva, da Dra. Cláudia Gama e do Professor Doutor João Carlos Canotilho Lage e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2020

Eu, Ana Teresa Afonso Domingues, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2015231830, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Terapêuticas Biológicas para a doença de *Crohn* e papel do farmacêutico” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 7 de setembro de 2020.

Ana Teresa Afonso Domingues

(Ana Teresa Afonso Domingues)

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Doutor João Canotilho, pela ajuda, disponibilidade e conselhos prestados durante a elaboração deste documento. Um enorme obrigada por contribuir para a realização de mais uma etapa académica.

À Dra. Teresa Grilo, Dra. Rita Folhas, Dr. João Oliveira, Dra. Elisa Silva e D. Eunice, a maravilhosa equipa da Farmácia Guarda Inglesa. Obrigada pela amabilidade com que me receberam, pela confiança que depositaram em mim desde o início e por todos os ensinamentos transmitidos. Não só profissionais, mais também pessoais. A minha aprendizagem não teria sido igual sem vocês.

À Mélanie Pinto, Isabel Duarte, Dra. Cláudia Gama e restante equipa do Controlo de Qualidade da Bluepharma®, o meu sincero obrigada. Agradeço, nomeadamente, à Mélanie pela vontade de ensinar, paciência, boa disposição com que sempre me recebeu, mas, sobretudo, pela amizade que construímos.

Aos meus pais e irmão, os grandes pilares da minha vida, que têm permitido que os meus sonhos se realizem. Obrigada por tornarem, também este, realidade. Obrigada por estarem presentes nos bons e maus momentos, por me apoiarem quando mais preciso e, sobretudo, pela paciência. Nenhum obrigada é suficiente para vocês.

Aos meus amigos e namorado que sempre tiveram as palavras certas nos momentos certos e que estiveram presentes quando mais precisava de vocês. Foram uma enorme ajuda e motivação nesta etapa. A vossa presença e amizade fizeram toda a diferença.

Obrigada!

“I am on the edge of mysteries and the veil is getting thinner and thinner.”

Louis Pasteur

ÍNDICE

PARTE I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Lista de Abreviaturas	9
1.Introdução.....	10
2.Contextualização da Farmácia Guarda Inglesa.....	11
3.Análise SWOT	11
3.1 Pontos Fortes	11
3.2 Pontos Fracos	14
3.3 Oportunidades.....	14
3.4 Ameaças	16
4.Casos Práticos.....	17
5.Considerações Finais	18
6.Referências Bibliográficas.....	19

PARTE II – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Lista de Abreviaturas	21
1. Introdução.....	22
2. Bluepharma® - Indústria Farmacêutica, S.A.	23
3. Validação de limpeza.....	23
4. Análise SWOT	25
4.1 Pontos Fortes	25
4.2 Pontos Fracos	27
4.3 Oportunidades.....	27
4.4 Ameaças	29
5. Considerações Finais.....	30
6. Referências Bibliográficas.....	31

PARTE III – MONOGRAFIA “TERAPÊUTICAS BIOLÓGICAS PARA A DOENÇA DE CROHN E O PAPEL DO FARMACÊUTICO”

Lista de Abreviaturas	33
Resumo	35
<i>Abstract</i>	36
1. Introdução.....	37
2. Características clínicas e etiologia.....	38
3. Fisiopatologia.....	39
3.1 Imunidade inata ou natural.....	40
3.1.1 Polimorfismos no gene NOD2	40
3.1.2 Polimorfismos nos genes de autofagia	40
3.1.3 Stress do Retículo Endoplasmático (RE) e resposta a proteínas não dobradas (UPR)	41
3.2 Imunidade adaptativa ou adquirida.....	41
4. Fatores de risco e modificadores da doença	43

5. Diagnóstico e gestão da doença	44
6. Terapêutica convencional.....	45
6.1 Doença leve a moderada.....	45
6.1.1 5-aminossalicilatos (5-ASA).....	45
6.1.2 Corticosteroides orais.....	46
6.1.3 Antibióticos	47
6.1.4 Dieta.....	47
6.2 Doença moderada a severa	48
6.2.1 Corticosteroides orais e sistêmicos	48
6.2.2 Imunomoduladores.....	49
7. Terapêutica biológica – Anticorpos monoclonais.....	49
7.1 Anticorpos anti-Fator de Necrose Tumoral (anti-TNF).....	53
7.1.1 Infliximab (IFX).....	55
7.1.2 Adalimumab (ADA)	56
7.2 Anticorpos anti-integrinas.....	57
7.2.1 Vedolizumab (VDZ).....	58
7.2.2 Natalizumab (NTZ).....	60
7.3 Anticorpos anti-interleucinas (anti-p40).....	60
7.3.1 Ustekinumab (UTC).....	60
8. Perspetivas futuras	61
8.1 Novos anticorpos anti-interleucinas (anti-p19).....	62
8.2 Novos anticorpos anti-integrinas	62
8.3 Moduladores dos recetores esfingosina-1-fosfato (S1P).....	63
8.4 Inibidores das <i>Janus</i> -cinases (JAKi)	63
9. Importância do Farmacêutico na gestão das DII	65
10. Considerações Finais.....	67
11. Referências Bibliográficas	68

PARTE I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

FARMÁCIA GUARDA INGLESA



LISTA DE ABREVIATURAS

Covid-19 – Doença do coronavírus

DGS – Direção-Geral de Saúde

FC – Farmácia Comunitária

FGI – Farmácia Guarda Inglesa

IMC – Índice de Massa de Corporal

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

SABA – Solução Antisséptica de Base Alcoólica

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats* (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades, Ameaças)

UC – Unidade Curricular

I. INTRODUÇÃO

O farmacêutico apresenta-se, atualmente e mais do que nunca, como um profissional de saúde de primeira linha, ao qual a comunidade recorre frequentemente por se tratar de um serviço de saúde de proximidade. Como a Ordem dos Farmacêuticos afirma, “*O papel do farmacêutico na área da Saúde Pública tem vindo a revelar-se determinante (...). O farmacêutico comunitário tem uma posição privilegiada para poder contribuir em áreas como a gestão da terapêutica, administração de medicamentos, determinação de parâmetros, identificação de pessoas em risco, deteção precoce de diversas doenças e promoção de estilos de vida mais saudáveis.*”. Considerados profissionais do medicamento, os farmacêuticos, nomeadamente os comunitários, trabalham em articulação com os restantes profissionais de saúde, fazendo uma triagem e, muitas vezes, evitando idas desnecessárias aos hospitais ou encaminhando para o mesmo, quando necessário.

A oportunidade de realizarmos um estágio em Farmácia Comunitária (FC) possibilita-nos testemunhar estas realidades e colocar em prática os ensinamentos que nos foram transmitidos durante cinco anos, no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF). Assim, entre 6 de janeiro e 13 de março e, mais tarde, entre 3 de agosto e 5 de setembro, a Faculdade de Farmácia concedeu-me a oportunidade de estagiar em FC para poder experienciar o mundo do trabalho e pôr em prática os conhecimentos adquiridos.

O presente relatório de estágio, elaborado sob a forma de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), tem por objetivo fazer a análise deste significativo período de aprendizagem atendendo aos fatores internos (Pontos Fortes e Pontos Fracos) e aos fatores externos (Oportunidades e Ameaças). Logo após uma breve apresentação do ambiente em que se enquadra a farmácia em que realizei o estágio, serão abordados os fatores internos, que correspondem às variáveis controláveis com que me deparei no decorrer das minhas funções como estagiária. De seguida, são apresentados os fatores externos, positivos e negativos, que não são controláveis, mas que fizeram parte do meu estágio e o tornaram ímpar.

I

2. CONTEXTUALIZAÇÃO DA FARMÁCIA GUARDA INGLESA

A Farmácia Guarda Inglesa (FGI) situa-se, como o próprio nome indica, na Avenida da Guarda Inglesa, em Coimbra. A localização é bastante privilegiada na medida em que tem um público muito heterogéneo, pois está próxima de uma zona turística, e, simultaneamente, mantém os seus utentes habituais, por se localizar numa zona residencial. Este facto constituiu, para mim, uma enorme vantagem porque me permitiu contactar com as mais variadas situações, mas, também, estar perante utentes fidelizados e, por isso, mais exigentes. Daqui adveio uma necessidade de aprender a adequar a interação e o aconselhamento prestado a cada utente, regendo-me sempre pela importância de criar uma relação farmacêutico-utente de confiança.

A equipa da FGI é constituída por quatro farmacêuticos experientes e dedicados e a sua direção é assumida pela Dra. Elisa Silva, também proprietária do espaço e orientadora do meu estágio.

Os serviços prestados pela FGI vão além da cedência de medicamentos e aconselhamento farmacêutico, incluindo a medição de parâmetros bioquímicos como a glicemia, o colesterol total e triglicéridos, a medição do peso, do Índice de Massa de Corporal (IMC) e da tensão arterial numa balança de precisão disponibilizada na zona de espera, bem como a administração de vacinas. A farmácia dispõe, ainda, de uma loja contígua de dispositivos ortopédicos, na qual labora a D. Eunice.

A farmácia faz uso de um poderoso programa informático, o Sifarma2000[®], criado pela Glintt, com as mais diversas funcionalidades e que auxilia os farmacêuticos na realização de um serviço diferenciador e mais personalizado.

Pelo contexto em que a FGI se insere, considero que esta possui todas as características necessárias e imprescindíveis ao seu bom funcionamento e pude concluir que é em virtude disso que mantém tantos dos seus utentes habituais.

3. ANÁLISE SWOT

3.1 PONTOS FORTES

Integração na equipa de farmacêuticos

Um bom trabalho de equipa é fundamental para o bom funcionamento de qualquer organização, mas quando se trata de um estagiário, cuja função é começar a articular a componente teórica com a componente prática, a equipa que o acolhe torna-se ainda mais importante. Na FGI fui sempre encorajada a colocar as minhas dúvidas e, desde cedo, fui

envolvida um pouco em todas as funções da farmácia, o que fez com que rapidamente me sentisse autónoma e que tinha sido depositada em mim confiança.

Inicialmente, a minha tarefa era, essencialmente, rececionar as encomendas e, de seguida, guardar os produtos no devido lugar. Quando surgiam oportunidades, desde o início do estágio, fui desafiada a assistir a atendimentos, o que me permitiu ir conhecendo, visualmente, o programa Sifarma2000[®], tal como atentar nas intervenções do farmacêutico perante cada situação. Essa oportunidade concedeu-me importantes alicerces não só para me sentir mais confiante nos atendimentos que realizei posteriormente, como também mais agilidade no manuseamento do programa.

Posto isto, estou convicta de que é uma enorme vantagem a equipa ser constituída apenas por farmacêuticos, uma vez que estes são os agentes de saúde mais especializados para informar e promover o uso racional do medicamento. Assim, o facto de me terem sido transmitidos os seus ensinamentos, de uma perspetiva mais científica, foi uma enorme mais-valia para o meu futuro percurso como farmacêutica.

Farmácia familiar e acolhedora

Como já foi referido anteriormente, a FGI possui muitos utentes habituais, que no início se mostravam um pouco resistentes ao atendimento por parte de alguém com menos experiência. Apesar de, inicialmente, boicotar um pouco a nossa aprendizagem, a verdade é que é um enorme indício de confiança no seu farmacêutico, o que demonstra a importância do papel deste valioso profissional de saúde na vida de tantos utentes. À medida que fui conhecendo melhor os utentes mais frequentes da farmácia, estes foram depositando em mim mais confiança, o que ajudou muito a adotar uma postura mais descontraída e interventiva.

O facto de me fazerem sentir mais segura permitiu que me adaptasse melhor a cada tipo de utente e aprendesse a ajustar a minha postura à maneira de ser de cada um deles, para que ambos tirássemos o maior proveito da relação estagiário-utente: eu para adquirir mais competências e eles para receberem um atendimento mais individualizado e de qualidade.

Funcionalidades do programa informático Sifarma2000[®]

Inicialmente, o Sifarma2000[®] parecia um enorme obstáculo por ser, na minha opinião, um programa pouco intuitivo e com inúmeras funcionalidades desconhecidas por nós, estudantes. No entanto, rapidamente me apercebi da grande utilidade desta aplicação. Tal como mencionado no Manual Geral do Sifarma2000[®], este “(...) *pretende servir de instrumento*

de suporte ao Farmacêutico para uma prática virada para o Utente, estimulando assim a intervenção profissional e o diálogo no atendimento, sustentados pela informação.”.

Este programa, nomeadamente a secção de informação científica, representou uma ferramenta de auxílio preciosa no meu aconselhamento de produtos e suas posologias, bem como na capacidade de dar respostas aos utentes no que concerne, por exemplo, à presença de excipientes que provocam alergias. Para além disso, permitiu-me saber mais sobre indicações, contraindicações e outras propriedades de princípios ativos por mim desconhecidos. A ficha do utente é, também, um segmento deste sistema informático que me possibilitou ser mais autónoma nos atendimentos, na medida em que nos permite consultar o histórico da medicação dos utentes e, assim, oferecer um melhor atendimento.

Com o auxílio do Sifarma2000[®], esforcei-me por implementar o serviço de aconselhamento farmacêutico na primeira dispensa, que consiste em dar a conhecer ao doente os objetivos terapêuticos e a toma correta de cada medicamento. Segundo um estudo das universidades de Nottingham e de Londres, a implementação deste serviço aumenta a adesão à terapêutica e reduz o desperdício de medicamentos e as admissões hospitalares. ²

Organização da farmácia e gestão de stocks

Algo que facilitou bastante o conhecimento dos produtos em termos de protocolos de dispensa foi a organização e disposição rigorosa que se verifica na FGI. Como em qualquer farmácia, todos os produtos expostos ou guardados nas gavetas da zona de atendimento são Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM). A principal zona de armazenamento interior é composta por três armários que se organizam por ordem alfabética: um com os medicamentos de marca, incluindo colírios, pomadas/cremes e soluções cutâneas não sujeitos a receita médica; outro com genéricos e um último subdivido em administração retal, ocular, vaginal, sistemas transdérmicos, soluções orais, pós para soluções e colutórios, quase todos sujeitos a receita médica. Uma vez que nesta zona existem, também, muitos MNSRM, inicialmente, era uma dificuldade saber de imediato se o medicamento solicitado pelo utente, sem receita, podia ser dispensado.

O que começou por ser uma dificuldade, acabou por ser facilitado pelo facto de considerar um método altamente organizativo, que me ajudou a memorizar alguns protocolos de dispensa importantes e demonstrar mais credibilidade no atendimento.

3.2 PONTOS FRACOS

Medicamentos manipulados

Se nos primórdios da profissão a ação do farmacêutico se centrava na preparação oficial de medicamentos, atualmente esta tendência tem-se perdido um pouco. Foi possível comprová-lo durante o estágio na FGI, onde não recebi nenhuma prescrição para a preparação de substâncias medicamentosas. Ainda que o laboratório tivesse excelentes condições, as oportunidades que tive que mais se assemelharam à manipulação foi reconstituir soluções extemporâneas e observar a preparação de solução antisséptica de base alcoólica (SABA), indicada pela Direção-Geral de Saúde (DGS) como a mais indicada para a higienização das mãos, aquando da pandemia provocada pelo novo coronavírus e da consequente procura de soluções desinfetantes.

Dermocosmética, Suplementos alimentares, Puericultura e Maternidade

A disseminação de produtos farmacêuticos, outrora exclusivos de FC, é cada vez mais comum noutros estabelecimentos de venda, o que leva a que o aconselhamento farmacêutico seja menos procurado, nomeadamente nestes quatro domínios.

Durante o estágio constatei que é esporádico o pedido de aconselhamento nestas áreas ou, quando cedido voluntariamente, pouco considerado. Isto acontece porque, muitas vezes, os utentes têm ideias pré-concebidas ou são excessivamente influenciados pela publicidade destes produtos e por amigos, impossibilitando a nossa atuação como agentes de saúde neste campo. As poucas abordagens que tive impediram que progredisse e que conhecesse e contactasse com mais produtos destes.

É de salientar que, apesar de a Unidade Curricular (UC) de Dermofarmácia e Cosmética nos oferecer excelentes bases científicas nesta área, nem sempre é fácil relacionar o conhecimento ao aconselhamento e senso comum.

3.3 OPORTUNIDADES

Formações

Durante o estágio, foram-me propostos vários momentos de formação aos quais aderi com imensa satisfação, pois considero que são de extrema importância para qualquer profissional, mas, principalmente para nós, estagiários, que atravessamos uma fase de consolidação e aquisição de novos conhecimentos.

As visitas dos delegados de informação médica foram, para mim, de extrema importância, pois o seu propósito era de nos apresentar novos produtos, o que permitiu que alargasse o meu leque e me sentisse mais à vontade para os aconselhar e tomar decisões. Relativamente às formações internas, aprendi um pouco mais sobre os seguintes produtos:

- Bivos[®] gotas, que é um probiótico com *Lactobacillus* indicado na diarreia, em qualquer idade. Ajuda a restaurar o equilíbrio da flora gastrointestinal e tem as vantagens de ser tomado sem água e de não conter glúten nem lactose.
- Gama da Paranix[®], que se dirige aos piolhos e lêndeas e que é composta por produtos de prevenção, tratamento e desinfestação do ambiente. A sua vantagem reside no facto de não conter inseticidas na sua composição.
- Gama da Bio-Oil[®], da qual destaco o gel para pele seca que se caracteriza pela elevada percentagem de óleo que contém, que auxilia a pele a não perder tanta humidade.

Para além destes, adquiri outros conhecimentos em outras áreas, em formações externas, das quais destaco: a da Bioativo[®], que me permitiu aprofundar conhecimentos sobre variados suplementos alimentares e a da Medi[®], que se destinou à aprendizagem de dispositivos ortopédicos, muitas vezes comercializados em FC.

Estes momentos de aprendizagem permitiram que preenchesse lacunas com as quais me deparei durante o estágio, nomeadamente no que diz respeito a suplementos alimentares.

Medicamentos de uso veterinário

A FGI possui uma gama de produtos veterinários que considero bastante completa. Também a procura por estes e a apresentação de receitas veterinárias aconteceu mais vezes do que esperava.

Considero estes factos como uma oportunidade para colocar em prática alguns dos conhecimentos que adquiri na UC Preparações de Uso Veterinário e aprender mais sobre esta temática com os farmacêuticos, uma vez que, perante algumas dificuldades, estes me ajudaram a prestar um melhor e mais completo aconselhamento.

Servir a comunidade em período de pandemia

As primeiras semanas de março foram de medo e preocupação para a população em geral, principalmente para idosos, devido à pandemia da doença do coronavírus (Covid-19). Nesta altura já se previa que pudéssemos vir a confrontar-nos com um confinamento. Assim, muitas foram as pessoas que se dirigiram às farmácias na busca de algumas respostas e

medicamentos que pudessem prevenir a doença, por medo do esgotamento de *stocks* ou por fazerem parte de um grupo de risco.

