

Ana Lima Cruz

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Células T CAR, um Novo Pilar das Terapias Antitumorais” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Joana Faria, do Dr. Augusto Costa e do Professor Doutor João Nuno Moreira e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Imagem da Capa:

https://www.google.pt/search?q=car%20t%20cells&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjzc7I_JjWAhXE0RQKHAYyCygQ_AUICigB&biw=1366&bih=589#imgdii=BQAVhqYZIbAiLM:&imgsrc=9763QLbKm99s6M:

Ana Lima Cruz

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Células T CAR, um Novo Pilar das Terapias Antitumorais” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Joana Faria, do Dr. Augusto Costa e do Professor Doutor João Nuno Moreira e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Ana Lima Cruz, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012156357 declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Células T CAR, um Novo Pilar das Terapias Antitumorais” 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, 11 de setembro de 2017.

Ana Lima Cruz

AGRADECIMENTOS

A todos os elementos da Farmácia Laranjeira, pela confiança, pelos conhecimentos transmitidos e por serem a prova que é o trabalho em equipa que constrói uma “casa”. Em particular, ao Dr. Ramiro Martins por ter permitido a realização deste estágio. Ao Sr. Carlos pelas lições de vida e pelo incentivo a nunca deixar de sonhar. Ao Sr. Casimiro, pela paciência e por ser o reflexo que é a experiência que faz o mestre. À Dr.ª Joana pelo exemplo, pela força incansável e pela amizade. À Patrícia pelos conselhos, por ser sempre a mão amiga e pelas aulas de farmacologia. Ao Nuno, porque não é só de farmacêuticos e técnicos que vive uma farmácia e por demonstrar que todos têm um papel crucial.

A toda a equipa da Phagecon, pela oportunidade, pela partilha de conhecimentos e pelo alento. Em especial, ao Dr. Augusto Costa, por ter autorizado a realização deste estágio, à Dr.ª Sandra Lourenço, pela orientação e à Ana Rodrigues, à Isabel Fortunato e à Joana Santos por me acompanharem e orientarem diariamente.

Ao Professor Doutor João Nuno Moreira, pela inspiração, pelo auxílio e pela paciência nesta caminhada.

Aos meus pais, avós e irmão por serem a base da pessoa que me vou tornando a cada dia, por nunca me fecharem portas e por me deixarem ser livre e lutadora para criar as minhas próprias oportunidades e desafios. Obrigada pelo vosso amor incondicional, serei eternamente grata!

Ao Pedro Fecha, pela garra gigante que tem dentro dele e por ser a pessoa mais cativante e empreendedora que conheço. Por despertar o melhor que há mim e por me fazer crescer com ele.

À Maria Neto, pela presença sem igual e por não me deixar lembrar de nada sem ter estado presente. Por ser uma pessoa com uma paciência inesgotável.

À Rita Neves, companheira de Erasmus e amiga presente mesmo que a distância exista. Obrigada por essa tua energia, loucura e mau feitio.

À Ana Rita Ribeiro e à Carolina Anacleto, por nunca me deixarem esquecer de onde venho e no que acredito, por me terem visto crescer de perto mesmo nos momentos difíceis.

A Coimbra, à FFUC, ao Iboprafora, aos cinco anos mais ricos, intensos e bem vividos da minha história. E a que estas amizades, estes ensinamentos e estas lições, sejam a base de um futuro repleto de sonhos e sucessos! Até sempre, Coimbra!

ÍNDICE

PARTE I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

ABREVIATURAS	2
1. INTRODUÇÃO.....	3
2. APRESENTAÇÃO DA FARMÁCIA LARANJEIRA.....	4
3. ANÁLISE SWOT	5
4. PONTOS FORTES.....	6
4.1 Organização das instalações.....	6
4.2 Sifarma 2000®.....	6
4.3 Gestão de <i>stock</i>	7
4.4 Robot.....	8
4.5 Receitas Eletrônicas Desmaterializadas.....	8
4.6 Conferência de Receituário.....	9
4.7 Cartão Saúde.....	9
4.8 Valormed e recolha de radiografias.....	10
4.9 Santa Casa da Misericórdia.....	10
5. PONTOS FRACOS.....	11
5.1 Localização e População Abrangida.....	11
5.2 Medicamentos Manipulados	11
6. OPORTUNIDADES.....	12
6.1 Formação Contínua.....	12
6.2 Entregas ao Domicílio.....	12
6.3 Acompanhamento Farmacoterapêutico	13
6.4 Página do <i>facebook</i> e vendas <i>online</i>	13
7. AMEAÇAS.....	14
7.1 Centro Comercial 8ª Avenida e Locais de Venda de MNSRM.....	14
7.2 Comunicação Social e <i>Media</i>	14
8. CASOS PRÁTICOS.....	16
9. CONCLUSÃO	18
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	19
11. ANEXOS	20

PARTE II – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM ASSUNTOS REGULAMENTARES

ABREVIATURAS	23
1. INTRODUÇÃO.....	24
2. APRESENTAÇÃO DA PHAGECON.....	25
3. ANÁLISE SWOT	26
4. PONTOS FORTES.....	27
4.1 Organização das instalações.....	27

4.2 Plataformas, <i>templates</i> e vocabulário técnico.....	27
4.3 Melhoria das competências linguísticas	28
4.4 Empresa Gazela e ISO 9001	29
4.5 Unidade Curricular “Assuntos Regulamentares do Medicamento”	29
5. PONTOS FRACOS.....	30
5.1 Organização do Estágio.....	30
5.2 Mudanças frequentes da equipa.....	30
6. OPORTUNIDADES.....	31
6.1 Formação Contínua.....	31
6.2 Formação FFUC.....	31
7. AMEAÇAS.....	32
7.1 Constante Atualização.....	32
8. CONCLUSÃO	33
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34
PARTE III – MONOGRAFIA "CÉLULAS T CAR, UM NOVO PILAR DAS TERAPIAS ANTITUMORAIS"	
ABREVIATURAS	37
1. INTRODUÇÃO.....	38
2. CONTEXTUALIZAÇÃO E BREVE HISTÓRIA.....	39
3. MECANISMO DE AÇÃO.....	40
4. CONSTITUIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO	41
5. ALVOS ESPECÍFICOS EM TUMORES HEMATOLÓGICOS.....	42
CD19 e a Leucemia Linfoblástica Aguda e Crónica	42
CD20 e os Linfomas não-Hodgkin	43
6. ALVOS ESPECÍFICOS EM TUMORES SÓLIDOS.....	44
GD2 e o Neuroblastoma.....	44
7. ANTIGÉNIOS TUMORAIS INTRACELULARES.....	45
WT1 e as Neoplasias Hematológicas e Sólidas.....	45
8. FATORES ENVOLVIDOS NA ANGIOGÉNESE	46
VEGFR-2 e o Melanoma.....	46
9. EFEITOS SECUNDÁRIOS.....	47
10. A REALIDADE FARMACÉUTICA	49
11. O FUTURO	51
12. CONCLUSÃO.....	52
13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53
14. ANEXOS.....	56

RELATÓRIOS DE ESTÁGIO

RESUMO

O Estágio Curricular é parte integrante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e proporciona aos estudantes um primeiro contacto com o mundo profissional.

Neste contexto tive a oportunidade de realizar dois estágios distintos, um em Farmácia Comunitária, na Farmácia Laranjeira, e outro em Assuntos Regulamentares, na Phagecon - Serviços e Consultoria Farmacêutica, Lda.

De forma a descrever e a avaliar a minha experiência, apresento este relatório que expõe os principais pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças (análise SWOT) destes dois estágios.

Palavras-Chave: Ciências Farmacêuticas; Estágio Curricular; Farmácia Comunitária; Assuntos Regulamentares; Análise SWOT.

ABSTRACT

The Curricular Internship is a part of the Integrated Master's Degree in Pharmaceutical Sciences and allows the future pharmacists to have the first contact with the professional world.

In this context I had the opportunity to do two different internships, one in Community Pharmacy, at Farmácia Laranjeira, and another in Regulatory Affairs Company, at Phagecon - Serviços e Consultoria Farmacêutica, Lda.

In order to describe and evaluate my experience, I will present this report which summarises the main strengths, weaknesses, opportunities and threats (SWOT analysis) of these two internships.

Keywords: Pharmaceutical Sciences; Curricular Internship; Community Pharmacy; Regulatory Affairs; SWOT Analysis.

MONOGRAFIA “CÉLULAS T CAR, UM NOVO PILAR DAS TERAPIAS ANTITUMORAIS”

RESUMO

O cancro é a doença do século XXI. Uma doença mortífera, com uma incidência notória na população e com um impacto indiscutível.

Os tratamentos disponíveis ainda são bastante limitados, principalmente em cancros avançados e em cancros refratários, onde as terapêuticas tradicionais se revelam insuficientes.

Esta realidade levou ao desenvolvimento da imunoterapia, que consiste no uso do sistema imunitário do próprio doente para reconhecer e agir contra as células tumorais.

As células T CAR são um exemplo de uma imunoterapia, que se baseia na recolha de células T do doente, que são alteradas de modo a possuírem um recetor de antigénio quimérico, o CAR. Estas células são produzidas para diferentes alvos tumorais consoante o cancro em questão.

Esta terapia inovadora tem demonstrado elevadas taxas de remissão e promete revolucionar o tratamento e o paradigma do cancro.

Palavras-Chave: Cancro; Células T CAR; Imunoterapia; Recetor de Antígeno Quimérico; Células T geneticamente modificadas.

ABSTRACT

Cancer is considered the disease of 21st century. A deadly disease, with an evident rate in the population and with an unquestionable impact.

Available treatments are still very limited, especially in advanced cancers and in refractory cancers, where traditional therapies are insufficient.

This reality led to the development of immunotherapy, which consists of using the patient's own immune system to recognize and act against tumour cells.

CAR T cells are an example of an immunotherapy, which is based on the collection of patient T cells, that are modified to have a chimeric antigen receptor, the CAR. These cells are produced for different targets depending on the cancer.

This innovative therapy has shown high rates of remission and promises to revolutionize cancer's paradigm.

Keywords: Cancer; CAR T cells; Immunotherapy; Chimeric Antigen Receptor; Genetically modified T cells.

PARTE I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

ABREVIATURAS

AMI – Assistência Médica Internacional

ANF – Associação Nacional das Farmácias

DCI – Denominação Comum Internacional

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamentos e Produtos de Saúde, I.P.

MNSRM – Medicamento não sujeito a receita médica

MSRM – Medicamento sujeito a receita médica

NEF/AAC – Núcleo de Estudantes de Farmácia da Associação Académica de Coimbra

I. INTRODUÇÃO

O presente relatório foi elaborado como parte integrante da unidade “Estágio Curricular” que integra o atual plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC).

Esta unidade curricular visa fornecer aos estudantes a oportunidade de estar em ambiente profissional, de pôr em prática todos os conhecimentos adquiridos durante o curso e de sentir a responsabilidade e o trabalho exigente que é ser Farmacêutico.

Parte do meu estágio curricular foi elaborado na Farmácia Laranjeira, em S. João da Madeira, entre 9 de janeiro de 2017 e 27 de abril de 2017, sob a orientação da Dr.^a Joana Faria, Farmacêutica Adjunta. A escolha deste local para realização do meu estágio foi estritamente pessoal e prendeu-se com o facto de já ter realizado um estágio de Verão nesta farmácia, o qual superou as minhas expectativas. A adaptação a este novo desafio foi bastante fácil pois desde cedo houve uma grande amizade com a equipa, que sempre me ajudou e apoiou em tudo o que necessitei.

A receção de estagiários é uma prática comum da Farmácia Laranjeira pelo que estes seguem um plano já delineado. O primeiro mês de estágio foca-se principalmente na receção de encomendas, armazenamento dos produtos e agilização do uso do robot. Posteriormente, os estagiários acompanham os atendimentos realizados pela equipa da farmácia e fazem a medição de parâmetros bioquímicos (glicémia, colesterol total e triglicéridos) e da pressão arterial. Só numa fase mais avançada e, gradualmente, iniciam o atendimento sozinhos.

Neste sentido, este relatório contempla, de uma forma organizada e sucinta, a descrição das várias funções que desempenhei ao longo do meu estágio, dos vários desafios que me foram colocados e ainda, casos práticos que exigiram maior atenção da minha parte. Pretendo assim, avaliar o contexto do estágio e da farmácia em si, pelas minhas próprias palavras e opiniões.

2. APRESENTAÇÃO DA FARMÁCIA LARANJEIRA

A Farmácia Laranjeira é a farmácia mais antiga de S. João da Madeira o que a torna uma referência inegável. Os seus utentes são, na sua maioria, frequentadores de longa data o que permite estabelecer uma relação de confiança entre o farmacêutico e o utente e possibilita um acompanhamento constante.

Tabela 1. Parâmetros de apresentação da Farmácia Laranjeira.

Localização	Rua Oliveira Júnior nº64 3700-203 São João da Madeira
Horário de Funcionamento	Segunda a Sexta: 8h30 – 13h e 14h – 19h30 Sábado: 8h00 – 13h00 <i>Serviço Permanente de 5 em 5 dias</i>
Direção Técnica	Dr. Ramiro Resende Martins
Farmacêuticos	Dr.ª Joana Faria Dr.ª Patrícia Fonte
Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica	Carlos Pinho Casimiro Costa
Responsável Encomendas	Nuno Freitas
Contabilista	Camilo Correia
Auxiliar Limpeza	Lurdes Almeida

3. ANÁLISE SWOT

A análise SWOT deve o seu acrónimo ao inglês *Strengths, Weaknesses, Opportunities* e *Threats* que se traduz em Forças, Fraquezas, Oportunidades e Ameaças. É uma análise feita a dois níveis diferentes, internamente, forças e fraquezas e, externamente, oportunidades e ameaças.

Esta análise permite, de uma forma breve e esquematizada, caracterizar o meu estágio em Farmácia Comunitária e identificar os seus principais pontos fortes e pontos fracos.

Tabela 2. Análise SWOT.