Foi um privilégio, durante algumas semanas, fazer parte do grupo de farmacêuticos que se manteve na linha da frente na prestação de cuidados de saúde, providenciando a medicação necessária a doentes crónicos e outros que necessitaram de medicamentos e de aconselhamento neste período, mas também tentando tranquilizar quem se sentiu mais amedrontado com esta situação atípica. Considero que a ida às farmácias em massa numa altura em que o medo se apoderou das pessoas foi apenas mais um sinal de confiança nos seus farmacêuticos.

3.4 AMEAÇAS

Excessiva publicidade e mercado de MNSRM fora das farmácias

Atualmente, a publicidade e divulgação de qualquer tipo de produto é feita em grande escala. O mesmo acontece com os medicamentos, nomeadamente com os MNSRM, e outros produtos de saúde.

Constatei, em várias ocasiões do estágio, que o facto de os utentes estarem cada vez mais expostos à publicidade leva a que não valorizem tanto o nosso aconselhamento e se deixem levar por anúncios comerciais, mesmo que o produto em causa não seja o adequado à sua condição. O mesmo se aplica ao fácil acesso a informação na *internet*, muitas vezes errónea, que faz com que se dirijam à farmácia com ideias infundadas e não peçam ou desconsiderem o aconselhamento prestado.

Para além disto, o Decreto-Lei nº 134/2005, de 16 de agosto veio permitir que MNSRM possam ser vendidos fora das farmácias, em locais que cumpram os requisitos legais e regulamentares e que estejam devidamente registados no INFARMED, I.P. ³ Isto representa uma enorme ameaça ao nosso estágio, mas principalmente à profissão farmacêutica, uma vez que permite uma acessibilidade a produtos de saúde que pode ser irracional e na qual o utente não dispõe do aconselhamento de um profissional especializado. Desta forma, o uso racional do medicamento fica comprometido, uma vez que a maioria das pessoas não faz uma escolha com base em evidências científicas e clínicas. ²

4. CASOS PRÁTICOS

Caso Prático 1

Uma senhora, com cerca de 70 anos, entra na farmácia visivelmente debilitada. Refere que se sente muito constipada e com dores de cabeça. Pede um medicamento para o efeito, que não contenha lactose, uma vez que é intolerante. Para além disso, pede um *spray* nasal que ajude a desentupir o nariz e umas pastilhas para as dores de garganta. Questionei se já estava a tomar alguma coisa, ao que me respondeu que sim, Ben-u-ron[®] 500mg.

Por se tratar de uma idosa, perguntei se queria um medicamento em saquetas para dissolver em água, numa tentativa de contribuir para que se mantenha hidratada. Após uma consulta da ficha da utente, sugeri a toma de Tantum grip[®] (paracetamol 600mg + cloridrato de fenilefrina 10mg) por 3 dias e a interrupção do Ben-u-ron[®] (paracetamol 500mg), uma vez que seria uma sobrecarga de paracetamol desnecessária. Desaconselhei a compra do *spray* nasal, uma vez que o Tantum grip[®] contém fenilefrina, um descongestionante nasal que reduz a pressão e inchaço das narinas, que pode ser a causa das dores de cabeça, e expliquei que o paracetamol iria atuar na dor (de cabeça e garganta) e na febre.⁴ Sugeri que fizesse uma limpeza diária das fossas nasais com água do mar isotónica estéril, que também ajuda na congestão nasal provocada por constipações e pode ser utilizada várias vezes ao dia.

Caso Prático 2

Uma senhora, com cerca de 50 anos, entra na farmácia e pede duas embalagens de Dulcolax[®] (bisacodilo 5mg). Alertei para o facto de não dever tomar laxantes por períodos prolongados e questionei a compra das duas embalagens. Respondeu que não evacuava há cerca de dois dias e que, ultimamente, acontecia-lhe frequentemente e por isso tomava este medicamento. Perguntei, então, se havia algum motivo para isso, como por exemplo beber pouca água, utilizar repetidamente laxantes, se não fazia exercício físico, se não comia frutas, legumes ou alimentos ricos em fibras, se andava mais nervosa com alguma situação e se tinha começado a tomar alguma medicação nova. Concluí que a senhora tinha começado a tomar Xanax[®] (alprazolam 1mg), de cujos efeitos secundários se destaca a obstipação.⁵

Aconselhei a interrupção do Dulcolax[®], uma vez que se trata de um laxante de contacto, passível de causar irritação intestinal e que deve ser utilizado em casos de obstipação ocasional, o que pelo que avaliamos, não seria o caso.⁶ Recomendei a toma do medicamento granulado Normacol plus[®] (bassorina + amieiro negro, casca), 1 a 2 vezes por dia, após as refeições principais. Trata-se de um laxante expensor de volume, ou seja, que aumenta o volume fecal favorecendo o peristaltismo natural. A bassorina atua na formação da massa fecal,

enquanto o amieiro negro estimula moderadamente o peristaltismo. Este é um dos mais aconselhados em casos de obstipação crónica por mimetizar o processo fisiológico de evacuação. Raramente provoca dores abdominais e diarreia. ⁷ Sugerir algumas medidas não farmacológicas que podem ajudar, tais como fazer algum exercício físico, de acordo com as capacidades da doente, comer alimentos ricos em fibra, fruta e legumes, caso não tenha nenhuma contra-indicação e, sobretudo, beber muitos líquidos para se manter hidratada durante o tratamento. Adverti, ainda, para a importância de avaliar a situação ao fim de uma ou duas semanas, pois se não melhorasse, deveria consultar o médico para um eventual ajuste da posologia do Xanax[®].

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante o estágio que realizei em FC, testemunhei diversas realidades que, garantidamente, contribuíram para que hoje me sinta mais apta ao exercício da profissão e com o sentido de responsabilidade inerente à prestação de um serviço de saúde. Sinto-me feliz por constatar a importância e o valor que o serviço prestado pelo farmacêutico representa na vida de muitos cidadãos e por ter sentido que nos é depositada confiança por parte de muitos utentes. Para além disso, foi gratificante servir a população em período de pandemia, uma vez que foi às farmácias que muitos se dirigiram primeiramente, para garantir que teriam a sua medicação crónica durante o confinamento e para pedir aconselhamento.

Esta foi uma experiência extremamente enriquecedora que, sem dúvida, me ajudou a crescer, não só como futura farmacêutica, mas como pessoa, e na qual me esforcei constantemente por desempenhar o melhor papel possível, indo de encontro aos ensinamentos e ideais que a Faculdade de Farmácia e a FGI me transmitiram.

Aprendi que conhecer princípios ativos e interações é tão importante como compreender o que os utentes sentem, o que nos querem transmitir, ouvi-los e dar-lhes a devida atenção. Também isso é um serviço de saúde que lhes devemos prestar e, muitas vezes, precioso e determinante para chegar a algumas conclusões.

Dou por terminada esta última etapa como estudante do MICF com a certeza de que aprendi muito, mas que, nesta profissão tão bonita que é ajudar o próximo, a aprendizagem nunca estará concluída.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. PHADERMROD B.; CROWDER R.M.; WILLS G.B. - **Importance-Performance Analysis based SWOT analysis**. *Int J Inf Manage*. (2019); 44:194-203.
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Recomendações da Ordem dos Farmacêuticos**. (2016).
3. DECRETO-LEI n° 134/2005, de 16 de agosto. Diário da República: Série I-A, n°156. [Consultado a 15 de maio de 2020]. Disponível em: [https://dre.pt/application /file/a/243616](https://dre.pt/application/file/a/243616)
4. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento: Tantum grip®**. (2017). [Consultado a 18 de fevereiro de 2020] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>
5. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento: Xanax®, comprimido**. (2018). [Consultado a 14 de agosto de 2020] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>
6. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento: Dulcolax® 5mg, comprimido revestido**. (2014). [Consultado a 14 de agosto de 2020] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>
7. INFARMED, I.P. - **Resumo das Características do Medicamento: Normacol Plus®, granulado**. (2014). [Consultado a 14 de agosto de 2020] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>

PARTE II

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

BLUEPHARMA, INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S.A.



LISTA DE ABREVIATURAS

API – Princípio ativo

CQ – Controlo de Qualidade

FDA – *Food and Drugs Administration*

GMP – Boas Práticas de Fabrico

HDPE – Polietileno de alta densidade

HPLC – Cromatografia Líquida de Alta *Performance*

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

QP&C – Qualidade do Produto e *Compliance*

RAM – Reação Adversa ao Medicamento

SOP – Procedimento Operativo Normalizado

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats* (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades, Ameaças)

TOC – Carbono Orgânico Total

UV-Vis – Ultravioleta-Visível

VL – Validação de Limpeza

I. INTRODUÇÃO

À semelhança do estágio relatado anteriormente, também este teve por objetivo experienciar o mundo do trabalho, desta vez no contexto da Indústria Farmacêutica. Elegei este estágio facultativo por considerar uma excelente oportunidade de conhecer uma área em constante expansão e na qual o farmacêutico tem um papel de especial importância, já que, como a Ordem dos Farmacêuticos afirma, “*A industrialização da produção de medicamentos retirou das boticas um serviço que por tradição lhe estava associado.*”. Além disso, considerei que este seria um complemento excepcional a alguns dos conhecimentos adquiridos durante o meu percurso académico no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF).

A automatização e as tecnologias altamente avançadas das quais a indústria tira partido têm permitido que o conhecimento técnico-científico dos farmacêuticos culmine na descoberta de novos e preciosos fármacos. Nas diversas áreas abrangidas pela Indústria Farmacêutica, o farmacêutico deve assegurar o cumprimento das Boas Práticas de Fabrico (GMP), de distribuição, laboratoriais e de registo, garantindo a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos e outros produtos de saúde. ¹

Entre 18 de maio e 31 de julho, fui integrada na equipa do Controlo de Qualidade (CQ) da Bluepharma[®], mais concretamente no posto da Validação de Limpeza (VL) do laboratório físico-químico, sob a orientação da Dra. Cláudia Gama.

Este relatório de estágio foi redigido sob a forma de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) e consiste numa apreciação crítica dos dois meses de aprendizagem que a Bluepharma[®] me proporcionou. Posteriormente à contextualização da empresa, são apresentados os fatores internos (Pontos Fortes e Pontos Fracos) e os fatores externos (Oportunidades e Ameaças) com os quais me confrontei durante o período de estágio. ²

2. BLUEPHARMA® - INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, S.A.

A Bluepharma® é uma empresa portuguesa do setor da Indústria Farmacêutica, sediada em Coimbra, desde 2001. A sua unidade industrial foi adquirida à multinacional alemã Bayer®³ e é bastante moderna e direcionada para a inovação, o que tem permitido a sua contribuição para o acesso a produtos de saúde de qualidade e competitivos, tanto no mercado nacional como internacional. Volvidos 19 anos, o número de colaboradores ascendeu de 58 a cerca de 700 e conta com delegações em vários países (Espanha, Angola, Moçambique e Estados Unidos da América).³ A maior parte da sua faturação consiste na exportação, sendo esta, atualmente, para mais de 40 países.³

A sua atividade não se centra apenas na comercialização de medicamentos genéricos, mas em toda a sua cadeia de valor, que começa na investigação e desenvolvimento e termina no mercado. As operações de fabrico incluem a produção de formas farmacêuticas sólidas orais, ou seja, comprimidos e cápsulas.

O departamento do CQ, onde realizei o meu estágio, é composto pelo laboratório físico-químico, o de microbiologia e o das dissoluções e é da sua responsabilidade levar a cabo vários tipos de análises: às matérias-primas, assegurando a sua identidade e pureza; ao produto semiacabado e ao produto acabado, incluindo as embalagens e folhetos informativos. Estas recorrem a métodos internos e farmacopeicos e atestam a qualidade e conformidade dos produtos, recorrendo a técnicas como Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC), Cromatografia gasosa, Carbono Orgânico Total (TOC), entre outras.³

Atualmente, a empresa conta com várias certificações ao nível da qualidade, do ambiente e da segurança e é, ainda, certificada pela mais conceituada agência do medicamento, a *Food and Drugs Administration* (FDA), que corrobora a sua credibilidade.

3. VALIDAÇÃO DE LIMPEZA

O plano de estágio proposto sugeria a minha integração na VL do CQ. Trata-se de uma função de extrema importância e responsabilidade, já que, como o próprio nome indica, lhe incumbe validar a limpeza dos equipamentos usados na produção. Depois desta verificação e do cumprimento das condições exigidas poder-se-á proceder à continuação do plano de produção. Os métodos de limpeza levados a cabo pelas empresas devem ser validados de acordo com as GMP, de forma a garantir a ausência de contaminações-cruzadas. Só assim é possível assegurar a qualidade, eficácia e integridade dos produtos obtidos.⁴

O processo da VL inicia-se pela consulta do Procedimento Operativo Normalizado (SOP) correspondente ao princípio ativo (API) produzido no equipamento a verificar, no qual

se obtêm informações cruciais sobre o procedimento a realizar: como executar a colheita e preparação das amostras; qual a técnica de análise, que é, por norma, HPLC, bem como outros importantes detalhes. A existência de SOP para este e outros procedimentos é extremamente importante e recomendada pela FDA, ⁴ porque, tal como a *International Council for Harmonisation* (ICH) afirma, estas são “(...) instruções escritas detalhadas para alcançar a uniformidade na realização de uma função.”.

Para efetuar a colheita de amostras a analisar é necessário conhecer os pontos críticos do equipamento, descritos num SOP. As amostras são colhidas nesses pontos, utilizando a técnica *swab sampling*, ou seja, com zaragatoas impregnadas num solvente em que o API em análise é solúvel e, de seguida, são devidamente tratadas para serem analisadas. ⁴ Este é considerado um método de colheita direto porque a zaragatoa é friccionada contra a superfície do equipamento, ^{4,5} percorrendo 25cm² da sua área. As colheitas são realizadas com equipamentos de proteção individual adequados ao API que estamos a analisar: se se tratar de um API potente deve vestir-se um fato *coverall*, calçar-se dois pares de luvas de nitrilo e uma máscara que confere ventilação.

De forma a rentabilizar o tempo, é preparado, antecipadamente, o equipamento de HPLC, as soluções-padrão do API para uma calibração, um branco e um branco de zaragatoa. Ao equipamento acoplam-se a(s) fase(s) móvel(éis) e as soluções de lavagem. Depois desta preparação, as amostras podem ser colocadas no equipamento para que se quantifique a concentração de API e impurezas. Como aprendido no MICF, a técnica de HPLC consiste na separação de espécies químicas presentes numa amostra, devido à interação entre as moléculas da amostra e as fases estacionária e móvel. A fase estacionária encontra-se no interior da coluna cromatográfica e é composta por partículas sólidas, que são atravessadas pela fase móvel. O equipamento possui um detetor que identifica os compostos e os traduz em cromatogramas no sistema informático.

Após o processamento da análise, obtêm-se, então, os cromatogramas que indicam os tempos de retenção das substâncias presentes nas amostras recolhidas, bem como as áreas dos picos que indicam as suas concentrações. O departamento da Qualidade do Produto e *Compliance* (QP&C) é o responsável por determinar os limites permitidos para a concentração de API e impurezas presentes nas amostras. Se estas se encontrarem acima dos limites estabelecidos, o departamento da Produção é notificado para proceder à retificação de limpeza do equipamento em questão. Caso contrário, poderá prosseguir o fabrico. Todos os resultados são devidamente documentados e arquivados.

A aplicação de procedimentos de limpeza adequados é basilar na prevenção da contaminação dos medicamentos produzidos e o trabalho da VL é imprescindível na avaliação da qualidade do que se produz. ^{4,5}

4. ANÁLISE SWOT

4.1 PONTOS FORTES

Conhecimentos adquiridos de HPLC

A técnica de HPLC é uma das mais utilizadas nas análises do CQ. Como tal, na VL colocamo-la muitas vezes em prática, o que me permitiu aprender bastante sobre a mesma.

Levar a cabo esta técnica foi uma enorme mais-valia, pois possibilitou-me adquirir mais conhecimentos teóricos e práticos na área, tais como conhecer e compreender o sistema informático utilizado e praticar o manuseamento do equipamento. Aprendi que o encadeamento da análise consiste na:

- Montagem do equipamento: conexão e purga dos canais com as fases móveis e soluções de lavagem; colocação da coluna de cromatografia; configurações do método e definição da sequência de análise;
- Preparação das soluções de branco;
- Preparação das soluções de padrão;
- Preparação das soluções de amostras;
- Análise dos resultados analíticos: processamento dos cromatogramas obtidos;
- Lavagem do equipamento: remoção da coluna cromatográfica; conexão e purga dos canais com as soluções de lavagem.

Relativamente às configurações do método, ou “*set-up* ao método”, este representa um dos passos mais importantes na preparação das condições ideais de funcionamento do equipamento. É necessário que sejam atingidos valores de pressão e de temperatura adequados, bem como garantir que não ocorrem fugas na coluna.

Um dos valores pelos quais a Bluepharma[®] se rege consiste na documentação de todas as ações realizadas aquando de uma análise, pelo que, neste caso, é extremamente importante preencher o *Logbook* correspondente ao equipamento utilizado, bem como o Diário de Coluna pertencente à coluna de cromatografia utilizada.

Tarefas laboratoriais – execução e aprimoramento de técnicas

A passagem pelo CQ proporciona o contacto com várias técnicas laboratoriais e permite que as aperfeiçoemos no decorrer do estágio. O facto de ser acompanhada de uma tutora que promoveu a minha destreza e autonomia determinou positivamente a minha aprendizagem no que diz respeito às metodologias laboratoriais com que me confrontei.

Uma vez que tive a oportunidade de estar envolvida em várias análises, pude praticar e otimizar vários procedimentos de laboratório tais como estratégias de pipetagem e de aferição de balões; preparação de soluções e medição dos seus valores de pH, utilizando medidores apropriados; medição da condutividade de amostras de água de lavagem contendo detergente, utilizando um condutímetro previamente calibrado. Aprendi, ainda, importantes técnicas de pesagem, principalmente em ambiente de contenção, no qual devem ser tidas precauções adicionais para não nos contaminarmos, nem ao ambiente circundante com um API potente.

Ter participado autonomamente, adotando as técnicas que me ensinaram, em todas estas atividades concedeu-me uma maior agilidade no dia-a-dia laboratorial.

Formações internas

As formações que a Bluepharma[®] providencia aos seus novos colaboradores são, sem dúvida, uma mais-valia para o nosso desenvolvimento como profissionais. Os temas abordados abrangem técnicas de análise, mas também questões importantes sobre o funcionamento da empresa que devem ser do conhecimento de todos os que com ela colaboram.

Destaco “HPLC para técnicos analistas: *troubleshooting*” e “Ensaio de dissolução”, como sendo as formações que me permitiram ganhar e consolidar conhecimentos teóricos e aprimorar técnicas práticas de laboratório.