	4. PONTOS FORTES	5. PONTOS FRACOS
Análise Interna	4.1 Organização das instalações 4.2 Sifarma 2000® 4.3 Gestão de <i>stock</i> 4.4 Robot 4.5 Receitas Eletrónicas Desmaterializadas 4.6 Conferência de receituário 4.7 Cartão Saúde 4.8 Valormed e recolha de radiografias 4.9 Santa Casa da Misericórdia	5.1 Localização e População abrangida 5.2 Medicamentos manipulados
	6. OPORTUNIDADES	7. AMEAÇAS
Análise Externa	6.1 Formação Contínua 6.2 Entregas ao Domicilio 6.3 Acompanhamento Farmacoterapêutico 6.4 Página do <i>facebook</i> e vendas <i>online</i>	7.1 Centro Comercial 8ª Avenida e Locais de Venda de MNSRM 7.2 Comunicação Social e <i>Media</i>

4. PONTOS FORTES

4.1 Organização das instalações

A organização da farmácia é fundamental para a harmonia do trabalho de cada um dos funcionários e da equipa no seu conjunto.

A Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de Julho, do Conselho Diretivo do INFARMED estabelece as áreas mínimas das farmácias e das suas divisões, às quais a Farmácia Laranjeira obedece na íntegra. ⁽¹⁾

A Farmácia Laranjeira é constituída por três pisos: cave, rés-do-chão e primeiro andar. A cave abrange a zona de receção de encomendas, o robot onde são armazenados os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e alguns medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), o armazém, o laboratório, o quarto de recolhimento, uma sala destinada a guardar os pertences dos funcionários e uma zona de descanso. *(Anexo 1)*

O rés-do-chão engloba a zona de atendimento ao público, o escritório para conferência do receituário, dois gabinetes de atendimento personalizado para determinação de parâmetros bioquímicos e para administração de injetáveis e um gabinete de dermoestética. *(Anexo 2)*

Por último, o primeiro andar que se destina exclusivamente à parte administrativa incluindo o gabinete da Direção Técnica e vários escritórios.

4.2 Sifarma 2000®

Nos dias de hoje é essencial a existência de um sistema informático que facilite o trabalho de extrema responsabilidade que é prestado numa farmácia comunitária.

O Sifarma 2000® é uma ferramenta fundamental em todo o processo de aquisição, receção e dispensa de medicamentos pois possui uma ampla variedade de funções desde gestão de compras, vendas, stocks, utentes e faturação. O acesso ao sistema é feito através de um código específico de cada utilizador sendo que todos os movimentos ficam gravados e podem ser futuramente consultados.

Este sistema informático revela-se imperativo na medida que adapta as necessidades do farmacêutico às exigências do utente, otimizando tempo, diminuindo a margem de erro e proporcionando um serviço de qualidade. Além disso, permite uma total autonomia de gestão, aumenta a rentabilidade e a produtividade e ajuda na partilha de informação entre a própria farmácia e a Associação Nacional de Farmácias (ANF), o INFARMED e outras entidades.

A utilização do Sifarma 2000[®] foi fácil para mim, em parte devido à formação que o Núcleo de Estudantes de Farmácia (NEF/AAC) disponibilizou no dia 12 de dezembro de 2016, mas também porque o seu uso é bastante intuitivo. Este sistema auxiliou-me bastante, principalmente, no início dos atendimentos, por permitir confirmar posologias e possíveis interações e por permitir o acesso ao histórico dos utentes.

4.3 Gestão de stock

Uma boa gestão de *stock* é aquela que assegura a disponibilidade dos produtos para responder às necessidades dos utentes, evitando quantidades insuficientes, desperdícios e investimentos dispensáveis.

A gestão de *stock* é um processo complexo que exige alguma experiência e depende de vários fatores como o conhecimento dos utentes, dos hábitos de prescrição dos médicos da região e da variabilidade sazonal de alguns produtos.

Em Farmácia Comunitária, a gestão de *stock* é facilitada pelas funções que o Sifarma 2000[®] disponibiliza. Este sistema informático permite criar uma ficha do produto onde se especifica o *stock* mínimo e máximo, o *stock* atual e onde se pode consultar os movimentos do produto através do registo de compras e vendas. É através destes movimentos, que o próprio Sifarma 2000[®] gera, automaticamente, uma proposta de encomenda que pode depois ser retificada.

Atualmente, as farmácias não possuem um *stock* de produtos elevado porque o sistema de distribuição é extremamente eficiente, permitindo adquirir produtos no próprio dia da encomenda e, em casos urgentes, em poucas horas. Na Farmácia Laranjeira, todas as encomendas realizadas até às 13h são recebidas no próprio dia às 16h e todas as que são realizadas até às 19h são recebidas no dia seguinte às 9h.

A Farmácia Laranjeira tem como principais fornecedores a *Alliance Healthcare* e a *Coopropfar*, os quais são responsáveis pelas suas encomendas diárias e instantâneas. No entanto, esta farmácia integra um grupo de compras juntamente com mais duas farmácias, o que permite obter bonificações mais vantajosas e melhores condições de pagamento.

Relativamente aos produtos de dermocosmética, as encomendas são realizadas, na sua maioria, diretamente com os laboratórios, o que possibilita o acesso a promoções, cartazes e amostras.

4.4 Robot

A Farmácia Laranjeira possuiu um robot onde são guardados praticamente todos os MSRM e alguns MNSRM. O robot é uma forma otimizada de armazenamento que garante as condições necessárias para preservar a qualidade dos medicamentos.

A introdução dos medicamentos é feita através da leitura do seu código de barras, seguida da introdução do respetivo prazo de validade. Sendo assim, o robot revela-se uma ferramenta extremamente útil no processo de controlo de prazos de validade e gestão de *stock* pois dispensa primeiramente os produtos com prazo de validade mais curto. Além disso, é um ótimo sistema de segurança pois reconhece as dimensões de cada medicamento detetando quando há alterações destas.

O robot permite ainda um melhor aproveitamento do espaço físico da farmácia e possibilita estar com o utente enquanto a dispensa dos medicamentos acontece, permitindo ter mais tempo para ouvir e aconselhar.

Relativamente aos restantes produtos, os MNSRM e os medicamentos de uso veterinário encontram-se expostos em lineares na parte anterior ao balcão ou guardados em gavetas de armazenamento. Já os produtos de dermocosmética, cuidados capilares, higiene oral, papas e leites infantis estão presentes nos expositores e nas gôndolas ao longo da farmácia, o que permite um maior acesso por parte do utente.

O armazenamento destes produtos é realizado segundo o princípio de FEFO (*first expired, first out*), isto é, os que possuem um prazo de validade mais longo são colocados atrás dos de prazo de validade mais curto, quer no armazém, quer nos expositores e lineares.

A fase inicial do meu estágio focou-se na receção de encomendas, agilização do uso do robot e armazenamento dos produtos, o que me permitiu dominar as funcionalidades do robot e conhecer os produtos que aqui são armazenados. Ao mesmo tempo, o armazenamento dos MNSRM permitiu ir memorizando a sua localização, de forma a rapidamente os encontrar quando necessitava.

4.5 Receitas Eletrónicas Desmaterializadas

O carácter obrigatório das receitas eletrónicas desmaterializadas, implementado a 1 de abril de 2016, revolucionou a dispensa de medicamentos, permitindo ao utente possuir uma única receita com toda a medicação necessária e ainda decidir quais dos medicamentos prescritos necessita aviar.⁽²⁾

As receitas eletrónicas são introduzidas no sistema através dos códigos de acesso, dispensa e direito de opção que estão presentes no guia de tratamento ou na mensagem enviada pelo Ministério da Saúde.

Com a implementação desta medida, as receitas manuais e em papel só são permitidas em casos excecionais como falência do sistema informático, inadaptação do prescriptor ou consulta ao domicílio.

Durante o meu estágio, apercebi-me que os utentes já estavam bastante familiarizados com a prescrição eletrónica e que eles próprios reconheciam as vantagens e a comodidade desta implementação. Relativamente ao papel do Farmacêutico, as receitas eletrónicas tiveram um impacto positivo na diminuição do volume do receituário em papel, facilitando o processo de conferência de receituário e agilizando o trabalho do Farmacêutico.

4.6 Conferência de Receituário

A conferência de receituário é um processo complexo que consiste na avaliação da validade das receitas e que faz parte das muitas responsabilidades do farmacêutico.

Este processo assenta, primeiramente, na verificação da data de validade da receita, na presença da assinatura do médico prescriptor e vinheta identificativa. Posteriormente, averigua-se se o regime de comparticipação, as portarias e os despachos foram bem aplicados, assim como se a receita possui o carimbo da farmácia, a assinatura do utente, a assinatura de quem fez a sua dispensa e a respetiva data. Por último, é feita a separação do receituário por organismos, sendo que as receitas são colocadas ordenadamente, formando um lote completo de trinta. Quando o lote se encontra completo, o verbete de identificação desse lote é emitido, carimbado e colocado a envolver as receitas. No final de cada mês, os lotes são enviados para o Centro de Conferência de Receituário.

Ao longo do estágio, tive a oportunidade de realizar este trabalho de extrema responsabilidade que me permitiu pôr em prática todas as imposições legais que regem a organização e a validação do receituário, essenciais para, posteriormente, a farmácia receber a comparticipação.

4.7 Cartão Saúde

A Farmácia Laranjeira faz parte das “Farmácias Portuguesas”, o que lhe permite disponibilizar aos seus clientes um cartão, o Cartão Saúde, que possibilita a acumulação de pontos. Isto é, na compra de MNSRM e produtos de dermocosmética, cuidados capilares e outros, o preço do produto é convertido em pontos. Relativamente aos MSRM, mesmo com a compra de vários medicamentos, o portador do cartão acumula apenas um ponto.

Quando o número de pontos acumulados é suficiente, o utente pode trocá-los por determinados produtos presentes na revista de Pontos do Cartão Saúde ou emitir vales de desconto que podem ser abatidos no valor da compra.

Este cartão teve uma grande adesão por partes dos utentes da farmácia, dinamizando a venda de produtos de venda livre e aumentando as vantagens para o utente.

4.8 Valormed e recolha de radiografias

A Valormed é a sociedade responsável pela gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso, tendo um papel crucial na preservação do ambiente e da saúde pública.⁽³⁾

A Valormed fornece à farmácia contentores onde são guardados os medicamentos trazidos pelos utentes. Quando os contentores se encontram cheios são pesados, selados e são recolhidos posteriormente por um dos fornecedores da Farmácia Laranjeira (*Alliance Healthcare* ou *Cooprofar*) e são enviados para um Centro de Triagem.

A Farmácia Laranjeira também possibilita aos seus utentes a entrega de radiografias que são recolhidas pela AMI, Assistência Médica Internacional, no âmbito da sua campanha de reciclagem de radiografias.

Esta iniciativa prende-se com o facto de as radiografias possuírem nitrato de prata na sua composição, que é nocivo para o ambiente, mas cuja reciclagem permite a extração da prata. É então, através da venda da prata que a AMI financia alguns dos seus projetos de ajuda humanitária.⁽⁴⁾

Na Farmácia Laranjeira fazemos os possíveis para esclarecer os utentes e sensibilizá-los para a importância de uma correta reciclagem deste tipo de resíduos, como forma de contribuir para a sustentabilidade ambiental.

4.9 Santa Casa da Misericórdia

A Santa Casa da Misericórdia de S. João da Madeira é uma instituição criada com o intuito de responder às necessidades sociais do concelho, prestando cuidados na infância, juventude e terceira idade. Desta forma alberga vários espaços como um lar de idosos, um centro comunitário, uma casa de repouso e variadas creches e ATLS.

Um protocolo estabelecido entre esta instituição e as farmácias da cidade permite o fornecimento direto de cuidados de saúde e de medicamentos. Sendo assim, de 5 em 5 meses, a Farmácia Laranjeira fornece a medicação necessária aos utentes integrados num dos programas da Santa Casa.

5. PONTOS FRACOS

5.1 Localização e População Abrangida

A Farmácia Laranjeira localiza-se numa zona central de S. João da Madeira rodeada por uma vasta área habitacional, cafés, restaurantes e alguns consultórios privados. No entanto, o seu acesso é condicionado na medida em que o estacionamento ao redor é bastante limitado e sujeito a pagamento. Além disso, a construção do Centro Comercial 8ª Avenida moveu o comércio e a população para este estabelecimento, onde se encontra também uma farmácia com um horário mais alargado, acessos facilitados e estacionamento gratuito.

Devido às razões mencionadas anteriormente e ao facto desta ser a farmácia mais antiga da cidade, a sua população-alvo é maioritariamente constituída por idosos. Idosos que já frequentavam esta farmácia quando eram mais novos e que a tradição de vir à Farmácia Laranjeira foi-se mantendo com o passar dos anos e com o crescimento da família.

A prevalência de uma população idosa direcionou o meu estágio para os medicamentos de uso crónico como os antidiabéticos orais, os anti-hipertensores, os medicamentos para a osteoporose, asma e DPOC. Mas, ao mesmo tempo, tornou-o desafiador no sentido que exigiu de mim uma grande capacidade de personalização dos atendimentos e de simplificação das explicações fornecidas e uma grande empatia e respeito pelos utentes.

5.2 Medicamentos Manipulados

A Farmácia Laranjeira foi, durante longos anos, conhecida pelos seus manipulados que eram preparados na hora e adaptados ao utente em causa. Com o passar do tempo e com a massificação da indústria farmacêutica, esta prática antiga foi-se perdendo e foi sendo substituída pelos medicamentos atuais.

Embora a farmácia ainda possua um laboratório, a necessidade de remodelações e de um grande investimento para respeitar as normas em vigor e as boas práticas de preparação de medicamentos manipulados impediram-na de continuar com esta prática.

Atualmente, quando um utente necessita de um medicamento manipulado, a Farmácia Laranjeira encarrega outra farmácia da sua preparação. Este procedimento leva a que a Farmácia Laranjeira não obtenha qualquer lucro com a preparação deste tipo de medicamentos e torna o processo demorado pois essa farmácia localiza-se no Porto. Além disso, foi uma desvantagem no meu estágio não poder preparar, ou pelo menos, observar a preparação de medicamentos manipulados.

6. OPORTUNIDADES

6.1 Formação Contínua

O farmacêutico, como profissional de saúde, tem como dever manter-se informado e atualizado relativamente aos avanços científicos e tecnológicos assim como, à introdução de novos MSRM e MSNRM no mercado.

Esta constante atualização só é possível através de uma formação contínua, que forneça as bases para um atendimento de qualidade, baseado num conhecimento sólido que acompanha a vanguarda da tecnologia.

Ao longo do meu estágio, tive a oportunidade de assistir a variadas formações sobre temas muito distintos. Algumas destas formações foram realizadas por delegados de informação médica na própria farmácia, outras delas decorreram em locais específicos na cidade do Porto. Apresento, no *anexo 3*, uma tabela que contempla todas as formações que participei durante o meu estágio curricular.

Estas formações constituíram um ponto muito positivo pois permitiram-me adquirir novos conhecimentos na área da dermocosmética, produtos capilares, suplementos alimentares e MNSRM. Na fase inicial do meu estágio, senti que a minha formação académica apresentava várias lacunas nestas áreas, que foram sendo colmatadas formação após formação. Presentemente, possuo os conhecimentos necessários para aconselhar, direcionar e responder a eventuais dúvidas do utente no que respeita a este género de produtos.

6.2 Entregas ao Domicílio

Como já foi referido anteriormente, a Farmácia Laranjeira tem como população principal uma população idosa, cliente há muitos anos e de presença assídua na farmácia.

Esta população abrange pessoas com deficiências motoras, com dificuldades de mobilidade e, muitas vezes, com poucos apoios e meios de deslocação até à farmácia. Deste modo, faria todo sentido a Farmácia Laranjeira apostar e diferenciar-se com a prestação de serviços ao domicílio.

Esta prestação de serviços poderia ser realizada por um Farmacêutico ou por um Técnico de Diagnóstico e de Terapêutica que se deslocaria para entregar medicação, esclarecer dúvidas ou mesmo para administração de injetáveis e vacinas.

Esta aposta permitiria à Farmácia Laranjeira destacar-se como pioneira na oferta de um serviço completo de cuidados farmacêuticos, com o rigor e a confiança prestada na farmácia, mas com a comodidade e o conforto de permanecer em casa.

6.3 Acompanhamento Farmacoterapêutico

A Farmácia Laranjeira disponibiliza aos seus utentes variados serviços farmacêuticos entre os quais medição de parâmetros bioquímicos (colesterol total, triglicéridos e glicémia), medição da pressão arterial, administração de injetáveis e preparação da medicação.

De forma a complementar estes serviços, a Farmácia Laranjeira poderia apostar no acompanhamento farmacoterapêutico, uma vertente importante e complexa, principalmente em doentes crónicos e polimedicados, que são a maioria da população deste estabelecimento.

O acompanhamento farmacoterapêutico é uma forma de aconselhamento ao doente que visa elaborar uma revisão pormenorizada da medicação e detetar potenciais reações adversas e interações medicamentosas. O seu objetivo é melhorar a adesão à terapêutica e os resultados desta e, é particularmente vantajoso em utentes idosos, onde a probabilidade de ocorrer interações ou erros de medicação é mais elevada.

A implementação deste serviço reforçaria a vertente empreendedora e atualizada da Farmácia Laranjeira e contribuiria para a afirmação da farmácia, como instituição prestadora de cuidados de saúde de elevado valor clínico.

6.4 Página do *facebook* e vendas *online*

Um mundo que vive, cada vez mais, em função da tecnologia, das redes sociais e das tendências, dita que qualquer estabelecimento deve ter uma página de *facebook*, se não quer ser esquecido. A Farmácia Laranjeira tem uma página desde 2014 e vai sempre publicitando datas importantes, campanhas e promoções.

Como melhorar é a palavra de ordem, a Farmácia Laranjeira poderia tentar dinamizar a página e torná-la mais ativa, de forma a causar um maior impacto com as suas publicações.

Para além disto, e como já foi mencionado previamente, a Farmácia Laranjeira é parte integral de um grupo de compras juntamente com mais duas farmácias, o que lhe permite obter condições de pagamento mais vantajosas. Desta forma, os preços dos seus produtos são bastante competitivos e encontram-se abaixo da média do mercado.

A aposta num *website* para vendas *online* iria permitir o alargamento do leque de clientes, atraindo um setor mais jovem, mais ligado às novas tecnologias e mais preocupado com a beleza e o bem-estar. A Farmácia Laranjeira marcaria a diferença pelo preço apelativo e pela comodidade e privacidade subjacente às compras *online*.

7. AMEAÇAS

7.1 Centro Comercial 8ª Avenida e Locais de Venda de MNSRM

O Centro Comercial 8ª Avenida foi construído em S. João da Madeira em 2007 e, desde então, mobiliza grande parte do comércio e da população para este estabelecimento. Como grande superfície que é, oferece aos consumidores um horário alargado, ótimos acessos, estacionamento gratuito e uma gama ampla de lojas e serviços. A presença de uma farmácia neste estabelecimento contribuiu para uma quebra acentuada nas vendas e para perda de clientes da Farmácia Laranjeira.

Aliado a isto, o Decreto-Lei nº. 238/2007, de 19 de Junho, aprovou a venda de MNSRM e outros produtos de venda livre noutros locais para além das farmácias, o que constituiu e constitui uma grande ameaça às farmácias comunitárias, tanto pelo aumento da concorrência, como pelos preços competitivos que apresentam.⁽⁵⁾ Em S. João da Madeira existem variados locais destes tais como as áreas saúde do Pingo Doce, a loja *Well's* e várias parafarmácias.

A questão da existência de outros locais de venda de MNSRM gerou ainda uma polémica em redor do papel do Farmacêutico e da sua ação, no que respeita ao medicamento e à saúde pública. Isto é, a acessibilidade e a disponibilidade deste tipo de medicamentos, sem a supervisão e o aconselhamento de um profissional de saúde, levantam grandes problemas relacionados com os seus efeitos secundários e interações. A classe farmacêutica ainda hoje se debate com estas questões, tentando demonstrar o valor insubstituível que o farmacêutico tem na diminuição da automedicação inconsciente e no aumento da eficácia da terapêutica, mesmo no que se refere a MNSRM.

7.2 Comunicação Social e Media

A Comunicação Social e os *Media* têm um impacto forte na opinião, nos juízos de valor e no conhecimento da sociedade em geral. Muitas vezes a difusão da informação não é feita de forma explícita o que leva a uma conclusão errada.

Durante o meu estágio, deparei-me com duas situações onde a influência da comunicação social foi notória. Uma delas relativa ao conceito de medicamentos genéricos e a outra relacionada com uma notícia que alertava para o uso em demasia dos inibidores da bomba de protões.

Relativamente aos medicamentos genéricos, apercebi-me que os utentes ainda desconhecem este conceito ou têm uma ideia errada, definindo-os, muitas vezes, como menos eficazes e menos seguros. É muito comum, quando o farmacêutico pergunta se

querem medicamentos genéricos, responderem que querem o que diz na receita, quando, desde que foi implementada a prescrição por DCI, cabe ao utente fazer essa escolha.

Perante esta situação, tive variadas vezes que explicar o que são medicamentos genéricos, quando é que estes estão disponíveis no mercado e o porquê de serem mais económicos. Além disto, tentei sempre sublinhar que estes medicamentos tornam a saúde mais barata para todos, contribuem para a sustentabilidade do Sistema Nacional de Saúde e permitem que as pessoas de classes sociais mais baixas adquiram os medicamentos que necessitam.

Relativamente à notícia do uso em demasia dos inibidores da bomba de protões, esta foi bastante 'badalada' na televisão e nos jornais, alertando para o consumo excessivo destes medicamentos e para os seus efeitos secundários.

Esta notícia foi recebida por grande parte da população da Farmácia Laranjeira como um alerta, o que fez com que os utentes questionassem a função deste medicamento e a necessidade de o utilizar. No entanto, também houve alguns utentes que, devido à notícia, deixaram de tomar o seu inibidor da bomba de protões pois já tomavam há muitos anos e receavam os efeitos secundários deste.

Este exemplo demonstra o impacto que as mensagens divulgadas pelos meios de comunicação social têm na vida e na saúde dos utentes, principalmente quando os utentes não têm um espírito crítico e não conseguem avaliar a veracidade da notícia. Além disto, demonstra o papel ativo e preponderado que o farmacêutico tem de ter, estando sempre preparado e atualizado para responder e esclarecer todas as dúvidas dos seus utentes.

8. CASOS PRÁTICOS

CASO I

Um utente de 35 anos, do sexo masculino, dirige-se à farmácia alegando que está com gripe e que tomou Ilvico N[®] no dia anterior, pelo que deseja outra embalagem.

Quando lhe pergunto que sintomas apresenta, refere apenas que tem o nariz obstruído e algumas dores de garganta. Perante estes sintomas tento esclarecer qual é a diferença entre gripe e constipação: a gripe é uma infeção viral que tem um início abrupto e que se caracteriza por febre elevada, arrepios, dores musculares e um mau estar geral que obriga o doente a ficar na cama. Já a constipação é algo mais suave associado à rinorreia, congestão nasal e dores de garganta.

Desta forma, aquilo que o utente apresenta é uma constipação pelo que o tratamento será meramente sintomático. Devido à sintomatologia específica do doente, tentei explicar que o uso de Ilvico N[®] não é o mais aconselhado neste caso, uma vez que é uma associação de quatro princípios ativos (paracetamol, bromofeniramina, cafeína e ácido ascórbico) e que não ajudará nas dores de garganta.⁽⁶⁾

Neste contexto, sugeri ao doente o Strepfen[®], umas pastilhas que contêm flurbiprofeno, um anti-inflamatório indicado nas dores de garganta de curta duração, as quais o doente pode chupar várias por dia até um máximo de cinco pastilhas.⁽⁷⁾ Relativamente à congestão nasal, aconselhei uma solução para nebulização nasal, o Nasorhinathiol[®], cujo princípio ativo é o cloridrato de oximetazolina. A posologia indicada é entre uma a duas nebulizações em cada narina de 12 em 12 horas, durante um período máximo de 5 dias.⁽⁸⁾

CASO 2

Uma utente de 17 anos, do sexo feminino, dirige-se à farmácia pedindo aconselhamento relativamente às “borbulhas” que lhe apareceram num futuro recente.

Após observar a sua pele, concluo que se trata de uma situação de acne retencional. Tento explicar-lhe que na altura da adolescência a pele tem tendência a ser mais oleosa, isto é, há uma maior produção de sebo pelo que a pele tem um brilho permanente, os poros são mais dilatados e há uma maior propensão para a formação de pontos negros (comedões abertos) e de microquistos (comedões fechados).

Como se trata de acne retencional, aconselho-lhe um gel de limpeza como, por exemplo, o Hyséac Gel Nettoyant⁽⁹⁾ que tem uma ação sebo reguladora e ajuda a matificar a pele e um creme diário, como o Hyséac K18, que vai ajudar na eliminação dos pontos negros e dos microquistos, evitando o seu reaparecimento.⁽¹⁰⁾

Ambos os cuidados devem ser utilizados duas vezes ao dia, de manhã e à noite, fazendo sempre primeiro a limpeza da pele e depois a sua hidratação. Para a limpeza deve-se humedecer o rosto e aplicar o gel, massajando suavemente. A hidratação consiste somente na aplicação do creme no rosto todo. Alertei ainda para o facto que deveria utilizar proteção solar diariamente, para evitar o aparecimento de marcas e cicatrizes.

9. CONCLUSÃO

A realização do Estágio Curricular, parte integrante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, revelou-se uma etapa imprescindível, tanto para a minha formação académica, como para a construção da minha identidade como futura profissional de saúde.

O contacto diário com o utente exigiu de mim um leque de competências técnicas e científicas mas também de competências sociais e comunicativas, mostrando-me o trabalho extremamente desafiador e de elevado cariz humano, que é ser Farmacêutico.

Ao longo do estágio, foram-me colocados vários desafios aos quais fui tentando responder com o maior profissionalismo e coerência, fomentando confiança e segurança em todos os atendimentos e conselhos que prestei. O constante auxílio e partilha de conhecimentos com os restantes elementos da Farmácia Laranjeira contribuiu para a consolidação de saberes e para o enquadramento nesta profissão.

As maiores dificuldades que senti relativamente à transição do contexto académico para o contexto profissional foi o reconhecimento dos nomes comerciais dos medicamentos e a falta de formação referente a MNSRM e a outros produtos de venda livre. Com o avançar do estágio foi possível colmatar estas lacunas e preparar-me melhor para o mercado de trabalho.

Acredito profundamente que este estágio foi o ponto de partida para um futuro que considero promissor, desafiador e cheio de aventuras. Será sempre um orgulho saber que pertenci à tão nobre Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) INFARMED – **Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho**. 2014. [Acedido a 3 de março 2017]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/023-C5_Delib_1502_2014_VF.pdf
- (2) INFARMED – **Despacho n.º 2935-B/2016, de 24 de fevereiro**. 2016. [Acedido a 10 de março 2017]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/043-A1A2_Desp_2935-B_2016_VF.pdf/adfc8e44-02ab-4a9e-8332-d4a6e68ed66a?version=1.1
- (3) Valormed – **Quem somos**. [Acedido a 26 de março 2017]. Disponível na Internet: <http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/5>
- (4) Assistência Médica Internacional – **Reciclagem de Radiografias**. [Acedido a 2 de abril 2017]. Disponível na Internet: <https://ami.org.pt/missao/reciclagem-de-radiografias/>
- (5) INFARMED – **Lei n.º 238/2007, de 19 de junho**. 2007. [Acedido a 15 de abril de 2017]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1065790/011-N_Lei_51_2014_VF.pdf
- (6) INFARMED – **Resumo das Características do Medicamento Ilvico N^º comprimidos revestidos**. 2004. [Acedido a 20 de abril de 2017]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4432&tipo_doc=rcm
- (7) INFARMED – **Resumo das Características do Medicamento Strepfen[®] 8,75 mg pastilhas**. 2010. [Acedido a 20 de abril de 2017]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=31887&tipo_doc=rcm
- (8) INFARMED – **Resumo das Características do Medicamento Nasorhinathiol[®] 0,5 mg/ml gotas nasais, solução**. 2017. [Acedido a 20 de abril 2017]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6014&tipo_doc=rcm
- (9) URIAGE – **Hyséac Gel Nettoyant**. [Acedido a 28 de abril de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.uriage.com/PT/pt/produtos/hyseac-gel-nettoyant>
- (10) URIAGE – **Hyséac KI8**. [Acedido a 28 de abril de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.uriage.com/PT/pt/produtos/hyseac-k18>

II. ANEXOS



Anexo 1. Cave da Farmácia Laranjeira: Zona de receção de encomendas; Robot; Armazém.