Particpei, ainda, numa formação cujo tema foi “Farmacovigilância” e na qual aprendi importantes questões sobre esta ciência que visa melhorar a qualidade e segurança dos medicamentos, através da deteção e avaliação de Reações Adversas ao Medicamento (RAM). Considero que, como futura profissional de saúde, é fundamental saber como reportar uma RAM, independentemente de já estar ou não descrita na literatura. Portanto, se estivermos perante uma RAM, devemos reunir os dados do doente e do notificador, bem como as informações sobre o API e detalhes da reação. De seguida, devemos notificá-la no portal *EudraVigilance*. No âmbito deste tema, tive a possibilidade de conhecer a Blueclinical[®], uma empresa subcontratada pela Bluepharma[®], especializada em estudos de bioequivalência e de fase inicial com doentes saudáveis. Para além disso, presta serviços de consultoria em

desenvolvimento clínico de medicamentos e possui uma unidade de Farmacologia Clínica que se situa num hospital do Porto.

As restantes formações a que assisti, como por exemplo “Ambiente - gestão de resíduos”, “Segurança e saúde no trabalho”, “Melhoria contínua” e “Sistema de gestão integrado - Qualidade e GMP”, permitiram que conhecesse melhor os métodos de trabalho da Bluepharma® e que pudesse reger-me por eles durante o período de estágio.

4.2 PONTOS FRACOS

Ausência de contacto com a Investigação & Desenvolvimento

Sendo esta uma das áreas profissionais em que o farmacêutico se insere e uma das que me suscita mais curiosidade e interesse, teria sido estimulante conhecer alguns dos projetos em estudo na Bluepharma®, até porque a Ordem dos Farmacêuticos afirma que *“A formação base dos farmacêuticos fornece uma importante bagagem técnico-científica para o desenvolvimento de múltiplos projetos de investigação nas várias áreas das Ciências da Vida”*.

Ter tido esta oportunidade teria sido uma enorme vantagem, pelo ganho de conhecimentos e experiência que daí adviria e, talvez, por aumentar a probabilidade de, no futuro, ingressar nessa área.

4.3 OPORTUNIDADES

Filosofia Kaizen

A filosofia *Kaizen* é uma prática de origem japonesa que significa “melhoria contínua” e pela qual a Bluepharma® e muitas outras empresas que perspetivem crescimento se regem.⁶

O *Kaizen* diário consiste em reuniões de rotina que envolvem todos os colaboradores do departamento, incluindo estagiários, e que têm por objetivo avaliar o desempenho de cada um deles e proceder à resolução de eventuais problemas. Os benefícios assentam em aprender a trabalhar em equipa, com objetivos definidos e encarando os problemas que surgem como oportunidades de melhoria.⁶

Trabalhar sob esta ideologia permite cumprir a filosofia empresarial *lean* que se baseia numa prática a longo prazo cujos objetivos são reduzir desperdícios, trabalhar bem, mais rápido, com menos esforço, reduzir variabilidade e eliminar defeitos. A junção destas práticas contribui para minorar custos, satisfazer os clientes, trabalhar saudavelmente em equipa e fomentar a melhoria contínua.⁶

Participação em estudos de recuperação à superfície e de limpeza de lacas de revestimento

Foi-me proporcionada a excelente oportunidade de poder participar em dois estudos no âmbito da VL.

No que concerne ao estudo da recuperação à superfície, avaliamos o comportamento do valganciclovir, um API potente, em vários tipos de superfícies: aço inoxidável, polietileno de alta densidade (HDPE), alumínio *hard coat* e alumínio anodizado. O objetivo foi perceber se este API seria bem recolhido pela zaragatoa, aquando de uma colheita nas máquinas de produção para validação de limpeza. As diferentes superfícies estudadas em pequenos cupões de 25cm² mimetizam os interiores das várias máquinas utilizadas na produção do valganciclovir.

O segundo estudo em que participei consistiu na avaliação de várias opções de detergentes para a lavagem de uma nova máquina de revestimento, a Glatt GCC 250. Para tal, preparamos as lacas Opadry[®] e Eudragit[®] L que, por norma, são usadas como revestimentos de comprimidos produzidos na Bluepharma[®] e aplicamo-las em cupões de aço inoxidável, de forma a mimetizar a superfície da máquina. Por fim, quantificamos a percentagem de revestimento que permaneceu no cupão, após lavagem, de forma a selecionar a melhor opção de limpeza para a Glatt GCC 250. Ambas as análises foram realizadas por HPLC.

Passagem pelas Dissoluções

Durante uma semana foi-me dada a possibilidade de passar pelo setor das Dissoluções, o que considerei uma extraordinária oportunidade, uma vez que pude pôr em prática conhecimentos adquiridos no MICF e na formação que a Bluepharma[®] me tinha proporcionado anteriormente. No decurso desta fase, pude constatar a importância que estes ensaios representam para as formas sólidas orais, já que permitem avaliar a bioequivalência e a libertação do API *in vitro*.

Neste período, tive oportunidade de presenciar todo o processo de várias dissoluções, bem como aprender mais sobre os seus aspetos críticos, nos quais se incluem:

- **Meio de dissolução**, que deve mimetizar o trato gastrointestinal e ter em conta a solubilidade do API, determinando as *sink conditions*, tal como as propriedades da forma farmacêutica.
- **Equipamento**, que pode conter cestos (se a forma farmacêutica for cápsula) ou pás (se for comprimido).
- **Desenho do estudo**, que consiste no tipo de amostragem realizada, manual ou automática, e na recolha de informação visual durante o ensaio.

As amostras recolhidas podem ser analisadas por espectroscopia de Ultravioleta-Visível (UV-Vis) ou por HPLC.

4.4 AMEAÇAS

Desconhecimento do mundo da Indústria Farmacêutica

A realidade da Indústria Farmacêutica é desconhecida pela maioria dos alunos. Não só por ser de difícil acesso em termos de estágios de verão, mas também por não ser um tema muito abordado no MICF. Este facto condiciona muito a nossa escolha de departamentos e dificulta, um pouco, a adaptação ao estágio, já que os primeiros tempos consistem em muitas aprendizagens de raiz. Os primeiros dias de estágio acabam por ser um pouco confusos e desperdiçados por não estarmos elucidados sobre o que representa a nossa função.

Saliento, novamente, a importância de algumas das formações concedidas pela Bluepharma® nesta questão e da influência positiva que é ter uma tutora que apele à nossa autonomia e espírito crítico, como foi o meu caso.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A oportunidade de ter realizado um estágio na Bluepharma® representou, para mim, um período importantíssimo de aprendizagem e consolidação de conhecimentos. Permitiu que conhecesse a realidade da Indústria Farmacêutica, com a qual ainda não tinha tido oportunidade de contactar, confrontando-me com a componente prática dos conhecimentos adquiridos no MICF.

Passar por esta experiência possibilitou-me testemunhar a importância que o CQ representa na produção de medicamentos, uma vez que a libertação de lotes depende das suas análises, bem como perceber a importância do trabalho de equipa na resolução de problemas. Como é perceptível pela análise SWOT, os Pontos Fortes e Oportunidades prevalecem sob os Pontos Fracos e Ameaças, pelo que considero que este período de aprendizagem foi fulcral na minha formação como futura farmacêutica. Termino o estágio com a certeza de ter aprendido mais do que idealizava e de sair muito mais preparada para o mercado de trabalho, em termos pessoais e profissionais.

Tudo o que aprendi e os processos em que intervim tenho a agradecer à incansável equipa do CQ, que me ensinou um pouco de todas as análises que por lá passam, mas em particular à única interveniente da VL que, apesar do imenso trabalho, organizou o seu tempo de forma a que eu pudesse aprender e participar em todas as tarefas.

Concluo enfatizando a importância do farmacêutico na área da Indústria Farmacêutica, como agente de saúde pública, não apenas no CQ, mas em todos os departamentos com os quais tive a oportunidade de contactar, como a Produção e o QP&C.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**. (1998); 1-9.
2. PHADERMROD B.; CROWDER R.M.; WILLS G.B. - **Importance-Performance Analysis based SWOT analysis**. *Int J Inf Manage*. (2019); 44:194-203.
3. BLUEPHARMA - **With eyes set on the future**. (2017). [Consultado a 4 de julho de 2020]. Disponível em: https://www.bluepharma.pt/files/dablph_2017.pdf
4. MANU C.; VISHAL G.N. - **Review on cleaning validation in pharmaceutical industry**. *Int J PharmTech Res*. (2016); 9(3):415-421.
5. YANG P.; BURSON K.; FEDER D.; MACDONALD F. - **Method Development of a Residual Active Pharmaceutical Ingredient**. *Pharm Technol*. (2005); 84-94.
6. KAIZEN INSTITUTE - **What is Kaizen?** [Consultado a 9 de julho de 2020]. Disponível em: www.kaizen.com/what-is-kaizen.html

PARTE III

MONOGRAFIA

TERAPÊUTICAS BIOLÓGICAS NA DOENÇA DE *CROHN* E PAPEL
DO FARMACÊUTICO

LISTA DE ABREVIATURAS

5-ASA – 5-aminossalicilatos

6-MP – 6-mercaptopurina

ADA – Adalimumab

AMP – Peptídeos antimicrobianos

AZA – Azatioprina

CDAI – Índice da Atividade da Doença

CDR – Regiões determinantes complementares

CP – Células *Paneth*

CPF – Calprotectina fecal

CRP – Proteína C-reativa

CTZ – Certolizumab pegol

DC – Doença de *Crohn*

DGS – Direção-Geral de Saúde

DII – Doenças Inflamatórias Intestinais

ECCO – *European Crohn's and Colitis Organisation*

Fab – *Fragment antigen binding*

Fc – *Fragment cristallizable*

FDA – *Food and Drug Administration*

HACA – *Human Anti-Chimeric Antibody*

HAHA – *Human Anti-Humanized Antibody*

HGPRT – Enzima hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase

ICAM-I – Moléculas-I de adesão intercelulares

IFN – Interferão

IFX – Infliximab

IgG – Imunoglobulina G

IL – Interleucina

JAK – *Janus* cinases

JAKi – Inibidores das *Janus* cinases

JAK-STAT – *Janus-associated kinase-signal transducers and activators of transcription*

LFA-I – *Lymphocyte Function Associated Antigen-I*

mAbs – Anticorpos monoclonais

MAdCAM-I – Moléculas-I adressinas de adesão celular da mucosa

MTX – Metrotrexato

NOD2 – Domínio de Oligomerização de ligação a Nucleotídeos contendo proteína 2

NSAIDs – Anti-inflamatórios não-esteroides

NTZ – Natalizumab

PAMP – Padrões Moleculares associados a patógenos

PML – Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva

PRR – Recetores de Reconhecimento de Padrões

SIP – Moduladores dos recetores esfingosina-1-fosfato

SNC – Sistema Nervoso Central

SONIC – *Study Of Biologic and Immunomodulator Naive Patients In Crohn's Disease*

sTNFR – Recetor solúvel de TNF- α

sTNF- α – TNF- α solúvel

Th – Células T *helper*

tmTNF- α – Proteína transmembranar TNF- α

TNF – Fator de Necrose Tumoral

TNFR1 – Recetor do TNF- α do tipo 1

TNFR2 – Recetor do TNF- α do tipo 2

Tregs – Células T reguladoras

UPR – Resposta a proteínas não dobradas

UTC – Ustecinumab

VCAM-I – Moléculas-I adressinas de adesão celular vasculares

VDZ – Vedolizumab

RESUMO

A Doença de *Crohn* evidencia-se como uma patologia extremamente complexa. Manifesta-se, sobretudo, no sistema gastrointestinal sob a forma de inflamação, mas, em alguns casos, difunde-se noutros locais do organismo. Atualmente, já se conhecem vários mecanismos patológicos capazes de desencadear a cronicidade da doença, porém muitos permanecem desconhecidos e outros já estão a ser alvo de estudos. Fatores ambientais, genéticos e imunológicos concorrem para a sua génese. Assim, classifica-se esta patologia como crónica, idiopática e multifatorial.

Os doentes devem ser alertados para a existência de fatores de risco que contribuem para o agravamento da sua situação e, nessa área, o farmacêutico representa um papel de extrema importância por ser, muitas vezes, o primeiro profissional de saúde a que os doentes se dirigem.

O objetivo da terapêutica convencional consiste na indução da remissão da doença e na sua manutenção, ainda que nem todos os fármacos disponíveis permitam atingir essas finalidades. A terapêutica instituída depende de vários fatores e difere se estivermos perante uma doença leve ou severa. O farmacêutico deve salientar a importância de manter uma dieta adequada às exigências e de fazer suplementação para suprir as carências que a toma de alguns destes medicamentos podem provocar.

As terapêuticas mais avançadas que estão, atualmente, instauradas consistem nos medicamentos biológicos, mais concretamente nos anticorpos monoclonais. O seu uso resultou, indubitavelmente, em melhores respostas terapêuticas e numa menor necessidade de cirurgia. A sua maior vantagem reside no facto de os seus mecanismos serem direcionados a várias vias patológicas, o que permite que sejam uma opção para um maior número de doentes. Por esta razão e outras, neste momento, os fármacos biológicos constituem a classe preferida ao tratamento da doença moderada a severa.

Numa doença de gestão tão exigente como esta, as perspetivas futuras representam, sempre, uma enorme esperança de chegar ao maior número de doentes possível, o que, neste caso, se torna mais difícil pela enorme variedade de fenótipos que existe. A natureza imprevisível e progressiva desta doença tem motivado o estudo mais aprofundado da sua fisiopatologia, o que tem permitido chegar, também, a moléculas promissoras para os alvos terapêuticos encontrados.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de *Crohn*; Anticorpo monoclonal; Inflamação; Cronicidade; Farmacêutico.

ABSTRACT

Crohn's disease is an extremely complex pathology. It manifests itself mainly in the gastrointestinal system in the form of inflammation, but, in some cases, it spreads elsewhere in the body. Currently, several pathological mechanisms are known to trigger the chronicity of the disease, however many of them remain unknown and others are already being studied. Environmental, genetic and immunological factors contribute to its genesis. Therefore, this pathology is classified as chronic, idiopathic and multifactorial.

Patients should be alerted to the risk factors that contribute to the worsening of their situation and, in this area, the pharmacist plays an extremely important role as he is often the first health professional to whom patients resort to.

The aim of conventional therapy is to induce remission of the disease and to maintain it, although not all available drugs can achieve these purposes. The chosen therapy depends on several factors and differs if we are facing a mild or severe disease. The pharmacist must emphasize the importance of maintaining a diet that is adequate to the requirements and supplementing to supply the deficiencies that some of these medications can cause.

The most advanced therapies that are available consist of biological drugs, more specifically monoclonal antibodies. Its use has, undoubtedly, resulted in better therapeutic responses and less need for surgery. Its greatest advantage is based on the fact that its mechanisms are directed to various pathological pathways, so they are an option for a greater number of patients. For this reason, biological drugs are, currently, the preferred class for the treatment of moderate to severe disease.

In a disease whose management is as demanding as this, future perspectives represent an enormous hope of reaching the largest number of patients, which, in this case, it becomes more complicated by the enormous variety of phenotypes that exist. The unpredictable and progressive nature of this disease has motivated the further study of its pathophysiology, which has also allowed it to reach promising molecules to the therapeutic targets found.

KEYWORDS: Crohn's disease; Monoclonal antibody; Inflammation; Chronicity; Pharmacist.

I. INTRODUÇÃO

Em 1932, o médico especialista Burril Bernard Crohn publicou um ilustre trabalho, cujo tema se centrava nas doenças inflamatórias intestinais (DII) e no qual surgiram as primeiras abordagens à patologia aqui retratada. Devido à sua exímia descoberta, o cientista decidiu conceder o seu nome à mesma, doença de *Crohn* (DC).¹

Há poucos anos atrás, esta parecia ser uma doença pouco frequente e desconhecida pela sociedade em geral, mas a verdade é que a sua incidência tem aumentado muito nas últimas décadas, principalmente na Europa Ocidental e América do Norte, o que leva a crer que possa haver alguma relação com a industrialização que se tem verificado nestas regiões.^{2,3} Apurou-se que a prevalência é de 100 a 300 pessoas a cada 100000³ e que se desenvolve mais frequentemente em idades jovens (entre os 10 e os 30 anos).⁴

Apesar de serem já conhecidos alguns mecanismos que contribuem, largamente, para a fisiopatologia da DC, ou seja, para a inflamação crónica intestinal, esta continua em permanente investigação por ser de carácter tão complexo. Estima-se que cerca de 15% das pessoas afetadas tenha um familiar com a mesma doença, o que demonstra uma forte componente genética.³

A existência do Índice da Atividade da Doença (CAI) permite a sua subdivisão em leve, moderada e severa, de acordo com os sintomas apresentados² e, ainda que não seja muito utilizado na prática clínica,^{4,5} em Portugal a Direção-Geral de Saúde (DGS) recomenda a sua utilização para uma melhor estratificação dos doentes.⁶ Também é importante determinar a distribuição anatómica que pode ser ileal, colónica ou ileocolónica. Ambos os fatores são fundamentais para uma implementação mais correta e individualizada da terapêutica.^{2,4} A par com estes fatores, o diagnóstico precoce contribui bastante para uma melhor gestão da doença.⁵

O tratamento baseia-se, convencionalmente, em medicação anti-inflamatória e imunomoduladora, que visa aliviar os sintomas, prolongar a remissão da doença, evitar intervenções cirúrgicas e melhorar a qualidade de vida do utente.¹ São várias as classes de medicamentos utilizadas no tratamento da DC: 5-aminossalicilatos, corticosteroides, antibióticos, imunomoduladores e, evidentemente, os agentes biológicos.² Em situações mais peculiares, estes doentes podem ter de ser sujeitos a cirurgia, caso nenhuma das opções terapêuticas indicadas surta o efeito pretendido.¹ No entanto, o tratamento deve, também, passar pela implementação de medidas não farmacológicas. Destacam-se a dieta adequada, cessação tabágica, controlo do stress e prática de exercício físico diário moderado.⁷

A fisiopatologia da DC é tão complexa que os tratamentos mais adequados podem variar muito de doente para doente, pelo que, ainda hoje, são muitos os esforços da indústria farmacêutica no desenvolvimento de medicamentos efetivos e seguros.⁸ Nesta procura incessante por novas terapias, têm sido vários os novos fármacos que têm surgido: uns que já estão disponíveis e outros que continuam a ser alvo de estudos.²

É imprescindível dissociar o farmacêutico, comunitário ou hospitalar, deste tema cada vez mais atual, pois são diversas as formas de atuação e intervenções que este pode ter perante estes doentes. Segundo o INFARMED, “o farmacêutico como agente da saúde desenvolve atividades que contribuem para a salvaguarda da Saúde Pública da comunidade no âmbito da promoção da saúde, informação e uso racional do medicamento”. Por esta razão, os farmacêuticos são, frequentemente, o primeiro profissional a que os doentes recorrem quando surgem os primeiros sintomas. Uma vez que isto acontece, é muito importante que conheçamos a fisiopatologia, sintomatologia e terapêutica características desta doença para que possamos proceder a uma correta informação e reencaminhamento dos doentes para um especialista, tal como esclarecer as suas dúvidas e garantir a adesão à terapêutica, prestando-lhes o serviço de saúde que merecem e fazendo com que depositem confiança nesta profissão de proximidade.