Anexo 2. Rés-do-chão da Farmácia Laranjeira: Zona de atendimento ao público; Gabinete de atendimento personalizado; Escritório para conferência de receituário.

Anexo 3. Formações realizadas.

	<p>LIERAC – 25 janeiro 2017 Apresentação das novidades para o ano 2017.</p>
	<p>URIAGE EAU THERMALE – 7 fevereiro 2017 Apresentação da nova gama de cuidados de rosto: <i>Uriage Eau Thermale.</i></p>
	<p>LABESFAL – 22 fevereiro 2017 Formação relativa a produtos administrados em caso de carências nutricionais: Fresubin[®], Survimed[®], Supportan[®], Calshake[®].</p>

	<p>BOIRON – 14 março 2017</p> <p>Formação relativa a todos os produtos homeopáticos da Boiron: Cicarderma[®], Sedatif Pc[®], Oscillococcinum[®], Camilia[®], Homeovox[®].</p>
	<p>RÉNE FURTERER – 15 março 2017</p> <p>Formação relativa à gama completa de cuidados capilares.</p>
	<p>LA ROCHE-POSAY – 16 de março 2017</p> <p>Formação relativa à gama completa de cuidados de rosto, corpo e capilares.</p>
	<p>URIAGE – 23 março 2017</p> <p>Formação relativa à gama completa.</p>
	<p>GEDEON RICHTER – 22 março 2017</p> <p>Formação sobre vulvovaginites.</p>
	<p>BIODERMA – 5 abril 2017</p> <p>Formação relativa à gama completa.</p>
	<p>VICHY – 21 abril 2017</p> <p>Formação relativa à gama completa.</p>

PARTE II

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM ASSUNTOS REGULAMENTARES

ABREVIATURAS

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

CMDh – *Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human*

DCP – Procedimento Descentralizado

eCTD – Documento Técnico Comum eletrónico

EMA – Agência Europeia de Medicamentos

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FFUL – Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

FFUP – Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

FI – Folheto Informativo

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamentos e Produtos de Saúde, I.P.

Infomed – Base de Dados de Medicamentos

ISO – *International Standard Organization*

MRP – Procedimento de Reconhecimento Mútuo

QRD – *Quality Review of Documents*

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SMUH-ALTER – Sistema de Gestão de Medicamentos de Uso Humano – Alterações

UBI – Universidade da Beira Interior

I. INTRODUÇÃO

O presente relatório foi elaborado como parte integrante da unidade “Estágio Curricular” que integra o atual plano de estudos do Mestrado Integral em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC).

Esta unidade curricular visa fornecer aos estudantes a oportunidade de estar em ambiente profissional, de pôr em prática os conhecimentos adquiridos durante o curso e de contactar com a diversidade de equipas que um Farmacêutico pode integrar.

Parte do meu estágio curricular foi realizado na Phagecon – Serviços e Consultoria Farmacêutica, Lda., em Lisboa, entre 5 de junho de 2017 e 1 de setembro de 2017, sob a orientação do Dr. Augusto Costa. A escolha deste local para realização do meu estágio foi estritamente pessoal e prendeu-se com o facto de querer “fugir” à opção mais comum, a Farmácia Hospitalar. A escolha específica do Departamento de Assuntos Regulamentares baseou-se no meu gosto pela área da regulamentação e na curiosidade que tinha em compreender todos os processos, exigências e diretivas que regem o mercado dos medicamentos, tanto a nível nacional, como a nível internacional.

A adaptação a este estágio foi fácil, pois a Phagecon costuma receber estagiários regularmente, pelo que a própria equipa já está habituada a orientar e a delinear as tarefas para estes. Embora o meu orientador fosse o Dr. Augusto Costa, toda a equipa do Departamento de Assuntos Regulamentares e Científicos participou ativamente no meu processo de aprendizagem e de crescimento durante três meses.

De forma a resumir esta experiência, apresento este relatório, que contempla a descrição das várias tarefas que realizei ao longo do meu estágio e dos vários desafios que me foram colocados. Pretendo assim, de forma sucinta, avaliar o contexto do estágio e da empresa em si, pelas minhas próprias palavras e opiniões.

2. APRESENTAÇÃO DA PHAGECON

A Phagecon – Serviços e Consultoria Farmacêutica Lda. é uma empresa portuguesa que presta serviços à Indústria Farmacêutica e que foi criada em 2006, em Coimbra. A sua gama alargada de serviços inclui Assuntos Regulamentares, Assuntos Científicos, Farmacovigilância, Garantia de Qualidade e Formação Personalizada.

Em 2010, devido ao crescimento do mercado e à necessidade de estar perto do seus clientes, a Phagecon moveu os seus escritórios para Lisboa, onde se mantém atualmente.

Hoje, a Phagecon é uma empresa de renome na área, assentando todos os seus serviços nos pilares pelos quais se rege: excelência, eficiência, profissionalismo, qualidade e confidencialidade.⁽¹⁾

A tabela seguinte apresenta os vários departamentos e os membros que integram a equipa da Phagecon:

Tabela 1. Parâmetros de apresentação da Phagecon.

Localização	Avenida José Malhoa, nº 2, Edifício Malhoa Plaza 3º piso, escritório 3.7 1070-325 Lisboa
Proprietária	Dr. ^a Catarina Cardoso
Direção	Augusto Costa
Administração	Álvaro Magalhães Paula Silva
Departamento de Assuntos Regulamentares	Sandra Lourenço (Coordenadora do Departamento) Inês Botelho; Isabel Fortunato João Guerra; Ana Rodrigues Joana Santos
Departamento de Assuntos Científicos	Gina Pereira; Joana Nova Inês Nabais; Ricardo Deus Ana Morgado; Francisco Baptista
Departamento de Farmacovigilância	Vanessa Fachada (Coordenadora do Departamento) Tânia Fernandes; Cláudia Serafim Andreia Leite; Sílvia Ferreira Tiago Matias
Departamento de Garantia de Qualidade	Florbela Martins (Coordenadora do Departamento) João Paulino
Tradutor(a)	Carla Devesa

3. ANÁLISE SWOT

A análise SWOT deve o seu acrónimo ao inglês *Strengths, Weaknesses, Opportunities* e *Threats* que se traduz em Forças, Fraquezas, Oportunidades e Ameaças. É uma análise feita a dois níveis diferentes, internamente, forças e fraquezas e, externamente, oportunidades e ameaças.

Esta análise permite, de uma forma breve e esquematizada, caracterizar o meu estágio em Assuntos Regulamentares e identificar os seus principais pontos fortes e pontos fracos.

Tabela 2. Análise SWOT.

	4. PONTOS FORTES	5. PONTOS FRACOS
Análise Interna	4.1 Organização das instalações 4.2 Plataformas, <i>templates</i> e vocabulário técnico 4.3 Melhoria das competências linguísticas 4.4 Empresa Gazela e ISO 9001 4.5 Unidade Curricular “Assuntos Regulamentares do Medicamento”	5.1 Organização do Estágio 5.2 Mudanças frequentes da equipa
	6. OPORTUNIDADES	7. AMEAÇAS
Análise Externa	6.1 Formação Contínua 6.2 Formação FFUC	7.1 Constante Atualização

4. PONTOS FORTES

4.1 Organização das instalações

A Phagecon é muitas vezes responsável pela gestão do ciclo de vida de um medicamento no mercado, o que envolve todo o processo anterior e posterior à Autorização de Introdução no Mercado (AIM).

Sendo assim, as várias tarefas realizadas nesta empresa exigem uma grande interação e ligação entre os vários departamentos e entre os elementos que as executam. Por esta razão, as instalações estão organizadas em formato *open space*, isto é, a Phagecon é constituída por um único piso dividido em 3 grandes áreas: o departamento de Assuntos Regulamentares e Assuntos Científicos, o departamento de Farmacovigilância em conjunto com o Departamento de Garantia de Qualidade e um escritório destinado à Administração. Para além disto, possuiu uma zona de receção, uma copa para as refeições e várias salas destinadas a apresentações, reuniões, receção de peritos para auditorias, entre outras funções.

A disposição e a própria organização das instalações fomenta o espírito de equipa e o trabalho de grupo que tanto caracterizam esta empresa. Esta disposição foi imperativa no meu estágio, pois permitiu um contacto direto com os meus colegas que sempre me esclareceram e auxiliaram nas várias funções que desempenhei.

4.2 Plataformas, *templates* e vocabulário técnico

No dia-a-dia de um profissional de Assuntos Regulamentares, é muito comum a utilização de plataformas, *templates* e vocabulário técnico inerentes a esta área.

Ao longo do estágio, tive a oportunidade de auxiliar a preparação de documentação necessária à AIM, renovações da AIM e alterações da AIM, tanto para procedimentos nacionais como para procedimentos descentralizados (DCP) e de reconhecimento mútuo (MRP). Realizei ainda alterações ao folheto informativo (FI), ao resumo das características do medicamento (RCM) e à rotulagem, notificações administrativas, respostas a pedido de elementos, alterações de módulos específicos do documento técnico comum (eCTD), entre outras.

Em todas as tarefas que realizei fui aprendendo a trabalhar com diferentes ferramentas, nomeadamente o Infomed, uma base de dados acessível a partir do *website* do INFARMED e essencial para confirmar números de registo, números de processo e titulares da AIM. Além disso, permite aceder ao FI e RCM mais atualizado e com o respetivo carimbo do INFARMED.

Outra plataforma que aprendi a utilizar foi o SMUH-ALTER. O SMUH-ALTER é uma plataforma de submissão eletrónica de pedidos de alterações aos termos da AIM, renovações e notificações administrativas, que tem como base os dados do INFARMED, para que o preenchimento do formulário seja realizado com base nestes dados, facilitando assim o processo de validação.⁽²⁾ Desde de 1 de fevereiro de 2017, que é obrigatória a submissão através desta plataforma, que visa desmaterializar estes processos, ocorrendo exclusivamente por via eletrónica.⁽³⁾

Em relação aos *templates*, um dos mais importante é o QRD (*Quality Review of Documents*) que auxilia na revisão da qualidade de textos como o FI, o RCM e a rotulagem. Este *template* permite guiar-nos nas várias secções, contendo menções obrigatórias a incluir e pode ser consultado no *website* da EMA, em várias línguas.

Os exemplos anteriormente mencionados pretendem demonstrar que a área da regulamentação é bastante rica em abreviaturas e vocabulário técnico aos quais tive de me adaptar, assim como às plataformas e ferramentas necessárias para a realização das diferentes tarefas.

Fui-me apercebendo que nesta área o mais importante é saber onde encontrar a informação e compreender as *guidelines* e os *templates* disponibilizados, de forma a estar permanentemente atualizado. Este conhecimento e o contacto com todas estas realidades foi constante, motivador e enriquecedor.

4.3 Melhoria das competências linguísticas

A crescente preocupação com a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos exigiu a presença de uma autoridade como a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), que monitoriza e supervisiona todos os medicamentos que circulam no mercado europeu.⁽⁴⁾ Aliado a isto, surgiu a necessidade de harmonizar os processos nos diferentes países, o que contribuiu para a utilização da documentação comum em inglês, principalmente quando se trata de DCPs e MRPs, onde as *guidances* são dadas pelo CMDh (o grupo de coordenação deste tipo de procedimentos).

Durante o estágio, integrei, maioritariamente, a equipa responsável pela gestão dos medicamentos dos Laboratórios Basi – Indústria Farmacêutica S.A., pelo que melhorei as minhas competências linguísticas a nível do inglês e do francês, pois estes laboratórios têm os FI nas três línguas (português, inglês e francês). Fiquei encarregue, várias vezes, de verificar a equivalência das traduções e comparar essas traduções com os *mockups* (artes gráficas).

Como a Phagecon presta serviços a empresas farmacêuticas internacionais também preparei vários documentos, em inglês, para essas empresas.

Foi, sem dúvida, uma mais valia poder melhorar o domínio de outras línguas, não só a nível do vocabulário corrente, mas também do vocabulário técnico, tão característico e necessário na regulamentação.

4.4 Empresa Gazela e ISO 9001

Desde de 2012 que a Comissão de Coordenação e Desenvolvimento Regional do Centro elege, anualmente, as empresas gazela existentes na região. Este conceito abrange empresas jovens, empreendedoras e dinâmicas com ritmos de crescimento acelerados, superiores a 20% ao ano.⁽⁵⁾

Em 2014 e 2015, a Phagecon – Serviços e Consultoria Farmacêutica Lda. foi eleita empresa gazela, um título que veio reconhecer e valorizar o seu mérito empresarial e impulsionar o seu crescente desenvolvimento e o seu reconhecimento nacional.

Além disto, a Phagecon é certificada pela ISO 9001 pelo *Bureau Veritas*. A ISO 9001 é uma referência internacional de gestão da qualidade que contribui para a melhoria contínua da organização, focando-se no cliente. Atua desde da metodologia das operações, à abordagem dos processos e à definição dos próprios procedimentos.⁽⁶⁾ Esta ferramenta de gestão interna assegura ao cliente que as altas exigências e padrões de qualidade são cumpridos, prestigiando a imagem da empresa e aumentando a sua credibilidade.⁽⁷⁾

Estes são dois grandes pontos fortes da Phagecon, que contribuíram e contribuem para o seu reconhecimento e prestígio e me deixam orgulhosa de ter realizado parte do meu estágio curricular nesta empresa.

4.5 Unidade Curricular “Assuntos Regulamentares do Medicamento”

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra apresenta um plano curricular que segue as bases desta área de estudos, mas distingue-se pela presença de unidades curriculares tais como a de “Assuntos Regulamentares do Medicamento”.

Esta unidade curricular, lecionada pelo Professor Doutor João José Sousa, no segundo semestre do quarto ano, foca os pontos essenciais sobre os vários procedimentos de AIM, as entidades que os regulam a nível Europeu, a constituição do eCTD e a importância da harmonização desta informação na União Europeia.

Esta formação prévia foi verdadeiramente positiva, principalmente no contexto inicial do estágio, por me ter fornecido os conceitos base para a aplicação no contexto real.

5. PONTOS FRACOS

5.1 Organização do Estágio

Na minha modesta opinião, o meu estágio na Phagecon poderia ter sido mais estruturado e organizado, isto é, deveria haver uma maior planificação das tarefas de modo a haver uma evolução das atividades realizadas.

Senti que fui sendo orientada de uma forma um pouco aleatória, simplesmente pelo volume de trabalho do momento, realizando as tarefas que eram necessárias, consoante as necessidades da equipa. Isto para mim foi uma desvantagem, porque senti que não havia seguimento, ia fazendo de tudo um pouco, lendo sempre as *guidelines* necessárias antes de realizar as tarefas.

Aconteceu, várias vezes, ter que parar uma atividade que estava a realizar para iniciar outra que era mais urgente. Por um lado é completamente compreensível, porque o meu estágio está inserido numa empresa e como tal as minhas tarefas focam-se nas prioridades da própria empresa. Por outro lado, foi prejudicial para a continuidade do meu trabalho e para o assimilar de conhecimentos.

De uma maneira geral, o estágio foi-se tornando repetitivo e fui sentindo que aquilo que fazia era muito limitado, no sentido que nunca tive a oportunidade de preparar a documentação total ou de levar um processo do início ao fim. A realização de tarefas mais abrangentes e complexas exigiria uma grande aposta em formação durante o estágio, o que não é possível devido à sua curta duração e aos encargos para a empresa que nos recebe. Por esta razão, só pude realizar tarefas específicas e curtas, de acordo com as necessidades do momento.

5.2 Mudanças frequentes da equipa

A Phagecon conta, atualmente, com uma equipa de vinte e cinco pessoas, distribuídas pelos vários departamentos. A maioria dos elementos que integram a equipa são bastante recentes nesta empresa, sendo que poucos são os elementos que integram esta organização há mais de dois anos.

Durante o meu período de estágio, que foi somente de três meses, várias pessoas abandonaram a equipa e, conseqüentemente, novos elementos foram integrados, o que reflete a rotatividade e as mudanças frequentes que o grupo sofre.

Embora este não tenha sido um fator que me afetou diretamente, senti que é algo que tem impacto na equipa em geral, por toda a logística posteriormente necessária para reorganizar tarefas, redefinir estratégias e assegurar responsabilidades.

6. OPORTUNIDADES

6.1 Formação Contínua

Os Assuntos Regulamentares caracterizam-se por uma extrema necessidade de atualização e de consulta constantes, para garantir que todos os documentos e processos se guiam pelas normas mais recentes. Isto porque os requisitos exigidos pelas Autoridades Nacionais e pelas Agências Regulamentares do Medicamento estão permanentemente a ser alterados e atualizados.

Estas mudanças legislativas requerem uma forte aposta em formação. A nível interno, na Phagecon, a formação é organizada por colegas mais experientes e, a nível externo, pelo INFARMED.

De uma forma geral, as Entidades Reguladoras do Medicamento facultam *PowerPoints* e preparam *Webinars*, manhãs formativas e *workshops* para que os interessados se mantenham informados. Esta é uma área onde a formação é permanente, infundável e efémera, basta que se mantenha o gosto pela aprendizagem.

6.2 Formação FFUC

Com a realização deste estágio, apercebi-me da posição estratégica e vantajosa que a FFUC assume em relação a outras faculdades do país, pela forma como estruturou o seu plano curricular.

Ao comparar os planos de estudos de todas as Universidades Públicas que lecionam o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, conclui que a FFUC é aquela que apresenta um plano mais diversificado, por incluir cadeiras como “Assuntos Regulamentares do Medicamento”, “Comunicação e Marketing Farmacêutico”, “Farmacovigilância e Farmacoepidemiologia”, “Gestão e Garantia de Qualidade” e “Organização e Gestão Farmacêutica”. A FFUP apresenta apenas duas destas unidades mas somente como unidades curriculares opcionais, assim como a FFUL.^(8,9) Relativamente à UBI e à Universidade do Algarve, estas apresentam, no seu plano, apenas uma unidade curricular semelhante a Gestão Farmacêutica.^(10,11)

Além de apostar numa formação académica diversificada, a FFUC vai mais além e permite aos seus alunos realizar parte do seu estágio curricular nestas áreas, como foi o meu caso.

Esta diferenciação da FFUC permite que os seus alunos se destaquem e que tenham um acesso privilegiado ao mercado de trabalho, o que é notório na Phagecon, onde aproximadamente cinquenta por cento da equipa é constituída por ex-estudantes da FFUC.

7. AMEAÇAS

7.1 Constante Atualização

Como já foi referido previamente, a regulamentação sofre mudanças frequentes com as novas normas e diretivas que vão sendo publicadas pelas Autoridades Regulamentares do Medicamento, a nível nacional e europeu.

Para um profissional desta área torna-se difícil acompanhar todas estas alterações e manter-se ao corrente das exigências e procedimentos vigentes, para que possa realizar o seu trabalho com qualidade e profissionalismo.

É muito comum, nas empresas de Consultoria Farmacêutica, existir uma pessoa encarregue de realizar toda a pesquisa e transmitir essa mensagem aos restantes colegas. Na Phagecon, um membro do Departamento de Assuntos Científicos é responsável pela pesquisa diária nos *websites* do INFARMED, EMA, CMDh e Ordem dos Farmacêuticos, de notícias relevantes, que são depois reencaminhadas para a restante equipa. Só esta interligação de conhecimentos e esforços permite manter a equipa atualizada.

Neste contexto, e na minha opinião, a constante atualização é uma grande ameaça porque o conhecimento presente não pode ser tomado como garantido, tudo está em constante mudança. E, numa área em que o conhecimento e o saber são tão efémeros, cabe-nos a nós, profissionais, mantermo-nos informados.

8. CONCLUSÃO

O Estágio Curricular, parte integrante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, revelou-se uma etapa crucial para o complemento da minha formação académica e para a descoberta do mundo profissional.

A oportunidade de realizar parte deste estágio numa área tão astuta como os Assuntos Regulamentares foi, para mim, um enorme prazer, ainda mais quando realizado numa empresa como a Phagecon – Serviços e Consultoria Farmacêutica Lda..

A adaptação a este contexto profissional, tão diferente da Farmácia Comunitária, levantou algumas dificuldades iniciais relacionadas principalmente com o vocabulário técnico, com as ferramentas necessárias para a execução das tarefas e com a especificidade da área. No entanto, revelou-se positivo porque exigiu de mim uma grande capacidade de assimilação de conhecimentos, num curto período de tempo.

O balanço geral é de enorme satisfação pelos conhecimentos adquiridos, pelos desafios alcançados e pelo contributo e impacto que este estágio teve na construção da futura Farmacêutica que serei. Deu-me uma noção concreta da gestão do ciclo de vida de um medicamento e de todo o trabalho que é realizado e que a maioria das pessoas desconhece e não atribui o verdadeiro valor.

Acredito profundamente que este estágio foi o ponto de partida para um futuro que considero promissor, desafiador e cheio de aventuras. Será sempre um orgulho saber que pertenci à tão nobre Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Phagecon – **Our Mission and company values**. [Acedido a 15 de julho de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.phagecon.pt/missao.php>
- (2) INFARMED – **Manual do Utilizador Externo SMUH-ALTER**. 2013. [Acedido a 20 julho de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/SMUH-ALTER-Externo-Manual-Utilizador-PT-Versao-2Agosto2013.pdf/9b502d4e-c0f7-4db3-a297-d1237e4727d2>
- (3) INFARMED – **Alterações aos termos de AIM / Transferência de titular**. [Acedido a 20 julho de 2017]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim
- (4) European Medicines Agency (EMA) – **About us**. 2017. [Acedido a 20 julho de 2017]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/Other/2016/08/WC500211862.pdf
- (5) Comissão de Coordenação e Desenvolvimento Regional do Centro (CCDRC) – **As 57 Empresas Gazelas 2015 da Região Centro**. 2015. [Acedido a 23 julho de 2017]. Disponível na Internet: http://www.ccdrc.pt/index.php?option=com_docman&view=download&alias=3714-estudo-empresas-gazela-2015-final&category_slug=192&Itemid=739
- (6) Norma Portuguesa – **Sistemas de Gestão da Qualidade (ISO 9001:2008)**. 2008. [Acedido a 24 julho de 2017]. Disponível na Internet: https://www.mar.mil.br/cpce/Arquivos/ISO_9001-2008.pdf
- (7) Bureau Veritas – **Certificação ISO 9001**. [Acedido a 24 julho de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.bureauveritas.pt/services+sheet/certificacao-iso-9001>
- (8) Universidade do Porto – Faculdade de Farmácia. **MICF – Plano Oficial**. 2017. [Acedido a 5 agosto de 2017]. Disponível na Internet: https://sigarra.up.pt/ffup/pt/cur_geral.cur_planos_estudos_view?pv_plano_id=3554&pv_ano_lectivo=2016&pv_tipo_cur_sigla=&pv_origem=CUR#div_id_346641
- (9) Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa – **Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas – Estrutura Curricular**. [Acedido a 5 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: <http://www.ff.ul.pt/wp-content/uploads/2016/11/Mestrado-Integrado-em-Ci%C3%AAnciasFarmac%C3%AAuticas3.pdf>

- (10) Universidade da Beira Interior – **Plano de Estudos: Ciências Farmacêuticas.**
[Acedido a 5 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: <https://www.ubi.pt/PlanoDeEstudos/830>
- (11) Faculdade de Ciências e Tecnologias da Universidade do Algarve – **Plano de estudos.** 2017. [Acedido a 5 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: <https://www.fct.ualg.pt/planos?al=2012/2013&cur=1488>

PARTE III

MONOGRAFIA “CÉLULAS T CAR, UM NOVO PILAR DAS TERAPIAS ANTITUMORAIS”

ABREVIATURAS

ACT – Transferência celular adotiva

ALL – Leucemia linfoblástica aguda

CAR – Recetor de antigénio quimérico

CCR – Recetor quimérico co-estimulador

CLL – Leucemia linfoblástica crónica

CRS – Síndrome de libertação de citocinas

EMA – Agência Europeia de Medicamentos

FDA – *Food and Drug Administration*

GD2 – Disialogangliósido

HLA – Antigénio leucocitário humano

MHC – Complexo principal de histocompatibilidade

scFv – Fragmento variável de cadeia simples

TCR – Recetor das células T

TCRm – Recetor mimético das células T

TILs – Infiltrados linfocitários tumorais

TNFs – Fatores de necrose tumoral

TSA – Antigénio específico tumoral

VEGFR-2 – Recetor do fator de crescimento endotelial vascular

WT1 – *Wilms Tumor 1*

I. INTRODUÇÃO

A presente Monografia foi elaborada como parte integrante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

A relevância deste tema prende-se com o facto de o cancro ser a doença do século XXI. Uma doença muitas vezes silenciosa, dolorosa e fatal, para a qual a cura ainda é um sonho e os tratamentos são limitados.

Aliado a isto, o impacto do cancro é inegável. Em Portugal, surgem cerca de 40 mil novos casos de cancro por ano e a doença mata anualmente 20 mil pessoas.⁽¹⁾ A nível mundial, o cenário foi de 8,8 milhões de mortes em 2015 pelo que se estima que perto de uma em cada seis pessoas morra devido ao cancro.⁽²⁾

Durante longos anos, o tratamento do cancro baseou-se em quimioterapia, radioterapia e cirurgia. No entanto, a evolução da ciência permitiu o aparecimento de novas técnicas, direccionadas para o reconhecimento de alterações moleculares específicas que ocorrem nas células cancerígenas.⁽³⁾

Concretamente, o avanço da tecnologia direccionou as terapias anticancerígenas para os tratamentos imunológicos, em que o sistema imunitário do próprio doente tem a capacidade de reverter a doença. Estas imunoterapias são capazes de reconhecer e combater todos os mecanismos utilizados pelas células cancerígenas para passarem despercebidas, estimulando a ação das células do sistema imunitário.⁽³⁾

As células T CAR (recetor de antigénio quimérico) são um exemplo de imunoterapia e são uma das técnicas mais promissoras para o tratamento do cancro, principalmente em tumores hematológicos como a leucemia e o linfoma, mas também em tumores sólidos como o neuroblastoma e o retinoblastoma.⁽⁴⁾

Por todas estas razões, é com orgulho que desenvolvi a minha Monografia intitulada “Células T CAR, um Novo Pilar das Terapias Antitumorais”.