2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E ETIOLOGIA

A DC consiste numa DII que pode afetar vários órgãos do sistema gastrointestinal e originar diversas manifestações extraintestinais. A inflamação manifesta-se de forma transmural nos intestinos, particularmente na zona ileocecal do intestino delgado distal, mas pode também estender-se à região perianal ou atingir qualquer outro local do sistema, desde a boca ao ânus, de forma descontínua.^{4,5,9,10,11} Na eventualidade de a inflamação se encontrar confinada ao cólon, poderá ser difícil distinguir DC de Colite Ulcerosa (também uma DII).² A inflamação resulta da reação de um tecido a uma agressão patogénica. Caracteriza-se pela produção de mediadores inflamatórios e pelo afluxo de leucócitos e outras moléculas do sistema imunitário para o foco inflamatório, desencadeando mecanismos reacionais característicos.¹

As manifestações iniciais mais características são a nível intestinal e consistem na formação de úlceras, estreitamento do lúmen (estenose), espessamento da parede intestinal, granulomas, fístulas e abscessos na mucosa.¹ Os sintomas podem ser diversos e determinam fortemente a qualidade de vida destes doentes. Diarreia, dor abdominal, cólicas, fadiga, perda de peso, febre, sangue nas fezes e anemia são os mais comuns.^{2,3}

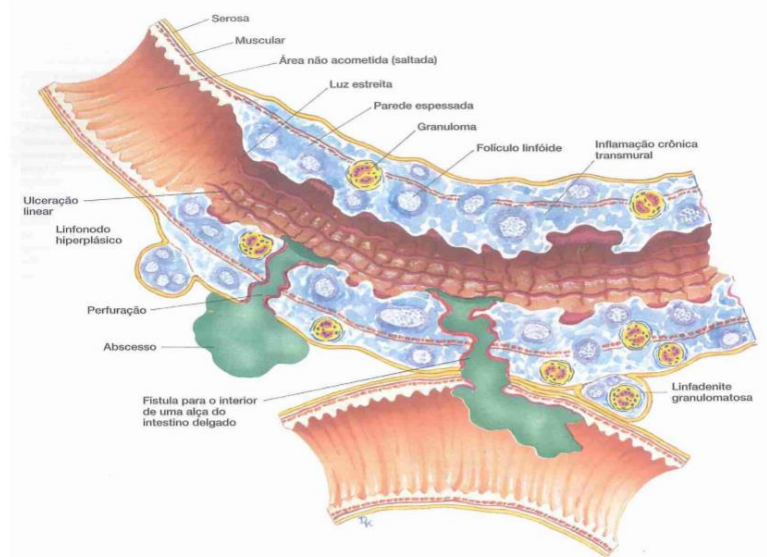


FIGURA I. Representação esquemática de algumas características clínicas da DC no intestino delgado. (Adaptado de RUBIN e PALAZZA, 2006).¹

Por outro lado, as manifestações extraintestinais traduzem-se, normalmente, em complicações oculares, cutâneas, hepatobiliares, renais e/ou artrite.¹ Para descrever os vários fenótipos da doença, existe a *Montreal classification* que tem em conta a idade do diagnóstico, a localização e o comportamento da patologia,⁵ auxiliando na escolha da terapêutica mais adequada a cada doente.⁴

Em suma, trata-se de uma enfermidade crónica, idiopática e multifatorial, marcada por influências genéticas, imunológicas e ambientais,^{2,9,10} que se caracteriza por períodos de remissão e recidiva⁴ e com tal impacto na qualidade de vida dos doentes que é capaz de lhes provocar estados de ansiedade e depressão.¹²

3. FISIOPATOLOGIA

São inúmeros os estudos realizados nesta área, no entanto pouco conclusivos. Uma combinação de fatores genéticos, imunológicos e ambientais pode estar na génese da DC, uma vez que todos podem contribuir para uma má função da barreira epitelial e para a ativação desajustada do sistema imunitário inato e adaptativo.^{3,8,10,13} As células epiteliais intestinais funcionam como barreira à entrada de patógenos na circulação, pelo que, se estiver comprometida, a sua permeabilidade aumenta, permitindo a entrada de bactérias e outros antígenos na circulação.¹⁰

Uma resposta imunológica exacerbada pode levar ao desenvolvimento de lesões tecidulares de carácter autoimune.¹ Assim, as respostas imunes desreguladas da mucosa são as responsáveis pela ativação descontrolada de células T e B, que levam à produção de

mediadores anti-inflamatórios e de anticorpos, respetivamente, que causam inflamação intestinal crónica. ¹³ Sendo que numa situação normal há uma complexa e importante relação entre a microbiota e a mucosa intestinais, deduz-se que a perturbação deste equilíbrio contribua para a DC. ⁹

3.1 IMUNIDADE INATA OU NATURAL

As células do sistema imunitário inato são responsáveis por causar inflamação ao induzirem a produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como o Fator de Necrose Tumoral (TNF) e interleucinas (IL), ^{10,13} que amplificam o estado de inflamação crónica, favorecem a transcrição de outras citocinas e ativam a fagocitose por macrófagos. ¹⁰

3.1.1 POLIMORFISMOS NO GENE NOD2

As células do sistema imune inato, como monócitos e macrófagos, dispõem de recetores de reconhecimento de padrões (PRR), tais como os Domínios de Oligomerização de ligação a Nucleotídeos contendo proteína 2 (NOD2) citoplasmáticos, que reconhecem padrões moleculares associados a patógenos (PAMP) e induzem respostas imunes inatas e morte bacteriana. ^{10,13} É através da ativação de vias pró-inflamatórias que estas células regulam a inflamação e a apoptose. ^{1,11}

Se o gene NOD2, que codifica estas proteínas, estiver mutado, estas vias não são ativadas, o que resulta na deficiência das funções antimicrobianas e, conseqüentemente, na persistência de bactérias intracelulares. ⁹ A expressão dos PRR é altamente regulada para que a microbiota do lúmen intestinal se mantenha normal e para que não sejam induzidas respostas imunes inapropriadas e prejudiciais. ^{10,13} O mecanismo que provoca as mutações deste gene ainda não é claro, mas verificou-se que estas contribuem para a deterioração da função barreira da mucosa intestinal e, conseqüentemente, da resposta imunológica. ¹ Isto representa um fator de risco para o desenvolvimento da DC, pelo que o gene NOD2 representa um potencial alvo terapêutico no futuro. ¹³

3.1.2 POLIMORFISMOS NOS GENES DE AUTOFAGIA

A autofagia é uma via de degradação lisossômica essencial à sobrevivência e homeostase celular e que protege o nosso organismo de condições patológicas, de entre as quais a inflamação. ⁹ A proteção que nos confere deve-se à sua capacidade de impedir ou limitar o crescimento de patógenos bacterianos dentro das células. ^{10,14} Se ocorrer um

polimorfismo no gene de autofagia, codificando a proteína ATG16L1 com o aminoácido alanina em vez de treonina na posição 300, a autofagia será disfuncional.^{11,14} Um processo autofágico comprometido provoca a disfunção das células *Paneth* (CP), que são enterócitos, e cujas funções são proteger a mucosa intestinal, nomeadamente as células intestinais estaminais,¹⁵ e produzir peptídeos antimicrobianos (AMP), tais como as α -defensinas.^{9,10}

A deficiente resposta da autofagia e, conseqüentemente, das CP, leva a uma resposta imunológica inadequada,¹⁴ uma vez que não ocorre produção das α -defensinas. Uma disfunção nesta via suscitibiliza o nosso organismo a infeções persistentes, o que poderá levar ao desenvolvimento da DC.^{9,14,16}

3.1.3 STRESS DO RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO E RESPOSTA A PROTEÍNAS NÃO DOBRADAS (UPR)

A acumulação de proteínas não dobradas é um dos vários fatores que provoca *stress* no retículo endoplasmático das células epiteliais intestinais, representando um fator de inflamação do intestino.^{9,10} Ainda assim, as células conseguem adaptar-se a esta condição através da ativação da UPR, que é extremamente importante para induzir a produção de AMP pelas CP. No entanto, esta resposta falha em muitas doenças crónicas, nomeadamente na DC, resultando em inflamação intestinal.¹⁰ Isto pode dever-se a causas genéticas (deleção do fator de transcrição da UPR) ou ambientais, que permanecem pouco esclarecidas.⁹

A autofagia também está relacionada, na medida em que é induzida para combater o *stress* do retículo endoplasmático, mas, se for defeituosa, também não será capaz de o ultrapassar.⁹

3.2 IMUNIDADE ADAPTATIVA OU ADQUIRIDA

A imunidade adaptativa é a responsável pela progressão da inflamação crónica. Esta faz com que haja uma acumulação de linfócitos na mucosa intestinal, o que constitui uma marca histológica das DII.¹³

As células T CD4+ *naïve* diferenciam-se em células T *helper* (Th), que têm um papel importante na cronicidade desta doença, principalmente as Th1 e as Th17. As células Th1 são responsáveis pela secreção de interferão (IFN)- γ , TNF- α e da IL-2 e causam lesões, como os granulomas.¹ As Th17 encontram-se, igualmente, em elevado número na mucosa intestinal dos doentes de *Crohn*, bem como a respetiva citocina pró-inflamatória (IL-17A) e outras que exacerbam a inflamação. Eventuais polimorfismos nos genes relacionados com as células Th17 poderão vir a constituir alvos terapêuticos.¹³

Outros estudos há que demonstram os elevados níveis de IL-23 na DC. Esta citocina, da família das IL-12, produzida, essencialmente, por células mononucleares da lâmina própria intestinal, é considerada a reguladora principal dos níveis de TNF- α , IL-6, IFN- γ e IL-17, bem como da via Th17, no intestino.^{1,17} Esta sinalização é, então, mediada pela ligação das IL-23 aos seus recetores nas células Th17, o que desencadeia a via de sinalização *Janus-associated kinase/Signal transducers and activators of transcription* (JAK/STAT), que, por sua vez, regula a transcrição de vários genes envolvidos na patogénese da inflamação e que está a ser estudada como potencial alvo terapêutico. As cascatas inflamatórias induzidas pela IL-23 foram detetadas noutras doenças autoimunes, como a psoríase e a espondilite anquilosante.^{10,18,19}

As IL-12, tal como as IL-23, são segregadas por células ativadas por antígenos, por exemplo os macrófagos e as células dendríticas, que são células mononucleares da lâmina própria intestinal e estimulam a diferenciação das células T CD4+ em células Th1. Depreende-se, então, que a regulação anómala destas citocinas esteja, igualmente, associada a doenças mediadas pelo sistema imunitário, de entre as quais a DC.²⁰

No que concerne à expressão do TNF- α , que é uma citocina pró-inflamatória, este induz a expressão de fatores de adesão como as moléculas-I adressinas de adesão celular da mucosa (MAdCAM-I) e vasculares (VCAM-I) nas células endoteliais. Estas moléculas aderem às integrinas que os linfócitos exibem à sua superfície. Este tráfego de leucócitos e as integrinas $\alpha 4\beta 1$ e $\alpha 4\beta 7$, que proporcionam a inflamação crónica, são alvos terapêuticos de alguns medicamentos biológicos. Para além disto, o TNF- α é, ainda, responsável pela ativação dos macrófagos, que promovem a libertação de outros mediadores pró-inflamatórios, como o IFN- γ .¹

As células T reguladoras (Tregs) são células T CD4+ que mantêm a homeostase intestinal, prevenindo, assim, doenças autoimunes, como a DC. Os seus efeitos imunossupressores são conseguidos através da secreção de citocinas anti-inflamatórias. As interações $\alpha 4\beta 7$ -MAdCAM-I medeiam o mecanismo de produção e proliferação destas células para o intestino.²¹ Anomalias nestas células também contribuem para a patogénese da DC.¹³

Assim, é muito importante a manutenção do equilíbrio entre as células Th17 e as Tregs em ambiente intestinal, como forma de prevenir a ocorrência de respostas imunes disfuncionais.¹³

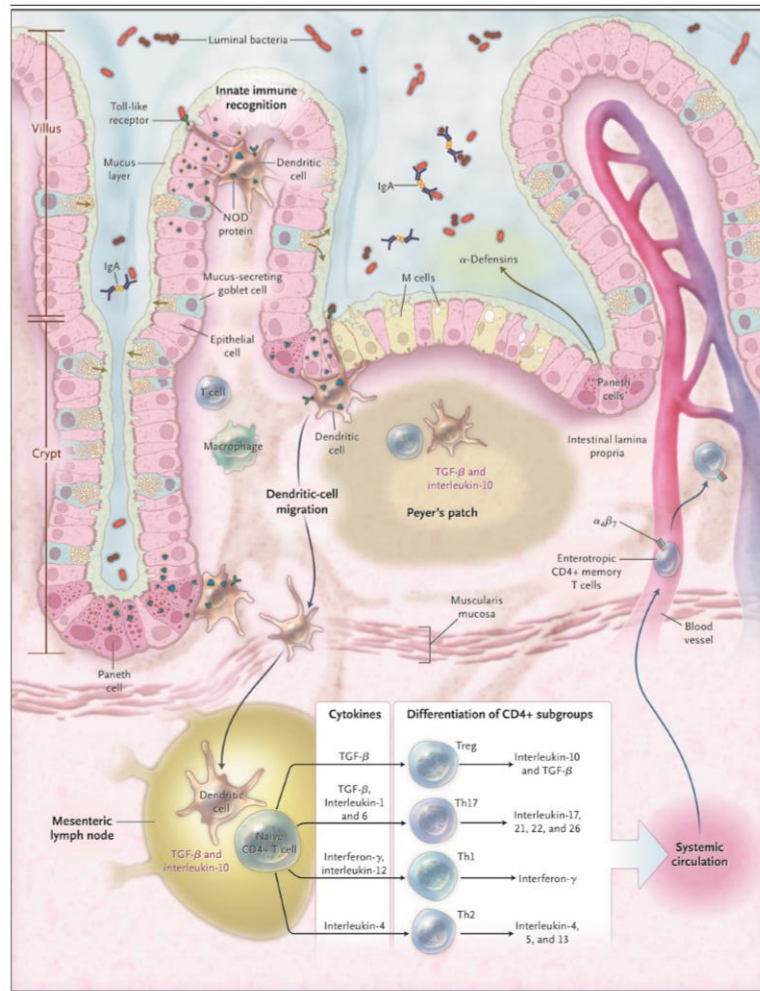


FIGURA 2. O sistema imunitário intestinal. (Adaptado de ABRAHAM e CHO, 2009) ¹⁰

4. FATORES DE RISCO E MODIFICADORES DA DOENÇA

São vários os fatores que podem perturbar ou atenuar a DC, dos quais se destacam: (1) O uso de **anti-inflamatórios não-esteroides (NSAIDs)**. Estes podem exacerbar a atividade da doença, provocando danos na mucosa relacionados com uma maior permeabilidade e, por conseguinte, com uma maior exposição a toxinas. A toma de NSAIDs deve ser evitada devido ao risco de hemorragia. ^{2,4}

(2) O **tabagismo**, que agrava a atividade da doença e aumenta a recorrência de crises, ^{2,4} bem como o risco de necessidade de cirurgia e de hospitalização, porque aumenta o risco de desenvolvimento de estenose e fístulas e aumenta o influxo de neutrófilos para a mucosa intestinal. ¹ Os doentes que param de fumar reduzem o número de crises e a necessidade de determinadas terapêuticas. As consequências positivas da cessação tabágica são a maior evidência do seu efeito deletério. ^{1,2}

(3) **Stress, ansiedade e depressão**, que são fatores com grande influência na qualidade de vida destes doentes, uma vez que, frequentemente, os associam ao aparecimento de sintomas, ainda que nem sempre estejam associados ao aumento da inflamação. ²

(4) O uso de **contracetivos orais**, uma vez que o estrogénio age como um potenciador imunológico podendo contribuir para o aumento da produção de TNF pelos macrófagos. Um estudo demonstrou a reversibilidade dos efeitos após a descontinuação da pílula. ¹

(5) Os **antibióticos** que, contrariamente aos fatores anteriores, não são sujeitos a tantas restrições nestes doentes, pois podem atuar como auxiliares na prevenção de crises decorrentes da disbiose intestinal. ²

O farmacêutico tem um papel fundamental nesta área, pois deve alertar os seus doentes para estes fatores: o perigo de tomar NSAIDS com esta condição; persuadir à cessação tabágica, recorrendo a ajuda especializada para tal e recomendar controlo de *stress* ou de ajuda para o conseguir. ¹²

5. DIAGNÓSTICO E GESTÃO DA DOENÇA

Não existe nenhum exame que, *per si*, diagnostique inequivocamente a DC, pelo que o diagnóstico se baseia numa procura de achados endoscópicos e histológicos. A sequência de testes e exames a realizar depende dos dados clínicos que se vão encontrando.

Quando se suspeita de DC, deve procurar-se sinais de inflamação aguda, o que é conseguido através de **análises laboratoriais** que permitem a pesquisa dos marcadores de inflamação, como a proteína C-reativa (CRP) e a calprotectina fecal (CPF). A CRP é um marcador de fase aguda, segregado pelo fígado para a circulação, em resposta aos mediadores inflamatórios. Esta pode estar normalizada em doentes menos graves ou estar elevada por causas não relacionadas à DC, o que, por vezes, limita o seu uso como diagnóstico. A CPF é útil na diferenciação de uma DII da síndrome do intestino irritável.

Os **processos endoscópicos com biópsia** permitem avaliar a existência e extensão de lesões na mucosa, das quais se destacam granulomas, fístulas e estenose. A **colonoscopia** é um dos mais utilizados neste diagnóstico e permite avaliar o risco de cancro colorretal, fazer um prognóstico e uma decisão terapêutica com base nos dados clínicos recolhidos. A **endoscopia digestiva alta** é importante para encontrar e avaliar eventuais lesões no trato digestivo alto, muitas vezes subestimadas pela sua baixa prevalência. A **cápsula endoscópica** também é uma ferramenta útil: ingerida pelo doente e equipada com uma microcâmara, permite visualizar toda a extensão do intestino delgado, sendo eliminada dentro de um ou dois dias pelo reto.

A **imagiologia** tem sensibilidade de 90% na deteção de lesões associadas à DC, pelo que é, também, uma excelente ferramenta para o seu diagnóstico. ^{1,2}

6. TERAPÊUTICA CONVENCIONAL

O tratamento convencional da DC tem dois objetivos: o controlo da inflamação (terapêutica de indução da remissão) e, posteriormente, manter esse controlo por mais tempo e, conseqüentemente, o dos sintomas (terapêutica de manutenção). ² A escolha da terapêutica mais adequada a cada doente tem em conta o fenótipo da doença: fatores de risco, a localização, a atividade e severidade da doença, o risco de progressão e as suas formas de manifestação, que são fatores abordados pela *Montreal classification*. ^{2,5} Mais concretamente, é tido em conta se se trata de uma DC endoluminal, se apresenta manifestações perianais (fístulas) ou se é uma situação de DC pós-operatória. ⁵

Apesar de haver diversos medicamentos disponíveis, vários ensaios clínicos demonstraram a sua falha numa percentagem significativa de doentes. ² Desta feita, é necessário elucidar os doentes da importância da terapêutica não farmacológica que incide, sobretudo, na educação dos hábitos alimentares e dos estilos de vida, ^{1,10} de forma a contribuírem, também, para o seu bem-estar.

6.1 DOENÇA LEVE A MODERADA

De acordo com o CDAI, os doentes que apresentam este estado de doença podem ter diarreia, dor abdominal e aumento da CRP sérica. Como já foi mencionado, a CRP é produzida pelo fígado na fase aguda da inflamação. No entanto, este é um marcador pouco útil na doença leve, pois pode apresentar níveis normais. ² Em termos de valores, este nível da doença situa-se entre os 150 e 220 pontos do CDAI e afeta, sobretudo, o íleo e o cólon. ²²

6.1.1 5-AMINOSSALICILATOS (5-ASA)

Deste grupo de medicamentos, destaca-se a **messalazina**, que demonstra ser efetiva, apenas, na redução da atividade da doença, ^{2,4,5,22} atuando como anti-inflamatório tópico no lúmen intestinal. ² Ou seja, não tem eficácia na indução da remissão da doença. ⁴ Para modificar e melhorar a sua libertação, a messalazina pode estar revestida pelas seguintes moléculas: ¹

- Eudragil S (Asacol[®]) que faz com que se liberte, apenas, a pH superior a 7, ou seja, só na porção terminal do íleo.
- Eudragil L (Salofalk[®]) que faz com que se liberte, apenas, a pH superior a 6, logo, no íleo e no cólon.

- Microgrânulos de etilcelulose (Pentasa[®]) que faz com que se liberte desde o estômago até ao cólon.

Outro exemplo é a **sulfassalazina** (Salazopirina EN[®]) que é um conjugado da messalazina com sulfapiridina. É absorvida no intestino delgado e transportada até ao cólon (pela sulfapiridina), onde exerce o seu efeito anti-inflamatório.^{2,23} Os seus mecanismos de ação são muito semelhantes aos NSAIDs, ou seja, inibem as enzimas cicloxigenases 1 e 2, inibindo a síntese de prostaglandinas inflamatórias.¹

Apesar de não demonstrarem efeito na manutenção da remissão da doença, os 5-ASA continuam a ser muito prescritos,² ainda que, de acordo com a *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO), a sua utilização não seja recomendada.^{5,22} No entanto, alguns gastroenterologistas sugerem a sua utilização como uma opção para doentes que rejeitem outras linhas de prescrição.⁵

O farmacêutico comunitário deve assumir a responsabilidade de alertar o doente para os efeitos secundários mais frequentes, como a dor epigástrica e náuseas.^{1,23}

6.1.2 CORTICOSTEROIDES ORAIS

A **budesonida** é o principal anti-inflamatório e imunossupressor deste grupo a ser utilizado na DC que afeta o íleo, o cólon ascendente ou ambos.^{2,4,5,22,24} Existe em duas formulações farmacêuticas:¹

- Budesonida 9mg (Budenofalk OD[®]), que se encontra revestida por uma matriz de etilcelulose pH-dependente que permite a sua libertação modificada.^{2,24} Assim, dissolve-se a pH superior a 5,5 e a sua absorção só ocorre na região ileocecal.²⁴
- Budesonida 3mg (Entocort[®]), que consiste numa formulação de libertação controlada no íleo, utilizando uma cápsula de gelatina contendo no seu interior microgrânulos de ácidos estáveis.²⁴

Pensa-se que o seu mecanismo de ação se baseie, principalmente, num efeito fortemente anti-inflamatório no intestino.²⁵ Também demonstra ação imunossupressora, que é marcada pela restrição da proliferação das células Th e pela diminuição da transcrição de genes de citocinas, como TNF- α , INF γ , IL-10, e outras.¹

A budesonida demonstra grande efetividade na indução da remissão da doença e no controlo dos sintomas (crises agudas).^{2,4,5,24} No entanto, não é eficaz na manutenção dessa remissão.⁴ A sua utilização não deve ser prolongada porque tem imensos efeitos adversos associados,^{4,5} mas a sua suspensão requer um correto desmame.¹ Os efeitos secundários

podem incluir imunossupressão, diminuição da tolerância à glicose, má cicatrização de feridas e osteoporose. ⁴ Todavia, por se tratar de uma formulação oral e, por isso, sujeita ao efeito de primeira passagem, a sua biodisponibilidade sistêmica é reduzida, minimizando a exposição aos seus efeitos. ^{24,25}

Os doentes podem responder positivamente aos corticosteroides, podem tornar-se dependentes ou não responder. ^{1,2}

O farmacêutico comunitário tem um papel fundamental na dispensa destes medicamentos que se baseia em informar, consciente e responsavelmente, sobre o perigo de suspender abruptamente esta terapêutica, sem fazer o correto desmame. ¹

6.1.3 ANTIBIÓTICOS

Tendo em conta a disbiose da mucosa intestinal referida como uma das causas da DC, os antibióticos são usados para, teoricamente, controlarem a microbiota e prevenirem infeções daí decorrentes. ^{2,4,22} Neste contexto, muitos estudos foram feitos ao metronidazol e à ciprofloxacina, mas nenhum demonstrou eficácia na indução da remissão ou na cicatrização da mucosa. ^{2,22} Também são usados nos doentes com fístulas e na prevenção pós-operatória. Neste caso, os estudos para o metronidazol demonstraram algum efeito na prevenção, mas não tanto como os medicamentos biológicos e o benefício do seu uso é perdido quando a terapêutica é interrompida. Relativamente à ciprofloxacina, esta demonstrou atingir alguma remissão das fístulas. ¹¹

Não há, portanto, nenhuma indicação específica para a sua utilização na DC, ainda que continuem a ser muito prescritos. ²²

6.1.4 DIETA

Existem estudos que demonstram benefícios na adoção de dietas semi-elementares (administração por via enteral). ^{2,4,26} Estas são enriquecidas, sobretudo, com vitaminas e aminoácidos. ²⁶ Ainda que o mecanismo subjacente não seja muito claro, este tipo de dieta demonstrou controlar a atividade da doença e aliviar os seus sintomas, ou seja, ajudou a diminuir o número de recidivas em comparação ao grupo de doentes que manteve uma dieta livre. ²⁶ No entanto, se esta for suprimida, a atividade e os sintomas reaparecem. ² Estas medidas nutricionais são consideradas adjuvantes do tratamento farmacológico instituído, nomeadamente da terapêutica de indução da remissão. ^{2,26}

As dietas alimentares diferem de acordo com a atividade da doença. No caso de doença inativa, os doentes devem preocupar-se em manter-se hidratados, consumir hidratos de

carbono com pouca fibra (legumes, aveia e cevada), proteínas (carnes magras e ovos) e gorduras saudáveis (azeite, frutas e legumes). Quando a doença está ativa, o doente deve ser aconselhado a optar por refeições mais pequenas e frequentes, bem como por alimentos mais leves. Deve, igualmente, evitar alimentos ricos em fibras e gorduras, alimentos crus e condimentados e laticínios.⁷

Quando os doentes seguem uma dieta sem restrições, devem ser aconselhados a evitar, pelo menos, alimentos que, por norma, agravem os seus sintomas,¹ até porque as recomendações dietéticas devem ser específicas para cada doente.⁷

6.2 DOENÇA MODERADA A SEVERA

O estado de doença severa caracteriza-se pela permanência de alguns sintomas que resistem à terapêutica convencional; por um estado de caquexia e perda significativa de peso; pela presença de obstruções e abscessos que se podem presumir pela sensibilidade abdominal sentida por estes doentes; pelas náuseas e vômitos e/ou por uma significativa anemia. Para além disso, estes doentes são frequentemente hospitalizados, pelo que existe um grande impacto na sua qualidade de vida.^{2,4} De acordo com o CDAI, estes doentes ultrapassam os 220 pontos.²²

6.2.1 CORTICOSTEROIDES ORAIS E SISTÉMICOS

Os corticosteroides são eficazes no alívio dos sintomas (induzem a remissão) da DC moderada a severa, mas inefetivos na sua manutenção.^{2,22}

A **prednisolona** (Lepicortinolo[®]) é o corticosteroide com ação anti-inflamatória mais utilizado nesta situação e existe sob a forma de comprimido e de pó para solução injetável.^{1,2,27} Esta é o metabolito ativo da prednisona, que é o pró-fármaco. A posologia recomendada é, geralmente, de 40-60 mg/dia, para que os efeitos adversos não se verifiquem tão acentuados, e, no máximo, durante três meses.^{1,2} Quando se alcança a remissão dos sintomas, os esteroides devem ser cautelosamente descontinuados, recorrendo-se aos análogos das tiopurinas.⁴

Mais uma vez, o farmacêutico comunitário tem um papel fundamental em dar a conhecer ao doente os efeitos adversos do medicamento, sem comprometer a sua adesão ao tratamento. Tem, ainda, o dever de alertar para a importância da descontinuação correta desta medicação.

6.2.2 IMUNOMODULADORES

Os imunomoduladores são os mais utilizados no tratamento a longo prazo, essencialmente nos doentes refratários aos corticosteroides ou corticosteroides-dependentes.^{1,2} Os exemplares deste grupo são os análogos das tiopurinas, dos quais se destacam a **azatioprina (AZA)** e a **6-mercaptopurina (6-MP)**, efetivos na manutenção da remissão dos sintomas e na prevenção da cirurgia, e o **metotrexato (MTX)**.^{1,2,4}

A AZA oral (Imuran[®]) é um pró-fármaco que é clivado a 6-MP, no fígado, pela enzima glutationa-S-transferase. No intestino, a 6-MP sofre metabolismo por três enzimas e alguns dos produtos resultantes são os nucleótidos de tioguanina, que são os metabolitos ativos e cujo mecanismo de ação consiste em interferir com a síntese de purinas.^{1,28} Ou seja, há inibição da síntese de DNA, RNA e proteínas – efeito de imunossupressão. Pensa-se que esta ação possa ter influência nas células T, diminuindo a proliferação de linfócitos.¹ Apesar de serem capazes de manter a remissão da doença, não são efetivos na sua indução, quando administrados isoladamente. Por isso, podem ser combinados com esteroides, numa fase inicial, para colmatar essa lacuna.²² Existem alguns efeitos adversos associados a este medicamento que são, na sua maioria, náuseas, reações alérgicas, alopecia, mielossupressão, pancreatite, hepatotoxicidade, cancro da pele e linfoma.^{1,2,4,28}

O MTX (15-25mg/semana subcutâneo ou intramuscular), à semelhança dos análogos das tiopurinas, tem potencial para manter a remissão dos sintomas, mas não demonstrou ser capaz de a induzir.^{1,2,29} Tal como a AZA, o MTX também inibe a síntese de DNA, uma vez que atua como antagonista do ácido fólico. Isto é, inibe a conversão do ácido di-hidrofólico, que é indispensável à formação de DNA. Em consequência, a síntese do DNA e a formação de novas células são inibidas. É o imunomodulador de segunda linha, ou seja, é utilizado quando os análogos das tiopurinas não resultam.²⁹

A maior desvantagem deste grupo de fármacos é o facto de serem morosos a iniciar o seu efeito clínico (de 8 a 12 semanas).²

7. TERAPÊUTICA BIOLÓGICA – ANTICORPOS MONOCLONAIS

A terapêutica com medicamentos biológicos consiste na utilização de Anticorpos Monoclonais (mAbs), um importante grupo de proteínas que, devido à sua grande versatilidade, são excelentes agentes terapêuticos.³⁰ Não só porque controlam os sintomas da doença, mas também porque reprimem a sua progressão, preservando a função intestinal. Em virtude destas características, os tratamentos convencionais da DC estão a ser substituídos

por estes agentes que atuam mais especificamente e de forma mais eficaz nas cascatas de inflamação.⁸

Nos anos 70, foi desenvolvida uma técnica designada de hibridização, que consiste na produção de mAbs, e que valeu a César Milstein e Georges Kohler o Prémio Nobel da Fisiologia/Medicina.³¹ A técnica baseia-se na produção de anticorpos idênticos (monoclonais) com especificidade pré-determinada para um antigénio. Para isso, colocam-se em cultura linfócitos B do baço de ratinhos, previamente imunizados com determinado antigénio, uma vez que são estas as células do sistema imunitário responsáveis pela defesa do nosso organismo contra vários tipos de patógenos. Estes são imortalizados pela fusão com células de mieloma.^{32,33} São utilizadas estas células tumorais porque são deficitárias na enzima hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase (HGPRT), logo não conseguem produzir purinas nem sintetizar DNA, mas, também, pelo facto de não conseguirem produzir anticorpos.³³ Depois deste processo, no meio de cultura permanecem linfócitos B, células do mieloma e hibridomas, que são transferidos para um outro meio, enriquecido com aminoptericina que inibe a via de síntese de purinas (via alternativa à deficiência da enzima HGPRT das células tumorais). As células B acabam por morrer porque não têm capacidade de crescer indefinidamente, mas os hibridomas persistem porque são os únicos capazes de crescerem e se multiplicarem. Posteriormente, os hibridomas são clonados e submetidos a testes que averigam a sua capacidade de produção de anticorpos e a sua especificidade.³³ Os hibridomas herdam características fundamentais das células que lhes dão origem: das células B herdam o código genético para originarem um anticorpo específico e das células de mieloma herdam a capacidade de crescerem indefinidamente.³³

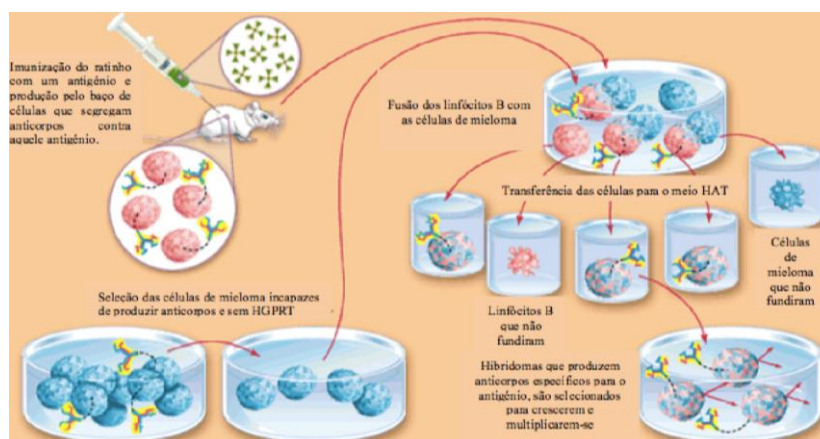


FIGURA 3. Técnica de hibridização para produção de mAbs. (Adaptado de CHAVDA V. P., 2013)³³

Entretanto, as tecnologias de produção de mAbs sofreram importantes progressos e a sua industrialização permitiu a produção em grande escala.³³ Estes anticorpos, ou

imunoglobulinas, são compostos por duas cadeias leves e duas cadeias pesadas. O domínio *Fragment antigen binding* (Fab) compreende uma de cada dessas cadeias e é o local onde se liga o antígeno. As cadeias deste domínio são variáveis por serem compostas por diferentes sequências de aminoácidos, o que permite aos anticorpos terem regiões de complementaridade com vários antígenos.³⁴ Por outro lado, o domínio *Fragment cristallizable* (Fc) determina as funções dos anticorpos, permite as interações com as células efectoras e a ativação de cascatas complementares. Diferentes estruturas deste domínio determinam diferentes isotipos de anticorpos.³⁴

O primeiro mAb aprovado para uso em humanos foi o muromonab, que era 0% humano, ou seja, murino. Todavia, existe o problema da reação imunogénica que se gera no doente pela deteção de anticorpos murinos no seu organismo.³⁵ Ocorre uma produção de anticorpos humanos anti-murinos, provocando a sua rápida eliminação, hipersensibilidade, baixa capacidade de penetração no local alvo e redução da eficácia. Por forma a reduzir estes efeitos, recorreu-se à associação da tecnologia do DNA recombinante com a hibridização, produzindo-se mAbs quiméricos, humanizados e humanos.^{33,35}

Os mAbs quiméricos resultam da fusão de segmentos de DNA codificante do domínio variável (porção Fab) de anticorpos murinos com segmentos de DNA codificante do domínio constante (porção Fc) de anticorpos humanos. As moléculas resultantes são menos imunogénicas que os anticorpos murinos. Porém, ainda o são suficientemente para desencadear uma reação imunológica, pela produção de *human anti-chimeric antibody* (HACA).³⁵ Para minimizar a resposta HACA, foi proposta a humanização dos anticorpos, ou seja, o anticorpo final possuir uma porção mínima de anticorpo murino, suprimindo ao máximo ou completamente a sua imunogenicidade.³⁵ Este processo visa, então, tornar os mAbs o mais humanos possível sem que se dissipe a atividade biológica original. Assim, um dos protocolos de produção de anticorpos humanizados determina a incorporação das Regiões Determinantes Complementares (CDR) murinas nas cadeias variáveis humanas e a junção às cadeias constantes humanas.³⁵

Atualmente, também já é possível produzir mAbs totalmente humanos do tipo Imunoglobulina G (IgG), utilizando a tecnologia de DNA recombinante e através do isolamento de genes codificantes humanos.³⁵ No entanto, também podem ocorrer respostas imunológicas contra estes mAbs, pela produção de *human anti-humanized antibody* (HAHA). Por forma a proporcionar um tratamento mais seguro, a ciência ambiciona chegar a um método que permita prever a ocorrência das respostas HAHA em determinado doente.³⁵