2. CONTEXTUALIZAÇÃO E BREVE HISTÓRIA

Em 1986, Steven A. Rosenberg partilhou o sucesso da transferência celular adotiva (ACT) de TILs em murghanhos. Os TILs, infiltrados linfocitários tumorais, são uma subpopulação de linfócitos que se infiltra nos tumores em crescimento e que pode ser utilizada para impedir o crescimento contínuo do tumor.⁽⁵⁾ Isto é, quando o sistema imunitário do doente reconhece os TSAs, antigénios que são exclusivamente encontrados ou sobre-expressos em células tumorais, há um aparecimento de TILs, cuja presença está relacionada com uma melhoria do prognóstico.⁽⁶⁾

A ACT consiste na recolha de células infiltradas no tumor do doente, os TILs. Os TILs que melhor reconhecem as células tumorais são selecionados e são criados em cultura em laboratório (expansão *ex vivo*), até atingirem uma grande quantidade. Posteriormente, são ativados com recurso a citocinas, como a IL-2, e é feita a ACT que corresponde à infusão destas células na corrente sanguínea do doente.⁽³⁾

A grande vantagem desta técnica é que os TILs já demonstraram eficácia a detetar as células tumorais. No entanto, podem não estar em quantidade suficiente no microambiente tumoral para erradicar o tumor ou para superar a imunossupressão provocada pelas células tumorais, pelo que pode ser necessária uma infusão de grande quantidade de TILs para ultrapassar estas barreiras.⁽³⁾

A ACT de TILs demonstrou resultados encorajadores nos ensaios clínicos e distinguiu-se como uma opção inovadora devido à sua taxa de regressão tumoral com resultados a longo prazo. Rapidamente a ciência evolui e focou-se em associar a ACT às células T CAR.⁽⁷⁾

As células T CAR são células T que possuem um recetor, o CAR, que fornece a estas células a especificidade de um anticorpo e, simultaneamente, possuem o poder de destruição dos linfócitos T. Quando um antigénio tumoral se liga ao CAR, a cascata de sinalização é ativada o que resulta na ativação e na proliferação das células T, que irão destruir as células tumorais.⁽⁸⁾

Esta terapia individualizada é específica de cada doente e promete revolucionar o tratamento do cancro.

3. MECANISMO DE AÇÃO

As células T CAR, tal como qualquer imunoterapia, envolvem a alteração das células do sistema imunitário do próprio doente (células T), de forma a torná-las aptas para reconhecer e agir contra as células tumorais.⁽³⁾

As células tumorais expressam uma variedade de antigénios que deveriam ser reconhecidos pelo sistema imunitário.⁽⁶⁾ No entanto, a grande dificuldade do seu reconhecimento deve-se ao facto destas expressarem uma pequena quantidade de antigénios tumorais na sua superfície, expressarem proteínas que provocam a inativação do sistema imunitário do doente e induzirem a produção de um microambiente capaz de libertar moléculas que suprimem a resposta imunitária e que, simultaneamente, contribuem para a proliferação e crescimento tumoral.^(3,6)

Estas dificuldades foram colmatadas, em parte, com o desenvolvimento das células T CAR. As células T CAR são células T recolhidas do doente e posteriormente submetidas a reprogramação genética, de modo a possuírem um recetor específico na sua superfície, o CAR.^(3,4) O CAR é um péptido derivado de anticorpos, juntamente com domínios de sinalização derivados de células T, o que permite a ativação das células T após a ligação a antigénios. Este gene CAR pode ser inserido no genoma das células T do doente (transdução) através de vetores retrovirais ou lentivirais. O método de transdução mais aconselhável ainda não é conhecido.^(4,9)

As células T que expressam o CAR crescem em laboratório até atingirem milhões de células e são, depois, injetadas no doente (ACT). Antes de serem injetadas, os doentes recebem uma infusão de ciclofosfamida e/ou fludarabina, que atuam como agentes imunomoduladores de forma a causarem linfodepleção isto é, uma diminuição dos linfócitos do doente e da carga tumoral. Sabe-se que este passo aumenta a eficácia terapêutica desta tecnologia.^(5,7)

Após a infusão das células T CAR, estas multiplicam-se no corpo do doente e são capazes de reconhecer os antigénios alvo expressos nas células tumorais, provocando a sua morte, independentemente do complexo principal de histocompatibilidade (MHC).^(3,4,6) (*Anexo I*)

4. CONSTITUIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO

Em geral, as células T CAR são constituídas por uma porção alvo, um espaçador, um domínio transmembranar e um domínio intracelular.⁽⁴⁾ (Anexo 2)

A porção alvo corresponde ao fragmento variável de cadeia simples (scFv) que é expresso na superfície da célula T CAR e que confere a especificidade e a afinidade antigénica. O scFv é derivado de uma porção do anticorpo que reconhece o antígeno alvo.⁽¹⁰⁾

O espaçador faz a conexão entre a porção alvo e o domínio transmembranar, podendo afetar a função e a capacidade de proliferação da célula T CAR.⁽¹⁰⁾

O domínio transmembranar é aquele que atravessa a membrana celular, ligando o domínio extracelular ao domínio intracelular, levando à expressão do CAR na superfície da célula.⁽¹⁰⁾

O domínio de sinalização intracelular é o que permite classificar as células T CAR em primeira, segunda e terceira geração. A primeira geração consiste apenas num scFv e num CD3 zeta, pelo que não há co-estimulação. Por essa razão, a ativação e a proliferação das células T é limitada, o que leva a uma ação curta e de baixa eficácia.^(4,11)

Como resposta a esta limitação, foi criada uma segunda geração que contém uma molécula co-estimuladora no seu domínio intracelular. Esta molécula deriva dos domínios de sinalização intracelular de proteínas co-estimuladoras e estimula a produção de citocinas, podendo ser, por exemplo, o CD28 ou o 4-1BB.⁽¹⁰⁾ Esta geração demonstrou uma maior ativação, expansão, persistência e crescimento das células T.^(4,11)

De forma a aumentar a eficácia surgiu ainda a terceira geração que contém duas moléculas co-estimuladoras como o CD28, OX40, CD134 ou 4-1BB, aumentando a ativação, a proliferação e a sobrevivência das células T e a sua eficácia antitumoral. Esta múltipla sinalização intracelular, causada pela libertação de moléculas co-estimuladoras, pode levar a uma abundância de citocinas, denominada síndrome de libertação de citocinas (CRS) que pode ser fatal.^(4,11)

Surgiu ainda uma outra geração de células T CAR também conhecida como células T 'TRUCK'. Esta geração apresenta uma modificação genética adicional, o que lhes permite expressar citocinas pró-inflamatórias. Após reconhecerem os TSAs das células tumorais, as células T 'TRUCK' libertam uma grande quantidade de perforinas, granzimas e fatores de necrose tumoral (TNFs), provocando a morte das células tumorais. Em comparação com as três primeiras gerações, as células T 'TRUCK' têm um maior poder de destruição tumoral.⁽⁴⁾ (Anexo 3)

5. ALVOS ESPECÍFICOS EM TUMORES HEMATOLÓGICOS

CD19 e a Leucemia Linfoblástica Aguda e Crónica

Como já foi referido anteriormente, as células T CAR são constituídas por um scFv que lhes confere a especificidade e a afinidade antigénica, pelo que cada scFv é produzido para um alvo específico, neste caso é para o CD19.⁽⁸⁾ Isto é, estas células T CAR acoplam uma cadeira simples anti-CD19 e reconhecem o CD19 expresso pelas células B malignas.^(8,9)

O CD19 é um bom alvo a ser utilizado nesta imunoterapia porque é expresso apenas nas células B e a sua expressão é acentuada e uniforme em células B malignas.^(7,8)

O CD19 é utilizado como alvo em doentes com leucemia linfoblástica aguda (ALL) e leucemia linfoblástica crónica (CLL). A CLL é o tipo mais comum de leucemia em adultos e a ALL é o tipo de cancro mais comum em crianças. O seu tratamento baseia-se essencialmente em quimioterapia, que revela grandes efeitos tóxicos a curto e a longo prazo, pela que a necessidade de uma nova terapia para estes cancros é notória.⁽⁸⁾

Em 2014, *Maude et al.* realizaram um ensaio clínico com trinta doentes, incluindo crianças e adultos com ALL refratária, os quais trataram com células T CAR anti-CD19. Dos trinta doentes, vinte e sete atingiram a remissão completa, o que corresponde a noventa por cento dos participantes. Este ensaio clínico e outros que têm sido realizados, demonstraram que a imunoterapia com recurso a células T CAR anti-CD19 é efetiva e tem potencial para erradicar o tumor.⁽⁴⁾

No entanto, a interpretação dos ensaios clínicos é dificultada pelo facto dos doentes não serem tratados com as mesmas células T CAR. Os diferentes ensaios clínicos usam células T CAR produzidas de maneira diferente, com diferentes domínios co-estimuladores, diferentes vetores de transdução e diferentes doses.⁽⁸⁾

Apesar destas variáveis todas, a Novartis veio confirmar a potencialidade e a eficácia desta terapêutica, com a aprovação das Kymriah, as primeiras células T CAR aprovadas pela FDA (*Food and Drug Administration*). As Kymriah são células T CAR anti-CD19 compostas por CD3 zeta, 4-1BB como domínio de co-estimulação e foram transduzidas com recurso a um vetor lentiviral. No ensaio clínico que serviu de base para a sua aprovação atingiu-se uma percentagem de remissão completa de 83% dos cinquenta e dois doentes envolvidos.⁽¹²⁾

CD20 e os Linfomas não-Hodgkin

Os linfomas são um tipo de cancro que, como o próprio nome indica, têm origem nos linfócitos. A grande diferença entre o linfoma de Hodgkin e de não-Hodgkin é o tipo de linfócitos envolvidos e estes distinguem-se pela presença ou ausência de células Reed-Sternberg, que são linfócitos B malignos, grandes e com vários núcleos.^(13,14)

O tratamento tradicional do linfoma não-Hodgkin incluiu quimioterapia, radioterapia e transplante de células estaminais hematopoiéticas. No entanto, a maioria dos doentes com linfomas não-Hodgkin refratários, ou mesmo os doentes mais idosos, não conseguem tolerar estes tratamentos.⁽¹⁵⁾

O CD20 é uma fosfoproteína não-glicosilada que é expressa na superfície dos linfócitos B, podendo ser utilizada como um marcador específico destas células.^(4,15) Uma vez que grande parte dos linfomas não-Hodgkin têm origem nas células B, e mais de 90% dos doentes expressa o CD20, faz todo o sentido utilizar o CD20 como alvo específico das células T CAR.⁽¹⁵⁾

Till *et al.* desenvolveram um ensaio clínico piloto utilizando células T CAR anti-CD20 de terceira geração, com dois domínios co-estimuladores, o CD28 e o 4-1BB, em doentes com linfoma das células B refratários. Este ensaio contou com a participação de quatro doentes, dos quais dois conseguiram atingir a remissão completa, um a remissão parcial e no outro doente não houve uma expansão adequada das células T modificadas, pelo que os efeitos esperados não foram obtidos. Os resultados deste ensaio revelam-se promissores no sentido em que os doentes com remissão completa conseguiram mantê-la entre 12 a 24 meses, quando o período normal de remissão é de seis.⁽¹⁶⁾

Este estudo levantou ainda outras questões, mostrando que o uso das células T CAR anti-CD20 é possível e benéfico, ainda que apresente limitações relativas à sua expansão e proliferação a longo prazo. Além disso, todo este processo exige um grande número de recursos e investimento e é uma técnica difícil de aplicar a muitos doentes devido à sua individualização.⁽¹⁶⁾

Embora várias diferenças existam entre os diferentes estudos e os doentes sejam em número limitado, Till *et al.* acreditam que relativamente às células T CAR anti-CD20 de terceira geração, as que possuem o CD28 e o 4-1BB como domínios co-estimuladores, são as que demonstram maior eficácia em termos de proliferação e produção de citocinas.⁽¹⁶⁾

6. ALVOS ESPECÍFICOS EM TUMORES SÓLIDOS

GD2 e o Neuroblastoma

O GD2 (disialogangliósido) é uma molécula com elevados níveis de expressão durante o desenvolvimento fetal mas os seus níveis de expressão baixam após este período. A sua baixa expressão nos tecidos normais e a sua elevada expressão na superfície das células tumorais torna-o uma molécula ideal para a imunoterapia. O GD2 é sobre-expresso no neuroblastoma, no retinoblastoma, no melanoma, nos tumores cerebrais e nos sarcomas.⁽¹⁷⁾

Falando especificamente do neuroblastoma, este é um tumor sólido que tem origem nas células nervosas imaturas, pelo que se pensa que se forma durante o desenvolvimento fetal e que afeta principalmente as glândulas adrenais, o abdómen, o peito e a coluna vertebral. Manifesta-se principalmente em crianças menores que os cinco anos de idade.⁽¹⁷⁾

Heczey *et al.* realizaram dois estudos coorte com células T CAR anti-GD2 de terceira geração, com os domínios co-estimuladores CD28 e OX40, em doentes com neuroblastoma refratário. No coorte I utilizaram somente as células T CAR e no coorte II recorreram a um pré-tratamento com ciclofosfamida e fludarabina e só depois injetaram as células T CAR. No coorte I houve deteção das células T modificadas enquanto, no coorte II, a linfodepleção causada pela ciclofosfamida e pela fludarabina revelou um aumento da circulação de IL-15 e uma maior expansão e persistência das células T CAR anti-GD2.⁽¹⁸⁾

Os quatro doentes do coorte I acabaram por ver agravada a sua doença e morreram entre os dias 32 e 506 após a infusão das células T CAR, enquanto os quatro doentes do coorte II faleceram entre o dia 265 e 724 após a infusão.⁽¹⁸⁾

Este estudo demonstra que esta tecnologia aumenta as hipóteses de sobrevivência dos doentes com neuroblastoma e reforça a importância da linfodepleção, para o aumento da expansão *in vivo* das células administradas.⁽¹⁸⁾ Além disso, Heczey *et al.* acreditam que modificações futuras nos domínios de ligação aos antígenos, no espaçador e nos domínios co-estimuladores vão aumentar substancialmente a eficácia das células T CAR anti-GD2 e produzir respostas mais imediatas.