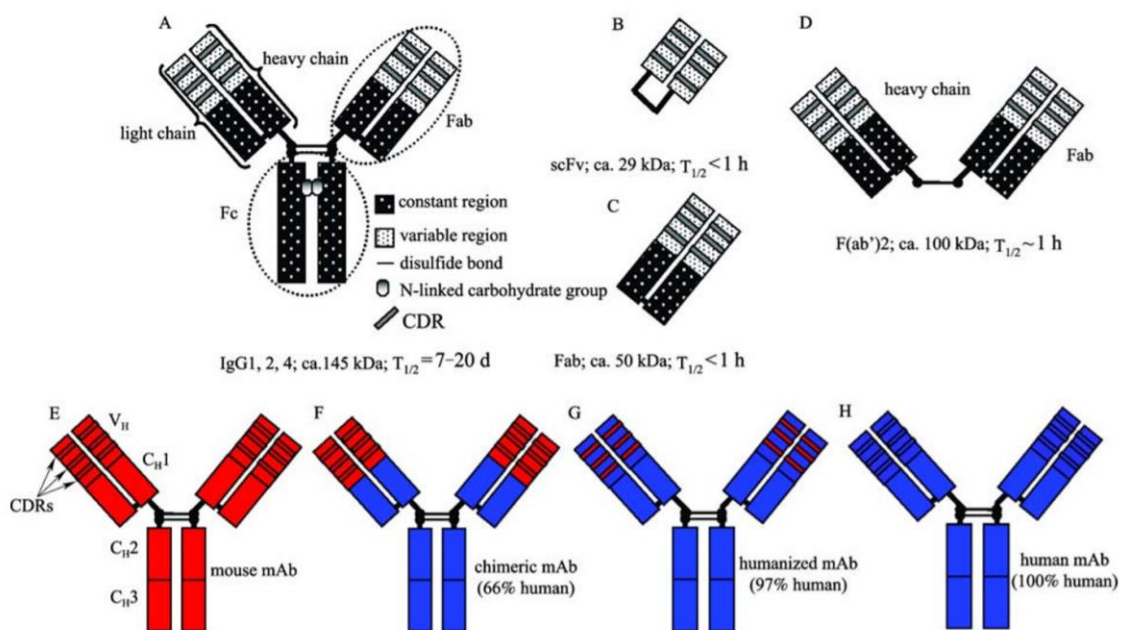


FIGURA 4. Diferentes estruturas de mAbs que constituem os medicamentos biológicos. (Adaptado de AN Z., 2010) ³¹

A utilização desta classe de medicamentos acarreta diversas vantagens, das quais são exemplo as elevadas especificidade e afinidade pela determinação específica de um epítipo de antígeno. Em virtude destas características, os mAbs são utilizados para vários fins terapêuticos: não só para doenças autoimunes, como a DC, artrite reumatoide e esclerose múltipla, mas também para o tratamento de cancro ³⁰ e até em diagnóstico. ³¹

Os mAbs atualmente disponíveis para terapêutica da DC dividem-se em três grupos, de acordo com os seus alvos terapêuticos: os anti-TNF, os anti-integrinas ou inibidores do tráfego de leucócitos e os anti-interleucinas ou anti-p40 ² e são todos injetáveis, devido aos seus elevados pesos moleculares. ⁸ A escolha da melhor opção para cada doente tem em conta as características do doente, as suas preferências, custos e disponibilidade. ²²

A maior limitação deste grupo de medicamentos consiste no seu elevado custo. A tendência atual demonstra que o número de doentes a fazer esta terapêutica está a aumentar ao longo dos anos. Assim, em 2013, surgiram no mercado os primeiros biossimilares. Para serem aprovados como tal, as agências reguladoras exigem que estes sejam sujeitos a estudos de fase I, em que se avaliam a farmacocinética e farmacodinâmica do medicamento. De seguida, devem ser realizados, pelo menos, ensaios clínicos de fase III, para avaliar e comparar a eficácia, segurança e imunogenicidade do biossimilar ao mAb de referência. ³⁶

7.1 ANTICORPOS ANTI-FATOR DE NECROSE TUMORAL (ANTI-TNF)

Este grupo de medicamentos biológicos é indicado no tratamento da DC moderada a severa, resistente ao tratamento com corticosteroides ou refratária aos análogos das tiopurinas e ao MTX. São efetivos na indução e manutenção da remissão em doentes com inflamação ativa – potente ação anti-inflamatória.^{2,4,22} Para além disso, são a primeira linha no tratamento de fístulas e em pós-operatórios associados a fatores de risco.⁵ Têm início de ação rápido (cerca de duas semanas) e a sua efetividade é tanto maior quanto mais cedo, no curso da doença, estes agentes forem iniciados, nomeadamente nos dois primeiros anos.² De salientar que diminuem substancialmente as hospitalizações e a necessidade de cirurgia.⁵

O seu mecanismo de ação consiste em atuar contra a citocina pró-inflamatória TNF- α que, como referido anteriormente, é um dos mediadores da inflamação crónica mais patogénicos. Por isso, neutralizam-na, induzem a apoptose das células imunitárias que a produzem e reduzem a produção de outras citocinas pró-inflamatórias.

A citocina TNF- α existe sob a forma de proteína transmembranar (tmTNF- α), que é a precursora do domínio extracelular TNF- α solúvel (sTNF- α). A conversão ocorre através da clivagem exercida pela enzima-conversora-TNF- α . Assim, este grupo de agentes bloqueia a interação do sTNF- α com os recetores TNF- α do tipo 1 e 2 (TNFR1 e TNFR2) e com os recetores solúveis de TNF- α (sTNFR), neutralizando a sinalização pró-inflamatória, inibindo a expressão de genes inflamatórios e provocando a apoptose de células imunitárias.³⁷⁻³⁹ A expressão dos TNFR1 e TNFR2 está correlacionada com a atividade da doença.^{37,38}

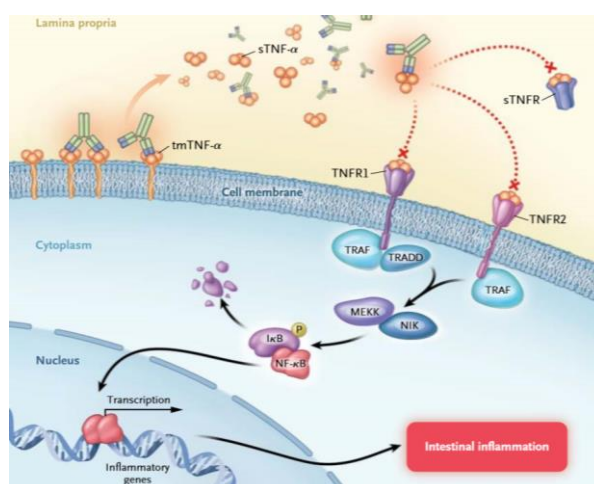


FIGURA 5. Efeito terapêutico dos mAbs anti-TNF- α nas DII. (Adaptado de NIELSEN O. H. *et al.*, 2013)³⁷

Recentemente, foram estudadas novas abordagens do mecanismo de bloqueio do TNF- α que obtiveram resultados positivos na artrite reumatoide, mas não na DC, o que sugere que

estes agentes disponham de mecanismos de ação ainda desconhecidos, para além da neutralização do sTNFR.³⁹

Antes de se iniciar o tratamento com este tipo de mAbs, os doentes devem ser testados para infeções crónicas como a hepatite B e a tuberculose e, se seronegativos, deve proceder-se à devida vacinação.³⁷ Além disso, deve ser avaliada a atividade clínica, recorrendo ao CDAI: nível de inflamação, biomarcadores, lesões endoscópicas e outros achados imagiológicos que traduzam inflamação transmural.⁶ Durante o tratamento, os indivíduos devem ser adequadamente monitorizados no que diz respeito à ocorrência de sintomas e alteração de alguns parâmetros bioquímicos. É conveniente fazê-lo antes de iniciar a terapêutica e, depois, em intervalos regulares de 8 a 12 semanas.⁸

São contraindicados em doentes com insuficiência cardíaca congestiva severa e devem ser usados cautelosamente em indivíduos com história de cancro e de doenças do sistema nervoso central (SNC), devido aos riscos de recorrência.³⁷ Os doentes podem sofrer recaídas quando interrompem este tratamento.⁸

Os mAbs que têm como alvo o TNF- α são o infliximab (IFX) e o adalimumab (ADA), que são IgG1 e o certolizumab pegol (CTZ), que é um fragmento Fab peguilhado, mas não está disponível na União Europeia.² Apesar de terem o mesmo alvo, foram demonstradas algumas diferenças no seu modo de ação *in vivo*,³⁸ sendo que, até à data, os mAbs IgG1 são os que demonstram maior eficácia a atingir os objetivos da terapêutica. Estes devem ser iniciados como terapêutica de indução que, se eficaz, deve ser seguida do regime de terapêutica de manutenção, que deverá manter-se por, pelo menos, um ano. Portanto, se a remissão for atingida com determinado medicamento deste grupo, é recomendado que a sua manutenção seja feita com o mesmo agente.²² Se usados concomitantemente com tiopurinas, poderá haver um decréscimo da imunogenicidade e um aumento da resposta terapêutica.^{22,40}

Devido a variados fatores, verifica-se que, com o tempo, uma percentagem considerável de pessoas deixa de responder a este tratamento.⁴⁰ Então, os doentes que não respondem ou que são intolerantes a um inibidor do TNF- α , devem ser sujeitos a: intensificação da dose; troca por outro medicamento da mesma classe ou de outra,⁵ mas apenas quando esgotadas todas as opções estratégicas de cada agente ou, em alguns casos, à associação com tiopurinas.^{6,41} A perda de resposta a estes agentes pode dever-se a: fatores farmacocinéticos (produção de anticorpos contra o medicamento e/ou baixas concentrações do mesmo) e fatores farmacodinâmicos (alteração das vias inflamatórias, ou seja, o TNF- α deixa de ser a principal citocina a provocar inflamação crónica). Deste facto, adveio a necessidade de desenvolver mAbs com diferentes mecanismos de ação, que serão abordados mais à frente.^{8,40,42}

7.1.1 INFLIXIMAB (IFX)

O IFX (Remicade® 100mg – pó para concentrado para solução para perfusão) é um mAb quimérico IgG1, composto por uma região variável murina e uma região constante humana. Esta é a terapêutica de opção recomendada a doentes, a partir dos seis anos, que não respondem à medicação convencional e que apresentam fístulas ativas e outras marcas anais.^{4,6,22,37,43} É eficaz na remissão clínica e endoscópica.⁴³ Tendo em conta o mecanismo de ação anteriormente enunciado, este atua ligando-se, com elevada afinidade, tanto à forma tmTNF- α como à sTNF- α .⁴⁴ Os esquemas posológicos normalizados pela DGS consistem em:

- Terapêutica de indução: 5mg/kg às semanas 0, 2 e 6, por via endovenosa;
- Terapêutica de manutenção: 5mg/kg de 8 em 8 semanas.

É importante ter em conta que, de acordo com um estudo, os níveis de IFX diferem com a atividade da doença. Por exemplo, uma elevada inflamação sistémica e/ou da mucosa, marcadas por níveis elevados de CRP e da CPF, respetivamente, aceleram a *clearance* do IFX. Assim, é essencial uma monitorização da terapêutica.⁴¹

Se este agente não for efetivo, deve iniciar-se a mudança por uma escalada terapêutica para 10mg/kg ou esquemas de 6 em 6 semanas.⁶ A administração deve ser feita durante um período de 2 horas.⁴⁴

Uma combinação de IFX com um imunomodulador, a AZA, demonstra mais eficácia do que qualquer um destes agentes em isolado (efeito sinérgico).^{2,6,41} Esta associação previne a recidiva pós-operatória e a necessidade de cirurgia. De acordo com *Study Of Biologic and Immunomodulator Naive Patients In Crohn's Disease* (SONIC), o IFX em terapêutica combinada com a AZA aumenta a remissão clínica e a cicatrização da mucosa, em doentes que responderam inadequadamente à terapêutica convencional e nunca sujeitos a nenhum destes dois e até em doentes esteroides-dependentes.^{6,22} O imunomodulador permite aumentar os níveis do IFX, bem como reduzir a sua imunogenicidade.⁴¹ Também foram realizados estudos para a associação do IFX ao MTX, mas estes não demonstraram benefício comparativamente à terapêutica isolada com IFX.²⁹

A comparação do cólon antes e quatro semanas após o tratamento revela uma redução substancial do TNF- α detetável. O marcador de inflamação PCR também diminui bastante, bem como o número de células mononucleares da lâmina própria capazes de expressar TNF- α e IFN- γ . Outros estudos há que verificam a redução da infiltração das células inflamatórias nas áreas afetadas do intestino e da presença de marcadores de inflamação nesses locais.⁴⁴

Este medicamento é contraindicado em doentes com infeções graves (por exemplo, tuberculose) e em doentes com insuficiência cardíaca moderada ou grave.⁴⁴

Os efeitos secundários mais frequentes incluem infeções do trato respiratório superior; reativação da infeção pelo vírus da hepatite B; insuficiência cardíaca congestiva; infeções graves, tais como sepsia, infeções oportunistas e tuberculose; reações de hipersensibilidade; reações hematológicas; lúpus; doenças desmielinizantes; acontecimentos hepatobiliares; linfoma; leucemia; carcinoma de células *Merkel*; melanoma; neoplasias malignas pediátricas; sarcoidose; abscesso intestinal ou perianal e reações graves à perfusão.⁴⁴

O farmacêutico comunitário/hospitalar tem um papel fundamental na promoção da adesão e da conservação corretas. Na farmácia comunitária, deve incentivar os seus doentes a dar seguimento aos seus tratamentos. No hospital, deve certificar-se da sua conservação no frigorífico ou à temperatura ambiente (até 25°C), no máximo seis meses, sem exceder o prazo de validade original.⁴⁴ Também é importante salientar a necessidade de o doente estar atento a qualquer sinal de infeção e de o reportar de imediato ao médico.

7.1.2 ADALIMUMAB (ADA)

O ADA (Humira[®] – solução injetável em seringa precheia) é um mAb IgG1 completamente humano, efetivo na indução da remissão da CD, em doentes intolerantes ou não responsivos ao IFX, a partir dos seis anos.^{1,4,45} Tal como para o IFX, também existem alguns estudos que demonstram a sua eficácia na cura de fístulas perianais, bem como na remissão clínica e endoscópica da doença.^{4,43} O mecanismo de ação consiste na sua ligação específica ao TNF- α , neutralizando a sua patogenicidade pelo bloqueio da sua interação com os TNFR.⁴⁵ De acordo com a DGS, os esquemas posológicos para este mAb são:

- Terapêutica de indução: 160/80/40mg de 2 em 2 semanas, por via subcutânea;
- Terapêutica de manutenção: 40mg de 2 em 2 semanas, por via subcutânea.

De salientar que o peso do doente e a proteína albumina podem influenciar significativamente os níveis do ADA. Ao contrário do IFX, os níveis deste agente biológico não se alteram com a atividade da doença.⁴¹

Quando o doente não responde às terapêuticas normalizadas para o ADA, a alternativa consiste em encurtar o intervalo terapêutico para uma frequência semanal⁶ de 160mg, diminuindo, depois para 80mg.⁴ Após treino adequado das técnicas de injeção, os doentes podem administrar o medicamento em casa, sem terem de se deslocar ao hospital.⁴⁵

De acordo com a ECCO, é preferível a toma do ADA isolado em detrimento da sua associação a um análogo de tiopurinas,²² uma vez que não foram verificadas diferenças de eficácia nos estudos realizados.⁴¹

O tratamento com ADA permite a diminuição dos níveis de PCR, do número de células que expressam marcadores inflamatórios no cólon e, evidentemente, da expressão de TNF- α . Para além disso, estudos endoscópicos mostram evidência da cicatrização da mucosa intestinal.⁴⁵

Tal como o IFX, o ADA é contraindicado em doentes com infeções graves (como a tuberculose) e oportunistas e em doentes com insuficiência cardíaca moderada ou grave.⁴⁵

No que concerne aos efeitos secundários, os mais frequentemente notificados são infeções (tais como nasofaringite, infeção do trato respiratório superior e sinusite), reações no local da injeção, cefaleias e dor musculoesquelética. Porém, existem notificações de algumas reações mais graves relacionadas com uma defesa enfraquecida contra infeções e cancro; infeções potencialmente fatais e neoplasias; reações hematológicas, neurológicas e autoimunes.⁴⁵

O farmacêutico comunitário/ hospitalar deve alertar para a importância da conservação do medicamento no frigorífico (2°C–8°C) e de manter a seringa precheia dentro da sua embalagem exterior para proteger da luz. Esta pode ser conservada até um período de catorze dias até 25°C.⁴⁵ Deve, ainda, reforçar a explicação do regime posológico, da forma de administração, promover a correta adesão ao tratamento e alertar para a necessidade de detetar qualquer sinal de infeção e de o reportar imediatamente ao médico.

7.2 ANTICORPOS ANTI-INTEGRINAS

Nas DII, os leucócitos da circulação sistémica são recrutados para os locais do intestino que se apresentam inflamados, o que constitui uma marca histológica da inflamação crónica que caracteriza a DC. À superfície destes leucócitos, mais concretamente dos linfócitos T, existem várias moléculas, as integrinas, que interagem com as moléculas de adesão celular que se encontram à superfície das células endoteliais do intestino. Os mAbs anti-integrinas inibem, precisamente, essa interação e têm mostrado ser eficazes no tratamento da DC, o que, uma vez mais, confirma o envolvimento dos leucócitos na fisiopatologia desta doença.^{21,46}

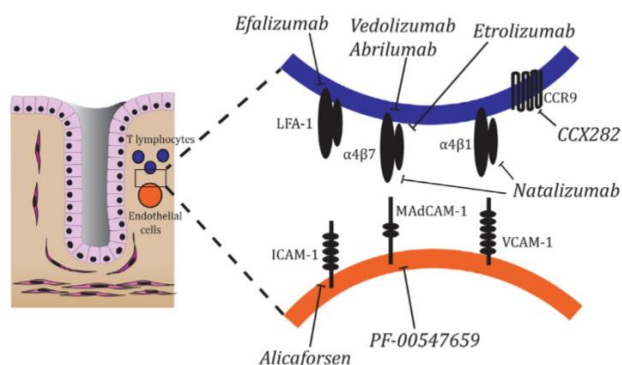


FIGURA 6. Alvos terapêuticos dos mAbs e de outros fármacos que interferem no tráfego de leucócitos. (Adaptado de BISWAS S. *et al.*, 2019) ⁴⁶

Ao mediar o processo inflamatório, ou seja, ao diminuir a afluência dos linfócitos às células endoteliais do tecido inflamado, estes agentes previnem a ocorrência de lesões intestinais. ⁸ São, por isso, também conhecidos por agentes que interferem com o tráfego de leucócitos. ²

Os inibidores da citocina TNF- α demonstraram, inequivocamente, efeitos terapêuticos superiores aos dos medicamentos convencionais. No entanto, o desenvolvimento de alguns dos agentes biológicos anti-integrinas vieram revolucionar o tratamento desta doença, por várias razões: são adequados a doentes que não respondem ou são intolerantes aos anteriormente referidos; o efeito clínico é superior e os efeitos adversos sistêmicos são diminuídos, pelo facto de serem terapêuticas mais seletivas. ⁸

7.2.1 VEDOLIZUMAB (VDZ)

O VDZ (Entyvio[®] 300mg – pó para concentrado para solução para perfusão) é um mAb IgG1 humanizado, recomendado para a indução e remissão da DC ativa, em adultos que não respondem, que respondem inadequadamente ou que são intolerantes à terapêutica convencional ou com mAbs anti-TNF. ^{2,22} Este medicamento atua ligando-se, especificamente, à integrina $\alpha4\beta7$. Esta é expressa em linfócitos T que se alojam, preferencialmente, no sistema gastrointestinal e que causam inflamação crónica. Assim, o VDZ inibe a sua ligação às MAdCAM-1 das células endoteliais, resultando numa ação anti-inflamatória específica no intestino. ^{2,8,22} Os esquemas posológicos normalizados são:

- Terapêutica de indução: 300mg às semanas 0, 2 e 6, por via intravenosa;
- Terapêutica de manutenção: 300mg de 8 em 8 semanas, por via intravenosa.

Os doentes que não apresentem efeito à semana 6 devem fazer uma administração extra à semana 10. ¹⁸ A terapêutica deve ser descontinuada se não forem observados

resultados positivos até à semana 14.⁴⁷ O início de ação é, normalmente, mais lento do que o dos agentes anti-TNF,² o que não significa que a sua potência seja reduzida. Aliás, quando eficaz, o VDZ demonstrou atuar muito bem na remissão da doença e na cicatrização da mucosa, após vinte e seis semanas de tratamento.⁴⁶ Para colmatar o moroso início de ação, pode ser necessário o doente ser sujeito, inicialmente, a corticosteroides para atingir a remissão mais rápida da doença.⁸ Porém, ainda não existem estudos que demonstrem eficácia de terapêuticas concomitantes com o VDZ. Sabe-se, apenas, que a sua associação a um imunomodulador reduz a formação de anticorpos anti-VDZ.²

É contraindicado em infeções graves ativas, tais como tuberculose, septicemia, citomegalovírus, listeriose e em infeções oportunistas, tais como a leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML).⁴⁷

Os efeitos indesejáveis mais frequentes são infeções (como nasofaringite, infeção do trato respiratório superior, bronquite, gripe e sinusite), dor de cabeça, náuseas, pirexia, fadiga, tosse, artralgia e reações no local da injeção.⁴⁷

Uma das vantagens do VDZ é que os seus doentes, ao contrário dos tratados com agentes anti-TNF, não se encontram tão suscetíveis às infeções graves, como a tuberculose, porque o seu mecanismo é seletivo para o intestino, evitando a imunossupressão sistémica. Conclui-se, por isso, que o perfil de segurança do VDZ é superior ao dos medicamentos biológicos anti-TNF e que a sua utilização no tratamento da DC acarreta benefícios a longo-prazo.^{8,21,46} Assim, o VDZ é considerado uma primeira opção para idosos suscetíveis a infeções oportunistas e a doentes com comorbidades como doença desmielinizante, insuficiência cardíaca congestiva e linfoma.⁸ No entanto, apresenta duas limitações: a primeira está relacionada com o facto de ser seletivo para o intestino, o que o impede de ser efetivo em doentes com manifestações extraintestinais;⁸ a segunda tem a ver com o seu lento início de ação, que o impede de ser adequado para doentes que necessitam de um início de ação rápido.⁵ Atualmente, está a ser estudada a administração subcutânea, uma vez que constitui uma enorme vantagem para os doentes que desejam não ter de se deslocar tão frequentemente ao hospital.⁴⁶

Sendo que se trata de um medicamento sujeito a monitorização adicional, o farmacêutico deve alertar o doente para a importância de estar atento ao desenvolvimento de sintomas sugestivos de infeções ou problemas do SNC e de os reportar, imediatamente, ao seu médico. É de salientar que os efeitos secundários deste medicamento podem ocorrer até quatro meses após a administração do mesmo. É, ainda, da responsabilidade do farmacêutico hospitalar informar os restantes profissionais de saúde que a solução reconstituída no frasco para injetáveis deve ser conservada no frigorífico (2°C-8°C), durante 8 horas, e que a solução

diluída em solução para injetáveis deve ser aí mantida por um período máximo de 24 horas. Esta última pode ser mantida à temperatura ambiente por 12 horas.⁴⁷

7.2.2 NATALIZUMAB (NTZ)

O NTZ (Tysabri® 300 mg – concentrado para solução para perfusão) é um mAb humanizado IgG4 que é efetivo na indução e remissão da DC e que pode ser, também, utilizado na manutenção da remissão da doença se o doente não tiver anticorpos para o vírus John Cunningham.² O seu mecanismo de ação consiste na inibição da subunidade $\alpha 4$ das integrinas, ou seja, interrompe as atividades biológicas das integrinas $\alpha 4\beta 1$ e $\alpha 4\beta 7$, ao inibir a sua interação com as VCAM-1 e as MAdCAM-1, respetivamente.^{2,21}

A grande desvantagem deste mAb decorre do facto de promover a reativação do vírus John Cunningham no cérebro, provocando o aparecimento de PML. Este risco deve-se à inibição da integrina $\alpha 4\beta 1$ que tem um papel fundamental na migração de leucócitos para o SNC. O VDZ não apresenta este efeito secundário porque não atua sobre esta integrina, mas apenas sobre a $\alpha 4\beta 7$, que medeia o tráfego de leucócitos somente para o intestino.^{42,46} Para além de ser contraindicado nos referidos casos, é também inapropriado em doentes com maior suscetibilidade a infeções oportunistas.⁴⁸

Esta opção de tratamento foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da DC, mas, em Portugal, ainda só está disponível para o tratamento de uma doença autoimune do SNC, a esclerose múltipla.^{8,48}

7.3 ANTICORPOS ANTI-INTERLEUCINAS

7.3.1 USTECINUMAB (UTC)

O UTC (Stelara® – concentrado para solução para perfusão) é um mAb IgG1k totalmente humano, eficaz na indução da remissão da DC em doentes adultos que falharam o tratamento prévio com as terapêuticas convencionais ou com os agentes anti-TNF ou que apresentam contraindicações aos mesmos.^{2,13,20} O seu mecanismo de ação consiste na sua ligação, específica, à subunidade p40 das citocinas pró-inflamatórias IL-12 e IL-23, impedindo a sua ligação aos seus recetores, expressos à superfície das células imunitárias. Desta forma, inibe as cascatas inflamatórias desencadeadas pelas referidas citocinas, nomeadamente relacionadas com as células Th1 e Th17, essenciais na fisiopatologia da doença.^{10,17} Como já referido, estas vias inflamatórias foram percecionadas em mais doenças autoimunes para além da DC, pelo que o UTC também é uma excelente opção terapêutica no tratamento da psoríase, artrite psoriática e colite ulcerosa.^{17,20} O tratamento deve ser iniciado com uma dose

intravenosa única, baseada no peso corporal do doente. Depois, a primeira dose subcutânea deve ser dada na 8ª semana após a dose intravenosa. Se eficaz, o tratamento resulta na diminuição dos marcadores inflamatórios, incluindo a PCR e a CPF.²⁰

Uma vez que o UTC apresenta um bom perfil de segurança, mas que ainda não existem estudos que comparem a sua eficácia com a do VDZ, ambos podem ser considerados de primeira linha.⁵ Pelas razões apresentadas, considera-se que o UTC é adequado para idosos, indivíduos com história de doença maligna e para doentes que sofram, concomitantemente, de psoríase.⁵

A principal contraindicação verifica-se em doentes com infeção ativa, como a tuberculose, uma vez que o UTC tem potencial para aumentar o risco de infeções e reativar as latentes. As reações adversas mais frequentes foram nasofaringite e cefaleia, normalmente de natureza ligeira. As mais graves relacionaram-se com reações de hipersensibilidade.²⁰

Mais uma vez, é muito importante que os doentes sejam instruídos a reconhecer alguns sinais ou sintomas demonstrativos de infeção, de modo a que possam informar o médico.²⁰ Relativamente ao seu armazenamento, este deve ser feito no frigorífico (2-8°C), mantendo o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz. A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 8 horas a 15-25°C.²⁰ Cabe ao farmacêutico hospitalar orientar os doentes sobre o correto armazenamento.

8. PERSPETIVAS FUTURAS

Nos dias de hoje, encontramos-nos numa era de precisão, no que à medicina diz respeito. Por essa razão, os cientistas procuram criar alternativas terapêuticas seletivas e explorar fatores que premeditem a resposta do doente a um determinado tratamento. Assim, pretende-se deixar para trás a abordagem “*esperar para ver*” e disponibilizar fármacos que respondam às necessidades de cada doente, tendo em conta as marcas individuais de doença,² uma vez que se trata de uma patologia cujo fenótipo pode diferir muito de indivíduo para indivíduo.

Atualmente, estão em curso vários estudos e ensaios clínicos que se concentram no desenvolvimento desses fármacos, com a esperança de que estejam disponíveis no mercado farmacêutico num futuro próximo.⁸ Estes incluem novos anticorpos anti-interleucinas e anti-integrinas.

Outra área de investigação foca-se no desenvolvimento de moléculas mais pequenas, ou seja, inferiores a 1kDa, que possam ser administradas oralmente. Esta abordagem é importante, no sentido em que pode contribuir para um aumento da adesão à terapêutica; é

mais acessível em termos económicos; é uma opção menos imunogénica e poderá permitir um tratamento seguro e de longo-prazo.⁸ São exemplos os moduladores dos recetores esfingosina-1-fosfato (SIP) e os inibidores das *Janus* cinases (JAKi).⁴²

Apesar de os mAbs existentes, de uma forma geral, já representarem notáveis opções terapêuticas comparativamente aos fármacos convencionais, continua a ser uma necessidade desenvolver agentes com efeitos clínicos aumentados e eventos secundários diminuídos.⁸

8.1 NOVOS ANTICORPOS ANTI-INTERLEUCINAS (ANTI-P19)

O **risancizumab** e o **miricizumab** são mAbs humanizados que inibem, especificamente, a subunidade p19 das IL-23. O risancizumab já demonstrou a sua eficácia na DC em estudos de fase II, mas pouco se sabe, ainda, sobre estes promissores agentes.^{5,13}

8.2 NOVOS ANTICORPOS ANTI-INTEGRINAS

O **etrolizumab** é um mAb IgG1 humanizado, cuja ação consiste em bloquear a subunidade $\beta 7$ das integrinas $\alpha 4\beta 7$ e $\alpha E\beta 7$. O impedimento da interação $\alpha 4\beta 7$ - MAdCAM-1 suprime o tráfego de leucócitos para os locais inflamados do intestino. Por outro lado, a restrição da interação $\alpha E\beta 7$ -E-caderinas impede a retenção de leucócitos nas células epiteliais, já que é nestas que se encontram, maioritariamente, as E-caderinas.

Os estudos deste fármaco encontram-se em fase III e estão a avaliar a sua segurança e eficácia na DC moderada a severa refratária aos tratamentos já existentes. Os dados disponíveis, à data, demonstram a sua eficácia a atingir remissão da atividade da doença, dos sintomas e das marcas endoscópicas, quando administrado por injeção subcutânea.

Não foram reportados casos de PML, o que corrobora com o facto de a subunidade $\beta 7$ não ter ação no SNC. É, portanto, mais um medicamento promissor no tratamento da DC, uma vez que os estudos clínicos demonstram ser um fármaco bem tolerado.^{8,21,46}

O **efalizumab** é um mAb que inibe a ligação das moléculas-1 de adesão intercelulares (ICAM-1), que se encontram à superfície das células endoteliais do intestino, aos seus recetores *Lymphocyte Function Associated Antigen-1* (LFA-1), presentes à superfície dos linfócitos circulantes.

Um pequeno estudo, com quinze indivíduos, avaliou a sua eficácia e segurança e concluiu que grande parte dos doentes respondeu ao tratamento, atingiu a remissão da doença e não reportou efeitos adversos graves.

Apesar destes resultados promissores, foram reportados três casos de PML em estudos realizados em doentes com psoríase. Este acontecimento sugere que os recetores LFA-I dos leucócitos têm um papel importante no controlo do vírus John Cunningham, no SNC. Por esta razão, o efalizumab encontra-se fora do mercado, enquanto mais estudos são realizados.^{8,21,46}

8.3 MODULADORES DOS RECETORES ESFINGOSINA-I-FOSFATO (SIP)

O **ozanimod** é um medicamento de administração oral (de baixo peso molecular), agonista dos subtipos I e 5 dos recetores SIP, que inibe a saída de linfócitos dos gânglios linfáticos para a linfa, por internalização e degradação desses recetores, diminuindo a quantidade de linfócitos que chega ao trato gastrointestinal.

Já foi testado em doentes com esclerose múltipla e colite ulcerosa, nos quais se obtiveram bons resultados. Relativamente à colite ulcerosa, que também é uma DII, verificaram-se taxas elevadas de resposta ao tratamento, bem como de cicatrização da mucosa. Neste estudo, também foi possível apurar que a diminuição da quantidade de linfócitos é dose-dependente. Atualmente, está a ser conduzido um ensaio clínico de fase II na DC.^{2,13,46,49}

8.4 INIBIDORES DAS JANUS-CINASES (JAKi)

O **filgotinib** é uma molécula de baixo peso molecular, administrável por via oral que está a ser, atualmente, estudada para o tratamento da DC. Nos ensaios realizados, este foi capaz de inibir as enzimas *Janus* cinases (JAK) I. Esta inibição, impede que se processe a via JAK/STAT, a qual permite a transcrição de genes que influenciam o processo inflamatório.

É metabolizado por carboxilesterases do intestino delgado e do cólon, que originam um metabolito ativo que atua com seletividade semelhante, mas potência inferior. De acordo com o mencionado, a administração concomitante com medicamentos que inibam as carboxilesterases não é aconselhada, já que pode afetar as suas concentrações. Verificou-se que em doentes renais graves, a *clearance* do filgotinib e do seu metabolito ativo era diminuída, pelo que é necessário ajustar as doses do fármaco neste grupo de doentes.

A sua eficácia no tratamento de doentes com sintomas ativos e marcas endoscópicas foi avaliada em ensaios clínicos de fase II: à semana 10, 47% dos participantes obtiveram remissão da doença, normalização dos biomarcadores e cicatrização das marcas endoscópicas. Não foram observadas diferenças significativas no surgimento de efeitos adversos, comparativamente ao grupo placebo, ainda que se tenham manifestado alguns casos de

infecções graves (4 em 152 doentes), como infecções urinárias, nasofaringite, pneumonia, herpes zoster e candidíase oral.

Presentemente, estudos estão a ser conduzidos para determinar a utilidade deste medicamento no tratamento das fístulas características da DC. ¹⁹

O **upadacitinib** consiste, também, numa molécula de baixo peso molecular cuja administração é oral. Já aprovado para o tratamento da artrite reumatoide, este exemplar está a ser avaliado, sob ensaios clínicos, para o tratamento da DC em adultos. Este inibe seletivamente a JAKI, logo não serão transcritos genes com ação no processo inflamatório, provenientes da via JAK/STAT.

A via de metabolização que prevalece é a hepática, mediada, maioritariamente, pela CYP3A4 e, em menor extensão, pela CYP2D6. Assim sendo, a coadministração de inibidores ou indutores da CYP3A4 pode afetar a biodisponibilidade deste novo medicamento.

A sua eficácia no tratamento da DC moderada a severa foi avaliada em ensaios clínicos de fase II. As conclusões retiradas foram: as remissões clínica e endoscópica foram significativas; existe uma relação dose-resposta na remissão endoscópica; ocorreram diminuições significativas nas concentrações da CRP e da CPF. O tratamento com upadacitinib demonstrou ser bem tolerado e não se verificou a ocorrência de infecções graves. ¹⁹

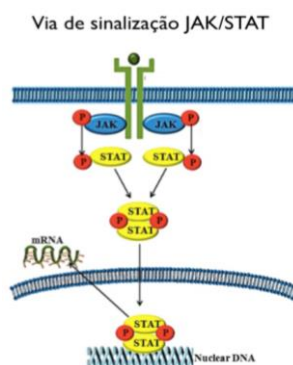


FIGURA 7. Via de sinalização JAK/STAT. (Adaptado de WOO Y. R. et al., 2017) ⁵⁰

Esta classe de futuros medicamentos representa uma excelente alternativa aos mAbs, ainda que, à semelhança destes, possa haver doentes que não respondem ao tratamento.

Há estudos em desenvolvimento que têm por objetivo identificar biomarcadores preditivos da resposta do doente e outros que estão a investigar novos fármacos de baixo peso molecular com este mecanismo de ação. O objetivo é otimizar a resposta do doente para que obtenha o máximo benefício do tratamento. ^{18,19}

9. IMPORTÂNCIA DO FARMACÊUTICO NA GESTÃO DAS DII

Para além das responsabilidades farmacêuticas que foram sendo mencionadas, existem muitas outras que, em alguns locais estão em estudo, noutras já implementadas, mas que, sem dúvida, tiram partido do grande leque de conhecimentos que a área farmacêutica abrange. Sendo os profissionais de saúde mais acessíveis ao doente, é imprescindível que os farmacêuticos detenham conhecimentos aprofundados, não só sobre a DC, mas também sobre outras patologias, de forma a terem capacidade de aconselhar e responder às necessidades dos doentes, em termos farmacológicos e não farmacológicos.