7. ANTIGÉNIOS TUMORAIS INTRACELULARES

WTI e as Neoplasias Hematológicas e Sólidas

De forma geral, os antigénios necessitam de ser expressos na superfície do tumor para serem reconhecidos pelas células T CAR, o que constitui uma grande desvantagem desta tecnologia. No entanto, alguns artigos demonstraram que os antigénios tumorais intracelulares podem ser reconhecidos usando um recetor mimético das células T (TCRm).⁽⁴⁾

Os TCRm são anticorpos monoclonais que funcionam como células T, na medida em que reconhecem péptidos apresentados pelo antigénio leucocitário humano (HLA). Esta abordagem é possível graças à identificação de scFv que reconhecem porções de péptidos de antigénios intracelulares no contexto de HLAs específicos e que são utilizados para criar anticorpos monoclonais TCRm. A integração desses scFvs no CAR gera células T CAR TCRm que reconhecem o alvo num contexto específico de HLA.^(19,20)

Um exemplo de um antigénio tumoral intracelular é o *Wilms Tumor 1* (WTI). O WTI é um fator de transcrição oncogénico que está envolvido na proliferação, diferenciação e apoptose e encontra-se sobre-expresso em várias neoplasias hematológicas e sólidas. A sua sobre-expressão está associada a um mau prognóstico.⁽²⁰⁾

Rafiq *et al.* construíram células T CAR anti-WTI utilizando um scFV que reconhece um péptido derivado do WTI num contexto de HLA-A*02:01. Utilizaram como domínio de co-estimulação o CD28 e a transdução foi feita com um vetor retroviral. O estudo foi elaborado em murganhos com leucemia aguda e com cancro do ovário, de forma a terem um exemplo de tumor hematológico e outro de tumor sólido, respetivamente.

A eficácia *in vivo* das células T WTI-28z (como as denominaram) foi testada utilizando um modelo de xenotransplante. Concluiu-se que estas são capazes de provocar a lise das células tumorais, tanto nos murganhos com leucemia aguda, como nos murganhos com cancro do ovário e que esta tecnologia aumenta significativamente a sobrevivência dos animais, comparando com o grupo controlo (células T CAR CD19-28z).⁽²⁰⁾

Este foi o primeiro estudo a provar a eficácia *in vivo* das células T CAR TCRm. E embora esta hipótese ainda tenha de ser corroborada em seres humanos, é um forte suporte ao potencial das células T WTI-28z tanto no tratamento de anomalias hematológicas, como de tumores sólidos.⁽²⁰⁾

Em suma, a possibilidade das células T CAR TCRm reconhecerem alvos intracelulares contribuirá para o aumento dos alvos possíveis da imunoterapia, eliminando muitas das limitações desta tecnologia ligadas ao número reduzido de antigénios expressos pelas células

tumorais e à imunossupressão causada por estas. Além disso, é uma ótima oportunidade para potenciar o sucesso das células T CAR.⁽²⁰⁾

8. FATORES ENVOLVIDOS NA ANGIOGÉNESE

VEGFR-2 e o Melanoma

A maioria dos tumores sólidos e alguns hematológicos recorrem à angiogénese como forma de assegurar a sobrevivência, a progressão e as metástases tumorais. Por esta razão, as moléculas envolvidas na angiogénese constituem um alvo ideal para as células T CAR, ainda mais porque não possuem as limitações dos alvos tumorais (serem expressos em baixa quantidade na superfície das células tumorais, terem de ter elevada expressão nas células tumorais e reduzida nas células normais e serem difíceis de identificar devido à imunossupressão que inativa o sistema imunitário do doente).⁽²¹⁾

O VEGFR-2, recetor do fator de crescimento endotelial vascular, é uma molécula envolvida na regulação da angiogénese e é responsável pela vascularização dos tecidos neoplásicos. A sua sobre-expressão está relacionada com a invasão, a sobrevivência, as metástases e a recorrência dos tumores.⁽²¹⁾

Chinnasamy *et al.* desenvolveram células T CAR anti-VEGFR-2 e testaram-nas em duas estirpes diferentes de murghanhos com cinco tipos diferentes de tumores subcutâneos estabelecidos (melanomas). Chegaram à conclusão que havia uma inibição significativa do crescimento tumoral durante a segunda e a terceira semana, na qual o tumor se tornou necrótico e fibroso. No entanto, após este período de remissão, pequenos nódulos do tumor reapareceram na periferia e alguns regeneraram.

Embora este estudo seja uma forte prova da eficácia das células T CAR anti-VEGFR-2 na inibição do crescimento tumoral e da angiogénese patológica *in vivo*, ainda é necessário um aprofundamento da técnica, de modo a aumentar a sua eficácia e a assegurar a destruição completa do tumor.⁽²¹⁾

Em 2013, Chinnasamy *et al.* desenvolveram outro estudo baseado na associação das células T CAR anti-VEGFR-2 e das células T com um recetor de células T modificado (TCR), que demonstrou um efeito inibitório sinérgico do crescimento tumoral e uma sobrevivência acentuada, muito superior a cada um destes métodos individualmente. Isto comprovou que a dupla terapia aumenta a quantidade de células T infiltradas no tumor.⁽²²⁾

Apesar desta associação, o uso de terapias cujos alvos são moléculas relacionadas com a angiogénese ainda apresenta um sucesso limitado que pensa-se estar relacionado com as múltiplas vias envolvidas na angiogénese e com a complexidade do processo.⁽²²⁾

9. EFEITOS SECUNDÁRIOS

O progresso das células T CAR tem sido limitado pelos efeitos secundários a elas associados e pelas limitações da própria técnica. A dificuldade de encontrar um alvo com elevada expressão em células tumorais e baixa em células normais, a fraca expansão *in vivo* das células T modificadas, o problema da persistência a longo prazo e o risco de mutações genéticas, são algumas das limitações que ainda têm de ser ultrapassadas.^(6,9)

As células T são alteradas de forma a possuírem o gene CAR que é introduzido por um vetor retroviral ou lentiviral.^(4,9) Este gene é inserido aleatoriamente no genoma pelo que os oncogenes podem ser ativados se o local de inserção for a área proto-oncogene. Isto poderá levar a um elevado risco de mutações genéticas após as células T serem reintroduzidas no organismo do doente.⁽⁴⁾

Para evitar tal acontecimento, deve ser utilizada a TALEN e a CRISPR/caspase-9 que são poderosas ferramentas de edição genómica. Esta inserção deve ocorrer em locais cromossómicos de forma a não perturbar a atividade genómica endógena, nem provocar mutagenicidade.⁽⁴⁾

A síndrome de libertação de citocinas (CRS) é um dos principais efeitos secundários das células T CAR. Consiste numa resposta inflamatória sistémica desencadeada pelo elevado nível de citocinas, principalmente de IL-2, necessário para a ativação e proliferação destas células T modificadas.⁽⁹⁾ É caracterizada por febres altas, hipoxia, hipotensão e pode levar à falência de órgãos (originando insuficiência renal e respiratória) devido à excessiva produção de citocinas pró-inflamatórias.⁽⁴⁾ Pode provocar ainda citopenia, alterações da coagulação e alterações neurológicas.^(9,23)

Os parâmetros exatos que caracterizam a CRS são: febre durante 3 dias consecutivos, aumento do valor das citocinas e, pelo menos, um sinal clínico de toxicidade, que pode ser: hipotensão, hipoxia (pO₂ inferior a 90%) ou distúrbios neurológicos como alterações do estado mental, convulsões, alucinações, confusão, encefalopatia ou delírio.^(9,23)

A CRS pode ser pouco severa e auto-limitada ou severa e fatal. As síndromes não severas aparecem normalmente três dias após a infusão, enquanto as severas um dia após a infusão.⁽⁹⁾ Uma síndrome severa exige, normalmente, um acompanhamento médico com recurso a antipiréticos, ventilação mecânica ou métodos para aumento da pressão arterial. Em casos específicos, foram utilizados corticosteroides, que reverteram rapidamente os sintomas mas, simultaneamente, destruíram as células T CAR.⁽⁹⁾

A maioria dos doentes com CRS apresenta altos níveis de IL-6, uma citocina que é secretada pelas células T e pelos macrófagos como resposta à inflamação. Sendo assim, o

tratamento desta síndrome pode passar pelo uso de um anticorpo monoclonal, o tocilizumab, que bloqueia o recetor da IL-6, resolvendo rapidamente a síndrome, estabilizando a pressão arterial e não destrói as células T CAR.⁽³⁾

Tanto os corticosteroides como o tocilizumab podem ser utilizados como terapias de associação para reverter os efeitos secundários provocados pelas células T CAR, levando entre um a três dias para controlar a sintomatologia.⁽²³⁾

De forma a prever o aparecimento da CRS, realiza-se a monitorização sérica de marcadores de inflamação sistémica tais como a proteína C-reativa, que pensa-se que esteja relacionada com os níveis de IL-6, pelo que pode ser utilizada como um biomarcador de previsão.^(9,23)

Outro efeito secundário comum do uso das células T CAR é a aplasia das células B. Alguns doentes desenvolveram uma depleção a longo prazo das células B, que persistiu após os níveis de células T CAR diminuírem abaixo dos limites mensuráveis. A depleção das células B provoca hipogamaglobulinémia, isto é, um baixo nível de imunoglobulinas (anticorpos) no sangue. A hipogamaglobulinémia aumenta acentuadamente o risco de infeções, pelo que o tratamento passa, normalmente, por uma infusão de imunoglobulinas.⁽⁸⁾

10. A REALIDADE FARMACÊUTICA

Juno Therapeutics Inc.

A Juno Therapeutics Inc. é uma empresa de biotecnologia que se tem dedicado, nos últimos anos, ao desenvolvimento de diferentes células T CAR e de ensaios clínicos com estas.

Em Dezembro de 2016, apresentou dados preliminares positivos para as JCAR017, que são células T CAR com o 4-1BB como domínio de co-estimulação, que são utilizadas em doentes com linfomas não-Hodgkin. Esses dados indicavam uma taxa de resposta de 80% e uma taxa de remissão completa de 60%.⁽¹⁰⁾

Já a 2 de março de 2017 a realidade foi outra. A Juno Therapeutics viu-se obrigada a interromper um ensaio clínico de fase II com as células JCAR015, indicadas em adultos com ALL refratária, após duas mortes inesperadas. Essas mortes juntaram-se a outras três, de outro ensaio clínico prévio, todas elas devido a edema cerebral.⁽²⁴⁾

Relativamente às primeiras três mortes, a Juno Therapeutics justificou-as com a mudança do protocolo relativo ao pré-tratamento dos doentes. Anteriormente era só ciclofosfamida e passou para a combinação de ciclofosfamida com fludarabina, pelo que atribuíram à fludarabina a causa da neurotoxicidade. Os edemas cerebrais só foram reportados neste tipo específico de células T CAR e pensa-se que não houve uma administração de esteroides conveniente para evitar esta toxicidade.⁽²⁴⁾

Embora a Juno Therapeutics assegure que o seu objetivo continua a ser desenvolver melhores tratamentos para os doentes com ALL e que, continua positiva relativamente ao poder e à aplicabilidade da sua tecnologia, reconhece que a segurança é primordial, para evitar toxicidades inesperadas como a que ocorreu nos ensaios com as JCAR015.⁽²⁴⁾

Kite Pharma

A Kite Pharma é uma empresa que tem como objetivo principal mudar o paradigma do tratamento do cancro, pelo que tem investido imenso no aperfeiçoamento de células T CAR.

As Axi-cel (*axicabtagene ciloleucel*) foram desenvolvidas para os linfomas não-Hodgkin agressivos quimiorrefratários, isto é, para doentes em que a quimioterapia não atinge os resultados desejados. O ensaio com estas células, denominado ZUMA-1, conta com 101 participantes e conseguiu obter uma taxa de resposta de 82% após uma única infusão e uma taxa de remissão completa de 39% durante nove meses.⁽²⁵⁾

A Kite Pharma já fez o pedido de *Biologics License Application* à FDA, para aprovação do uso das Axi-cel em doentes com linfomas não-Hodgkin agressivos e também já iniciou o seu pedido de Autorização de Introdução no Mercado à Agência Europeia de Medicamentos (EMA). A EMA atribuiu-lhe o estatuto de medicamento prioritário, que tem como objetivo apoiar o desenvolvimento de medicamentos de alta necessidade e acelerar a revisão e a aprovação destas terapias inovadoras.⁽²⁶⁾

Os resultados excecionais e a esperança da aprovação das Axi-cel em 2018, tornam esta tecnologia uma realidade cada vez mais próxima e cada mais eficaz.

Novartis

A Novartis recebeu, a 30 de agosto de 2017, a primeira aprovação pela FDA de uma terapia baseada em células T CAR. As Kymriah podem ser administradas a crianças e adultos, até aos 25 anos de idade, com ALL refratária ou com, pelo menos, duas recidivas. Menos de 10% dos doentes nestas condições sobrevivem cinco anos, pelo que as Kymriah prometem ser uma alternativa para estes doentes, que tanto precisam de novas opções.⁽¹²⁾

Estas células T CAR têm como alvo o CD19, pelo que se tratam de células T CAR anti-CD19 com o 4-1BB como domínio de co-estimulação. São produzidas a partir das células de cada doente e são disponibilizadas na forma de suspensão para infusão intravenosa, sendo administradas apenas uma vez.⁽¹²⁾ (Anexo 4)

O preço das Kymriah é de 475.000\$ (aproximadamente 400.000€) para uma única infusão. Este preço não inclui o custo do tratamento pré-infusão, os custos de hospitalização nem os custos associados a reações adversas. Quando esses custos são adicionados, o valor total médio para um ano de tratamento é cerca de 547.000\$ (equivalente a cerca de 462.000€).⁽¹²⁾

Juntamente com esta aprovação, a FDA autorizou uma estratégia de avaliação do risco para as Kymriah. Esta estratégia visa educar os profissionais de saúde sobre os riscos associados ao tratamento, de forma a garantir o acesso seguro a esta terapia. A Novartis também estabeleceu uma rede de centros de tratamento que vão ser intensivamente treinados para o uso das Kymriah e para os cuidados a fornecer ao doente.⁽¹²⁾

Os ensaios realizados pela Novartis demonstraram que 83% dos doentes que receberam as Kymriah alcançaram a remissão completa, pelo que se acredita que esta tecnologia vai revolucionar o tratamento e o seguimento do cancro.⁽¹²⁾

II. O FUTURO

As células T CAR têm demonstrado resultados promissores pelo que se pensa que, futuramente, irão ser um dos pilares do tratamento de vários cancros refratários. Esta tecnologia, independente do MHC e específica de cada tumor, consegue que sejam detetadas células T CAR em locais como o sistema nervoso central, onde muitas células tumorais permanecem intactas mesmo após quimioterapia e radioterapia. Além disso, as células T CAR circulam pelo corpo, podendo atuar mesmo após a metastização do tumor.⁽³⁾