Foi elaborado um estudo, no sentido de avaliar o impacto da intervenção farmacêutica em indivíduos com DII. A ação centrou-se num *follow-up* que consistiu na realização de uma chamada telefónica 72 horas após alta hospitalar. Mais tarde, o doente dirige-se, semanalmente, ao hospital, onde o farmacêutico faz a otimização farmacoterapêutica e educa o doente para a importância de aderir corretamente à medicação proposta. Segue-se, de novo, uma chamada telefónica, 72 horas após estas visitas, alargando o acompanhamento ao doente. Esta ação permite dar continuidade aos cuidados de saúde, avaliando não só a adesão à terapêutica, mas, também, potenciais interações farmacológicas com outros medicamentos, bem como esclarecer e responder às preocupações do doente. Os resultados do estudo foram bastante favoráveis e demonstrados pela diminuição de erros relacionados com a medicação. Portanto, o envolvimento dos farmacêuticos na gestão destes doentes é extremamente benéfico, uma vez que a não-adesão à terapêutica é responsável por mais internamentos e mais dispendiosos, mortalidade mais elevada, mais recaídas, perda de resposta à medicação e formação de anticorpos contra os biológicos.⁵¹

Para além deste, foi desenvolvido outro estudo que teve por objetivo avaliar se a intervenção farmacêutica poderia melhorar a segurança das terapêuticas, através de uma interação direta com os doentes com DII, em ambulatório. Então, as responsabilidades incumbidas foram iniciar a terapêutica com imunomoduladores, prescrição, aconselhamento, recomendação de análises e *follow-up*. De seguida, avaliou-se e monitorizou-se a resposta ao tratamento e a segurança. Os bons resultados fizeram surgir uma linha de apoio para os doentes contactarem os farmacêuticos em caso de necessidade. Concluiu-se, mais uma vez, que o papel destes profissionais de saúde é crucial na gestão das DII a vários níveis: monitorização, envolvimento na prescrição e segurança e demonstra que é possível fazer um trabalho conjunto e proveitoso com os restantes profissionais de saúde.⁵²

No entanto, um outro estudo revelou que é necessário aumentar a confiança dos farmacêuticos na gestão destas doenças, providenciando-lhes mais educação sobre o tema,

uma vez que a abordagem a estes doentes é de carácter multidisciplinar. Após sessões educacionais sobre o tema, uma grande parte dos farmacêuticos participantes neste estudo demonstrou estar mais confiante, do que anteriormente, para responder a questões sobre a doença e seus tratamentos.¹²

Os estudos apresentados permitem concluir que é evidente a influência positiva que os farmacêuticos podem ter na gestão da DC. Nos dias que correm, é fundamental explorar e beneficiar dos conhecimentos que cada profissional de saúde tem para oferecer. No entanto, é importante que estes sejam constantemente instruídos para que otimizem os seus conhecimentos e se sintam mais seguros a conceder o serviço de saúde que todos os doentes merecem. Tirando o maior partido das suas capacidades, os farmacêuticos poderão prestar aconselhamento adequado, não só no que concerne ao tratamento farmacológico, mas também relacionado com medidas não farmacológicas potencialmente atenuadoras da doença. Para além disso, tendo em conta que muitos indivíduos sentem dificuldade na gestão da sua medicação, a ajuda de um farmacêutico pode ser valiosa nas suas vidas. Este deve encorajar os doentes a fazerem-se acompanhar de uma lista de toda a sua medicação, para que todos os profissionais de saúde com que contactam possam ter acesso a essa informação e tomar decisões que, frequentemente, dependem dessa informação.^{7,12}

Como profissionais de saúde, os farmacêuticos devem avaliar as restantes necessidades do doente, tendo em conta a sua patologia e ter conhecimento de que é frequente que estes apresentem deficiência em folato, vitamina B12, vitamina D e cálcio.^{1,7}

A carência de folato está relacionada com o facto de o MTX interferirem no seu metabolismo, logo necessitam de suplementação com ácido fólico.^{53,54}

A carência de vitamina B12 verifica-se quando o íleo é afetado, uma vez que é nessa região que ocorre a sua primeira absorção. A dose diária recomendada para adultos é de 2,4µg/dia.^{53,54}

A vitamina D e o cálcio em falta devem-se à sua má absorção, causada pela toma de glucocorticoides, nomeadamente de prednisolona, que inibem a absorção de cálcio dependente de vitamina D. Assim, estes doentes encontram-se em maior risco de osteoporose. Esta considera-se em quantidades deficientes quando é inferior a 20ng/ml e é extremamente necessária para a manutenção da função normal do sistema imunitário, da resposta inflamatória e das funções muscular e cardiovascular.^{53,54}

Posto isto, o farmacêutico deve recomendar a suplementação adequada, de acordo com as necessidades e fisiopatologia de cada doente.⁷

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nas últimas décadas, a gestão das DII, nomeadamente da DC, tem evoluído positivamente: os agentes de tratamento disponíveis são cada vez mais diversos e dirigidos aos diferentes alvos terapêuticos. No entanto, para providenciar o melhor tratamento possível a estes indivíduos, muitos desafios permanecem sem resolução. Daí a necessidade de envolver a intervenção de todos os profissionais de saúde que, de uma maneira ou outra, possam influenciar positivamente os resultados da doença. Aqui, incluem-se os farmacêuticos, que possuem um vasto conhecimento na área do medicamento e têm a capacidade de complementar o serviço de saúde providenciado pelos médicos e enfermeiros, realizando *follow-ups* que se centrem na prestação de aconselhamento, na monitorização da doença e na segurança dos doentes. São inúmeros os centros especializados em DII que reconhecem a importância da colaboração dos farmacêuticos na otimização e adesão à medicação. Isto porque, neste caso, uma não adesão à medicação pode aumentar a mortalidade, a frequência de recaídas, a perda de resposta ao medicamento e o desenvolvimento de anticorpos contra o mesmo, o que culmina em hospitalizações com custos muito mais elevados.

Os tratamentos convencionais têm sido parcialmente bem-sucedidos, pois têm conseguido reduzir as crises agudas e prolongar a remissão da doença, mas são necessários novos estudos que melhor esclareçam estes mecanismos e continua a ser imprescindível aumentar o reportório de terapêuticas biológicas efetivas. Devido a estas necessidades constantes, têm surgido, efetivamente, novas terapias, outras estão a ser alvo de investigação. A fisiopatologia da doença tem sido, igualmente, sujeita a muitos estudos. O objetivo destes passa por obter opções terapêuticas mais seletivas e capazes de responder a todas as vertentes e formas de manifestação da DC, que tanto diferem de indivíduo para indivíduo.

Também a implementação de medidas não farmacológicas poderá ter impacto positivo na doença. O farmacêutico tem um papel fundamental nesta área, uma vez que, por norma, é o primeiro profissional de saúde que os doentes abordam quando apresentam crises. O aconselhamento nesta área foca-se, principalmente, na dieta, no eventual défice de vitaminas e uso de suplementos que colmatem essas faltas, na cessação tabágica, entre outros fatores, que se acredita que sejam importantes para repor o equilíbrio num sistema extremamente desregulado e debilitado como o de alguns destes doentes.

Quando o tratamento farmacológico não é suficiente, o tratamento cirúrgico surge como uma alternativa, muitas vezes inevitável. A intervenção cirúrgica permite remover a inflamação localizada ou realizar uma ileostomia, mas nenhuma tem carácter curativo.

II. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CARMO S.; JUNIOR R.; ERRANTE PR. - **Doença De Crohn, Diagnóstico E Tratamento.** (2016); 4(4):31-50.
2. LICHTENSTEIN G.R.; LOFTUS E.V.; ISAACS K.L.; REGUEIRO M.D.; GERSON L.B.; SANDS B.E. - **ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults.** *Am J Gastroenterol.* (2018); 113(4):481-517.
3. Conditions G. Genetics Home Reference **Crohn disease.** *Genet Home Ref.*
4. MATSUOKA K.; KOBAYASHI T.; UENO F.; MATSUI T.; HIRAI F.; INOUE N.; KATO J.; KOBAYASHI K.; KOBAYASHI K.; KOGANEI K.; KUNISAKI R.; MOTOYA S.; NAGAHORI M.; NAKASE H.; OMATA F.; SARUTA M.; WATANABE T.; TANAKA T.; KANAI T.; NOGUCHI Y.; TAKAHASHI K.; WATANABE K.; HIBI T.; SUZUKI Y.; WATANABE M.; SUGANO K.; SHIMOSEGAWA T. - **Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease.** *J Gastroenterol.* (2018); 53(3):305-353.
5. SULZ M.C.; BURRI E.; MICHETTI P.; ROGLER G.; PEYRIN-BIROULET L.; SEIBOLD F. - **Treatment Algorithms for Crohn's Disease.** *Digestion.* (2020).
6. CORREIA L.; FIDALGO P.; VAZ A.F.; MAGRO F.; PORTELA F.; LAGO P. - **Terapêutica Biológica da Doença Inflamatória do Intestino do Adulto.** *Direção-Geral da Saúde.* (2011):1-21. Disponível em: <http://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0682011-de-30122011-jpg.aspx>
7. TURLEY S.; KNEUSS T.; SUCHECKI L.; STEINBRUNNER A.; TIMPERMAN K. - **Terapêutica Biológica da Doença Inflamatória do Intestino do Adulto.** *Am J Gastroenterol.* (2018); 4(3):481-517.
8. **Anti-integrin therapy for inflammatory bowel disease.** *Gastroenterol WJ.* World Journa Of Pediatrics-articles. (2018); 9327(17) [Consultado a 15 de março de 2020] Disponível em: http://www.wjpc.com/article.asp?article_id=519.
9. RAY B.; SATSANGI J.; HO G. - **Pathogenesis of Crohn's disease.** *F1000 Prime Reports* (2015); 7:44.
10. ABRAHAM C.; CHO J.H.; - **Inflammatory Bowel Disease.** *Bmj.* (2009):2066-2078.
11. GLASSNER K.L.; ABRAHAM B.P.; QUIGLEY E.M.M.; - **The microbiome and inflammatory bowel disease.** *J Allergy Clin Immunol.* (2020); 145(1):16-27.

12. PRASAD S.S.; KEELY S.; TALLEY N.J.; KAIRUZ T.; WALKER M.M. - **Pharmacists' Confidence in Managing Patients with Inflammatory Bowel Disease.** *Pharmacy.* (2020); 8(2):68.
13. AHLUWALIA B.; MORAES L.; MAGNUSSON M.K.; ÖHMAN L. - **Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies.** *Scand J Gastroenterol.* (2018); 53(4):379-389.
14. KUBALLA P.; HUETT A.; RIOUX J.D.; DALY M.J.; XAVIER R.J. - **Impaired autophagy of an intracellular pathogen induced by a Crohn's disease associated ATG16L1 variant.** *PLoS One.* (2008); 3(10):1-8.
15. KHALOIAN S.; RATH E.; HAMMOUDI N.; GLEISINGER E.; BLUTKE A.; GIESBERTZ P., BERGER E.; METWALY A.; WALDSCHMITT N.; ALLEZ M.; HALLER D. - **Mitochondrial impairment drives intestinal stem cell transition into dysfunctional Paneth cells predicting Crohn's disease recurrence.** *Gut.* (2020):1-13.
16. WEHKAMP J.; SALZMAN N.H.; PORTER E.; NUDING S.; WEICHTAL M.; PETRAS R.E.; SHEN B.; SCHAEFFELER E.; SCHWAB M.; LINZMEIER R.; FEATHERS R.W.; CHU H.; LIMA H.; FELLERMAN K.; GANZ T.; STANGE E.F.; BEVINS C.L. - **Reduced Paneth cell α -defensins in ileal Crohn's disease.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2005); 102(50):18129-18134.
17. TOUSSIROT E. - **The IL23 Th17 pathway as a therapeutic target in chronic inflammatory diseases.** *Inflamm Allergy Drug Targets.* (2012); 11(2):159-68.
18. SALAS A.; HERNANDEZ-ROCHA C.; DUIJVESTEIN M.; FAUBION W.; MCGOVERN D.; VERMEIRE S.; VETRANO S.; VANDE CASTEELE N. - **JAK STAT pathway targeting for the treatment of inflammatory bowel disease.** *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* (2020).
19. LEFEVRE P.L.C.; VANDE CASTEELE N. - **Clinical Pharmacology of Janus Kinase Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease.** *J Crohn's Colitis.* (2020):1-12.
20. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Resumo das Características do Medicamento Ustekinumab.** (2018); (Anexo I):1-29. [Consultado a 22 de março de 2020] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_pt.pdf

21. LAMB C.A.; O'BYRNE S.; KEIR M.E.; BUTCHER E.C. - **Gut-selective integrin-targeted therapies for inflammatory bowel disease.** *J Crohn's Colitis.* (2018); 12:S653-S668.
22. TORRES J.; BONOVAS S.; DOHERTY G.; KUCHARZIK T.; GISPERT J.P.; RAINE T.; ADAMINA M.; ARMUZZI A.; BACHMANN O.; BAGER P.; BIANCONE L.; BOKEMEYER B.; BOSSUYT P.; BURISCH J.; COLLINS P.; EL-HUSSUNA A.; ELLUL P.; FREI-LANTER C.; FURFARO F.; GINGERT C.; GIONCHETTI P.; GOMOLLON F.; GONZÁLEZ-LORENZO M.; GORDON H.; HLAVATY T.; JUILLERAT P.; KATSANOS K.; KOPYLOV U.; KRUSTINS E.; LYTRAS T.; MAASER C.; MAGRO F.; MARSHALL J.K.; MYRELID P.; PELLINO G.; ROSA I.; SABINO J.; SAVARINO E.; SPINELLI A.; STASSEN L.; UZZAN M.; VAVRICKA S.; VERSTOCKT B.; WARUSAVITARNE J.; ZMORA O.; FIORINO G. - **ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment.** *J Crohns Colitis.* (2020); 14(1):4-22.
23. INFARMED. IP. - **Resumo Das Características Do Medicamento Sulfassalazina.** *J Chem Inf Model.* (2013); 53(9):1689-1699. [Consultado a 29 de fevereiro de 2020] Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id= 7714 & tipo_doc=rcm
24. LÓPEZ-SANROMÁN A.; CLOFENT J.; GARCIA-PLANELLA E.; MENCHÉN L.; NOS P.; RODRÍGUEZ-LAGO I.; DOMÈNECH E. - **Reviewing the therapeutic role of budesonide in Crohn's disease.** *Gastroenterol y Hepatol (English Ed.)* (2018); 41(7):458-471.
25. INFARMED. I.P. - **Resumo Das Características do Medicamento Budesonida.** (2014) [Consultado a 29 de fevereiro de 2020] Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=50460&tipo_doc=rcm
26. TAKAGI S.; UTSUNOMIYA K.; KURIYAMA S.; YOKOYAMA H.; TAKAHASHI S.; IWABUCHI M.; TAKAHASHI H.; TAKAHASHI S.; KINOUCI Y.; HIWATASHI N.; FUNAYAMA Y.; SASAKI I.; TSUJI I.; SHIMOSEGAWA T. - **Effectiveness of na 'half elemental diet' as maintenance therapy for Crohn's disease: a randomized-controlled trial.** *Aliment Pharmacol Ther.* (2006); 24(9):1333-1340.
27. INFARMED. IP. - **Resumo Das Características do Medicamento Prednisolona.** (2017) [Consultado a 1 de março de 2020] Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4972&tipo_doc=rcm

28. INFARMED. I.P. - **Resumo Das Características do Medicamento Azatioprina** (2018) ;51(1):51. [Consultado a 4 de março do 2020] Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=51337&tipo_doc=rcm
29. NIELSEN O.H.; STEENHOLDT C.; JUHL C.B.; ROGLER G. - **Efficacy and safety of methotrexate in the management of inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials.** *EClinicalMedicine*. (2020); 20:100271.
30. REICHERT J. - **Monoclonal Antibodies as Innovative Therapeutics.** *Curr Pharm Biotechnol*. (2008); 9(6):423-430.
31. AN Z. - **Monoclonal antibodies - a proven and rapidly expanding therapeutic modality for human diseases.** *Protein Cell*. (2010); 1(4):319-330.
32. MILSTEIN C.; ALERTS E. - **Pillars Article: Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined.** *Nature*. (1975); 256(5517):495-497.
33. MOREIRA C. - **Anticorpo Monoclonal.** *Rev Ciência Elem*. (2014); 2(2).
34. BREEDVELD F.C. - **Therapeutic monoclonal antibodies.** *Lancet*. (2000); 355(9205):735-740. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673600010345>
35. MARQUES C.H. - **Aspectos fundamentais à implantação da tecnologia de produção de anticorpos monoclonais humanizados com potencial aplicação terapêutica.** (2005):xv,109-xv,109.
36. SULAIS E. A.; ALAMEEL T. - **Biosimilars to antitumor necrosis factor agents in inflammatory bowel disease.** *Biol Targets Ther*. (2020); 14:1-11.
37. NIELSEN O. H.; AINSWORTH M. A. - **Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease.** *N Engl J Med*. (2013); 369(8):754-762.
38. BILLMEIER U.; DIETERICH W.; NEURATH M. F.; ATREYA R. - **Molecular mechanism of action of anti-tumor necrosis factor antibodies in inflammatory bowel diseases.** *World J Gastroenterol*. (2016); 22(42):9300-9313.
39. LEVIN A. D.; WILDENBERG M. E.; VAN DEN BRINK G. R. - **Mechanism of action of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease.** *J Crohn's Colitis*. (2016); 10(8):989-997.

40. HA C.; MATHUR J.; KORNBLUTH A. - **Anti-TNF levels and anti-drug antibodies, immunosuppressants and clinical outcomes in inflammatory bowel disease.** (2015).
41. WARD M. G.; WARNER B.; UNSWORTH N.; CHUAH S.-W.; BROWNCLARKE C.; SHIEH S.; PARKES M.; SANDERSON J. D.; ARKIR Z.; REYNOLDS J.; GIBSON P. R.; IRVING P. M. - **Infliximab and adalimumab drug levels in Crohn's disease: contrasting associations with disease activity and influencing factors.** *Aliment Pharmacol Ther.* (2017); 46(2):150-161.
42. KATSANOS K. H.; PAPAMICHAEL K.; FEUERSTEIN J. D.; CHRISTODOULOU D. K.; CHEIFETZ A. S. - **Biological therapies in inflammatory bowel disease: Beyond anti-TNF therapies.** *Clin Immunol.* (2019); 206(March 2018):9-14.
43. MITOMA H.; HORIUCHI T.; TSUKAMOTO H.; UEDA N. - **Molecular mechanisms of action of anti-TNF- α agents – Comparison among therapeutic TNF- α antagonists.** *Cytokine.* (2018); 101:56-63.
44. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Resumo Das Características do Medicamento Infliximab.** [Consultado a 20 de março de 2020] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_pt.pdf
45. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Resumo das Características do Medicamento Adalimumab.** [Consultado a 21 de março de 2020] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_pt.pdf
46. BISWAS S.; BRYANT R. V.; TRAVIS S. - **Interfering with leukocyte trafficking in Crohn's disease.** *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* (2019); 38-39:101617.
47. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Resumo das Características do Medicamento Vedolizumab.** [Consultado a 24 de março] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_pt.pdf
48. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Resumo Das Características do Medicamento Natalizumab.** [Consultado a 25 de março] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_pt.pdf
49. SANDBORN W. J.; FEAGAN B.G.; WOLF D. C.; D'HAENS G.; VERMEIRE S.; HANAUER S. B.; GHOSH S.; SMITH H.; CRAVETS M.; FROHNA P. A.; ARANDA R.; GUJRATHI S.;

- OLSON A. - **Ozanimod induction and maintenance treatment for ulcerative colitis.** *N Engl J Med.* (2016); 374(18):1754-1762.
50. WOO, Y. R. - **Molecular Mechanisms and Management of a Cutaneous Inflammatory Disorder: Psoriasis.** (2017).
51. KIM N.; CHU C.; TRAN H.; SHANE R.; MELMED G. P001 - **Pharmacist Role in Inflammatory Bowel Disease Medication Optimization (Primo-IBD).** *Gastroenterology.* (2020); 158(3):S87.
52. MORGAN H.; TAN W.; MARVIN V.; STEEL A.; WAHED M. Mo1792 - **Does a Pharmacist Working in an Out-Patient Clinic Improve Safety for Patients with Inflammatory Bowel Disease?** *Gastroenterology.* (2018); 154(6):S-803-S-804.
53. YOUNG V.; GARZA C. - **Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riblofavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid.** (1998):1564.
54. INSTITUTE OF MEDICINE - **Dietary Reference Intakes for calcium, phosohorus, magnesium, vitamin D and fluoride.** *Natl Acad Press.* (1997):1-432.