Acredita-se que o futuro da imunoterapia estará relacionado com o aprofundamento e com a realização de estudos em humanos com células T CAR destinadas a alvos tumorais intracelulares e a alvos envolvidos na angiogénese. Para ambos os casos, o desenvolvimento ainda está numa fase inicial, pelo que há um grande potencial a explorar.⁽⁴⁾

Devido à dificuldade de encontrar alvos tumorais específicos e à falta de especificidade que pode levar a efeitos secundários, alguns cientistas acreditam que o futuro assentará numa estratégia de “dupla segmentação”. Isto é, o CAR reconheceria o antígeno A e o recetor quimérico co-estimulador (CCR), reconheceria o antígeno B. Esta técnica permitiria que as células T CAR reconhecessem o tumor e que não fossem ativadas nos tecidos que expressassem somente o antígeno A, pois a ativação das células T seria pouco efetiva na ausência de reconhecimento do antígeno B. As células T CAR não reagiriam em tecidos que só expressassem o CCR porque não seriam ativadas.⁽⁴⁾ (Anexo 5)

As células T CAR são específicas de um determinado antígeno, no entanto, elas podem ser ativadas na presença de epítomos semelhantes de antígenos diferentes. De forma a evitar este acontecimento, poderiam ser desenvolvidas células T CAR ativadoras e inibidoras (iCAR). As iCAR propagariam um sinal inibitório dominante, como o PD-1 ou o CTLA-4, que permitiria a supressão da citotoxicidade das células T e as CAR seriam capazes de ativar totalmente as células T. As células tumorais que expressassem somente o antígeno ativador, ativariam as células T CAR, enquanto as células normais que expressassem ambos os antígenos inibiriam as células T CAR. Esta abordagem poderia melhorar a seletividade tumoral e serviria como um mecanismo de segurança.^(4,8)

Além destas estratégias, existem outras relacionadas com o uso de duas células T CAR com diferentes afinidades, que conseguissem distinguir células normais e células tumorais baseando-se na densidade dos antígenos.⁽⁴⁾

Estas são algumas das hipóteses que poderão ser exploradas no futuro, mas muitas outras surgirão. Numa tecnologia tão promissora e com tantas variáveis relativas ao processo de produção, à infusão e à proliferação *in vivo*, as opções de desenvolvimento são infinitas.

12. CONCLUSÃO

O cancro é uma realidade cada vez mais presente no nosso século e no nosso meio. O desafio atual passa por desenvolver fármacos, biofármacos e tecnologias que nos permitam atuar nos vários tipos de cancro e nas diferentes fases do seu desenvolvimento.

As células T modificadas surgem como uma tecnologia capaz de introduzir genes que transformam as células T CAR em células efetoras do sistema imunológico, capazes de reconhecer e de provocar a morte das células tumorais.

As células T CAR têm vindo a revelar-se uma opção inovadora e promissora, com resultados de remissão parcial e completa e um aumento da sobrevivência dos doentes. Estas células tornam-se ainda mais atrativas em doentes com cancros refratários ou recorrentes, para quem as opções são poucas e ineficazes.

Embora estas células T modificadas ainda apresentem falhas e dúvidas relativas à sua especificidade, à sua construção, à sua expansão a longo prazo, à sua componente co-estimuladora e à sua dose ideal, o seu sucesso é inegável.

Com o lançamento da primeira linha de células T CAR aprovadas pela FDA, a 30 de agosto de 2017, o futuro desta tecnologia só pode ser grande e de grandes conquistas.

É com um enorme satisfação que vejo realizada a minha Monografia, sobre um tema tão atual e tão interessante. Espero que esta etapa seja o ponto de partida para um futuro que considero promissor, desafiador e cheio de aventuras. Será sempre um orgulho saber que pertenci à tão nobre Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

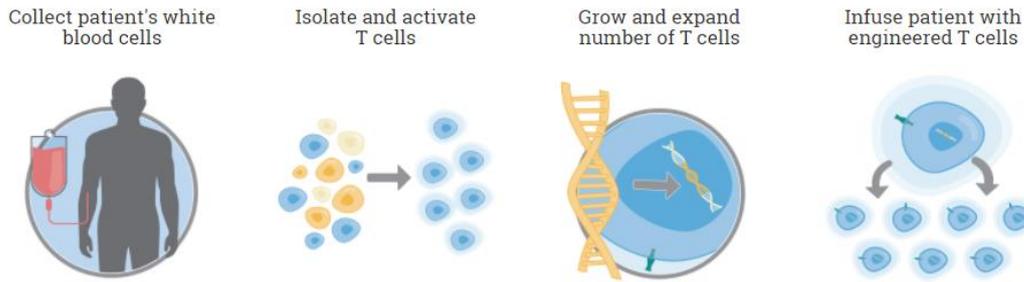
13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Serviço Nacional de Saúde – **Cancro em Portugal**. 2017. [Acedido a 25 de maio 2017]. Disponível na Internet: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2017/04/04/cancro-em-portugal/>
- (2) World Health Organization – **Cancer**. 2017. [Acedido a 25 de maio 2017]. Disponível na Internet: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
- (3) National Cancer Institute – **CAR T Cells: Engineering Patients’ Immune Cells to Treat Their Cancers**. 2017. [Acedido a 30 de maio 2017]. Disponível na Internet: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells>
- (4) SHA, Huan-huan *et al.* – **Chimaeric antigen receptor T-cell therapy for tumour immunotherapy**. *Biosci Rep.* 37:1 (2017).
- (5) ROSENBERG, Steven A. *et al.* – **A New Approach to the Adoptive Immunotherapy of Cancer with Tumor-Infiltrating**. *Science.* 233:4770 (1986) 1318–1321.
- (6) DANIYAN, Anthony F. O.; BRENTJENS, Renier J. – **At the Bench: Chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy for the treatment of B cell malignancies**. *J Leukoc Biol.* 100:6 (2016) 1255–1264.
- (7) PHAN, Giao Q.; ROSENBERG, Steven A. – **Adoptive cell transfer for patients with metastatic melanoma: The potential and promise of cancer immunotherapy**. *Cancer Control.* 20:4 (2013) 289–297.
- (8) LORENTZEN, C. L.; STRATEN, P. T. – **CD19-Chimeric Antigen Receptor T Cells for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukaemia and Acute Lymphoblastic Leukaemia**. *Scan J Immunol.* 82:4 (2015) 307–319.
- (9) MAUDE, Shannon L. *et al.* – **Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia**. *N Engl J Med.* 371:16 (2014) 1507–17.
- (10) Juno Therapeutics – **CAR T Science**. 2016. [Acedido a 13 de junho 2017]. Disponível na Internet: <https://www.cartcellscience.com/car-t-cell-therapy-design-moa>
- (11) WANG, Mingjun *et al.* – **Current advances in T-cell-based cancer immunotherapy**. *Immunotherapy.* 6:12 (2014) 1265–78.

- (12) Novartis – **Novartis receives first ever FDA approval for a CAR-T cell therapy, Kymriah (CTL019), for children and young adults with B-cell ALL that is refractory or has relapsed at least twice.** 2017. [Acedido a 1 de setembro 2017]. Disponível na Internet: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-receives-first-ever-fda-approval-car-t-cell-therapy-kymriahtm-ctl019>
- (13) National Cancer Institute – **Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version.** 2017. [Acedido a 19 de junho 2017]. Disponível na Internet: <https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/adult-nhl-treatment-pdq>.
- (14) American Cancer Society – **What Is Non-Hodgkin Lymphoma?** 2016. [Acedido a 19 de junho 2017]. Disponível na Internet: <https://www.cancer.org/cancer/non-hodgkin-lymphoma/about/what-is-non-hodgkin-lymphoma.html>. Published 2016.
- (15) CHEN, F. *et al.* – **Construction of Anti-CD20 Single-Chain Antibody-CD28-CD137-TCRzeta Recombinant Genetic Modified T Cells and its Treatment Effect on B Cell Lymphoma.** *Med Sci Monit.* 21(2015) 2110–2115.
- (16) TILL, Brian G. *et al.* – **CD20-specific adoptive immunotherapy for lymphoma using a chimeric antigen receptor with both CD28 and 4-1BB domains : pilot clinical trial results.** *Blood.* 119:17 (2012) 3940–3950.
- (17) PRAPA, Malvina *et al.* – **A novel anti-GD2/4-1BB chimeric antigen receptor triggers neuroblastoma cell killing.** *Oncotarget.* 6:28 (2015) 24884–24894.
- (18) HECZEY, Andras *et al.* – **CAR T Cells Administered in Combination with Lymphodepletion and PD-1 Inhibition to Patients with Neuroblastoma.** *Mol Ther.* 25:9 (2017) 1–11
- (19) TRENEVSKA, Iva *et al.* – **Therapeutic Antibodies against Intracellular Tumor Antigens.** *Front Immunol.* 8:2017) 1001.
- (20) RAFIQ, Sarwish *et al.* – **Optimized T-cell receptor-mimic chimeric antigen receptor T-cells directed towards the intracellular Wilms Tumor 1 antigen.** *Leukemia.* 31:8 (2017) 1788–1797.
- (21) CHINNASAMY, D. *et al.* – **Gene therapy using genetically modified lymphocytes targeting VEGFR-2 inhibits the growth of vascularized syngeneic tumors in mice.** *J Clin Invest.* 120:11 (2010) 3953–3968.

-
- (22) CHINNASAMY, D. *et al.* – **Simultaneous Targeting of Tumor Antigens and the Tumor Vasculature using T Lymphocyte Transfer Synergize to Induce Regression of Established Tumors in Mice.** *Cancer Res.* 73:11 (2013) 3371–3380.
- (23) DAVILA, Marco L. *et al.* – **Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia.** *Sci Transl Med.* 6:224 (2014).
- (24) Genetic Engineering & Biotechnology News – **Juno Halts Development of CAR T-Cell Cancer Immunotherapy Candidate JCAR015.** 2017. [Acedido a 30 de agosto 2017]. Disponível na Internet: <http://www.genengnews.com/gen-news-highlights/juno-halts-development-of-car-t-cell-cancer-immunotherapy-candidate-jcar015/81253961>.
- (25) Kite Pharma – **Technology.** 2017. [Acedido a 30 de agosto 2017]. Disponível na Internet: <http://www.kitepharma.com/our-research/technology/>
- (26) McKee S. – **Kite first to submit CAR-T therapy in Europe.** 2017. [Acedido a 30 de agosto 2017]. Disponível na Internet: http://www.pharmatimes.com/news/kite_first_to_submit_cart_therapy_in_europe_1199907

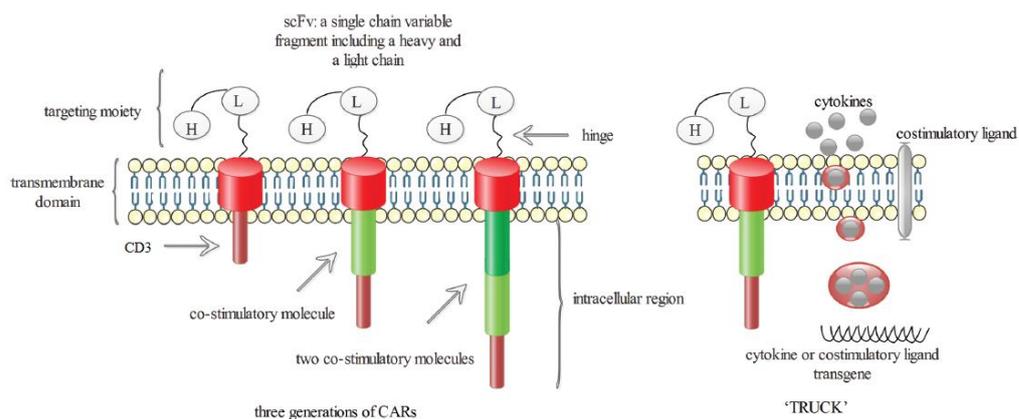
14. ANEXOS



Anexo 1. As diversas etapas da produção das células T CAR: recolha de glóbulos brancos do doente; isolamento e ativação das células T; crescimento e expansão do número de células T; infusão das células T modificadas no doente. Adaptado (25)



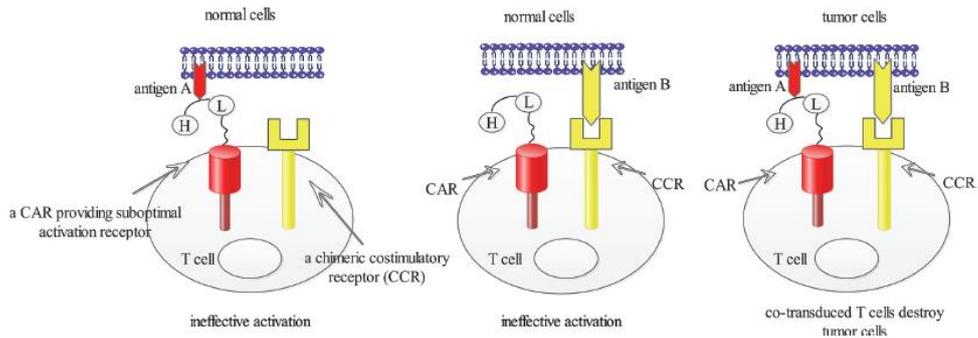
Anexo 2. Imagem representativa de uma célula T CAR: 1. Porção alvo, 2. Domínio Transmembranar, 3. Domínio Co-estimulador. 4. CD3 zeta. Adaptado (10)



Anexo 3. Imagem representativa das várias gerações de células T CAR: Primeira geração, segunda geração, terceira geração e células T 'TRUCK'. Adaptado (4)



Anexo 4. Suspensão para infusão intravenosa de Kymriah. Adaptado (12)



Anexo 5. Imagem representativa da estratégia de “dupla segmentação” com recurso ao CAR e ao CCR. Adaptado (4)