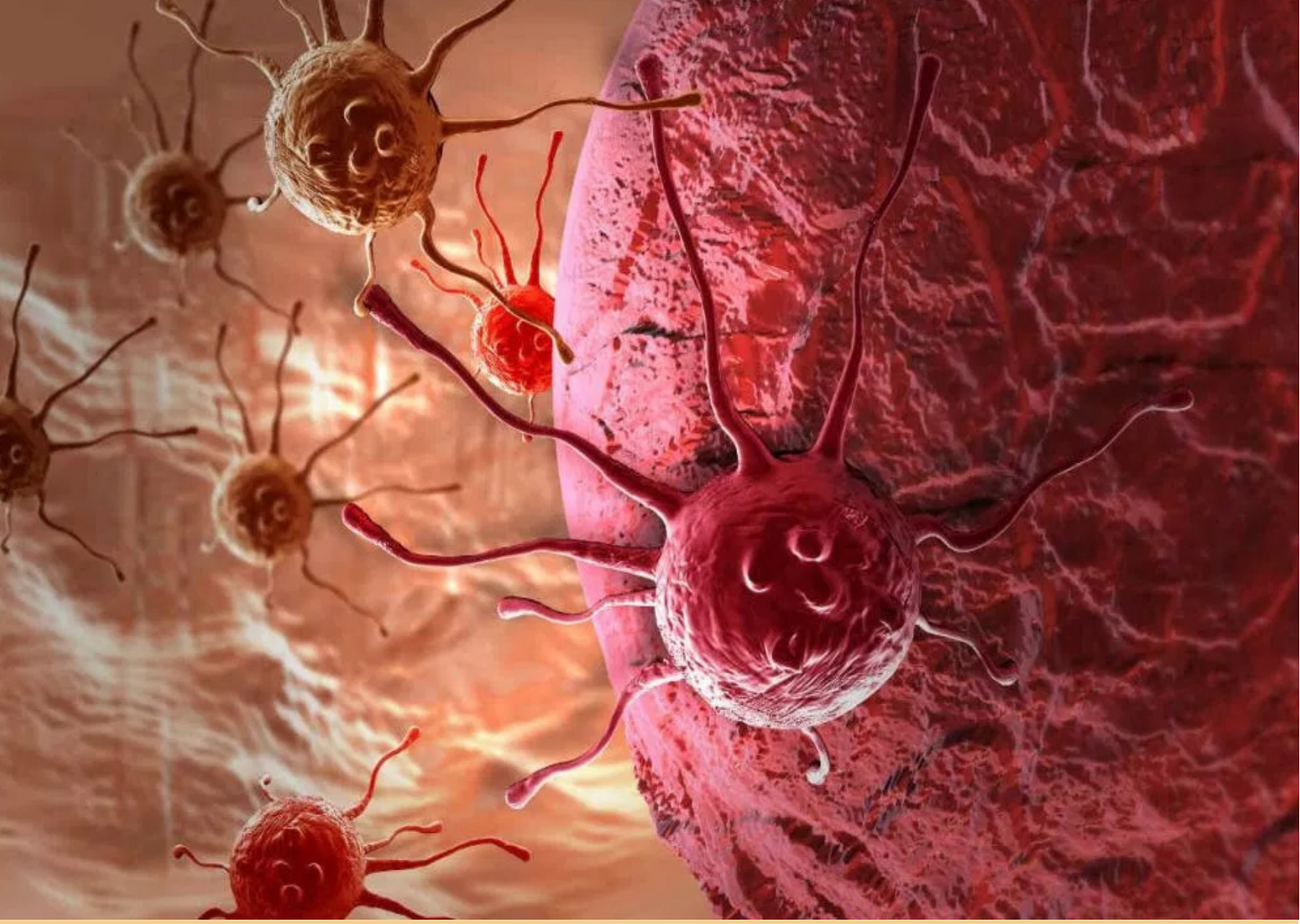


Ana de Jesus dos Santos Lopes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Imunoterapia no Tratamento do Cancro" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação, respetivamente, da Dra. Maria Emília Marques, da Dra. Ana Vinagre e do Professor Doutor Saul Pereira da Costa e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2017

· U C ·

Universidade de Coimbra

Ana de Jesus dos Santos Lopes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Imunoterapia no Tratamento do Cancro" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação, respetivamente, da Dra. Maria Emília Marques, da Dra. Ana Vinagre e do Professor Doutor Saul Pereira da Costa e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2017

· U C ·

Universidade de Coimbra

Declaração do autor

Eu, Ana de Jesus dos Santos Lopes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 20113123836, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do documento Relatórios de Estágios e Monografia intitulada "Imunoterapia no Tratamento do Cancro" apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular 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, 16 de julho de 2017

Ana de Jesus Santos Lopes

Agradecimentos

Ao longo dos meus anos de curso, foram muitas as pessoas que estiveram do meu lado e me acompanharam em algum momento deste percurso, e que de algum modo cinco anos muitas tornaram possível a finalização do meu Mestrado.

Ao meu orientador, Professor Doutor Saul Campos Pereira Costa, agradeço pelo apoio e ajuda dispensada, pelos conselhos e críticas que fundamentaram e ajudaram a construir estre trabalho.

Estarei imensamente grata a toda a equipa da Farmácia Silva Marques que sempre me ajudou quando me surgiam dúvidas, e sempre se dispuseram para me ensinarem coisas novas. Tenho plena consciência que grande parte do nosso conhecimento surge da prática, e estes colegas fizeram-me ganhar boa prática. São um grupo, como pessoas e como profissionais, maravilhosos.

Quero agradecer à Dra. Ana Vinagre, que me proporcionou a oportunidade de estagiar no hospital CUF Porto. Agradecer também ao Dr. Pedro, Dra. Catarina, Dra. Ana Catarina e Dra. Armandina que me acolheram e orientaram sempre com uma enorme amabilidade, disponibilidade e dedicação. Quero ainda agradecer aos auxiliares que sempre me ajudaram em tudo o que precisei, sempre me tiraram as dúvidas às minhas questões e sempre estiveram presentes para me orientar nos trabalhos em que estava menos à vontade. Assumindo também uma importância essencial no meu processo de integração no hospital.

Aos meus amigos que estiveram presentes e me ajudaram sempre que precisei.

Aos meus avós e padrinhos, pelo grande exemplo que foram para mim e pela ajuda necessária em alguns contratempos, pois apesar de não terem conseguido estar presentes, sei que estariam orgulhosos.

E por fim, mas não o menos importante, quero deixar um agradecimento especial aos meus pais, pois sem eles nada disto seria possível, ao meu namorado e a toda a família e amigos pois foram essenciais nesta minha jornada.

A todos, um muito obrigado!

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

1.Introdução 8
2.O hospital CUF Porto 8
2.1. Serviços Farmacêuticos 9
3. Análise SWOT 9
3.1. Pontos Fortes 9
3.1.1. Plano de Estágio 9
3.1.2. Produção de medicamentos: Farmacotecnia 11
3.1.3. Preparação de fármacos citotóxicos 11
3.1.4. Preparação de formas farmacêuticas não estéreis 13
3.1.5. Preparação de formas farmacêuticas estéreis 14
3.1.6. Controlo de Qualidade 15
3.1.7. Autoaprendizagem 15
3.1.8. Revisão da Medicação dos Carros e Malas de Emergência 16
3.1.9. Inventário 16
3.1.10. Dispensa de medicamentos em ambulatório 16
3.1.11. Trabalho final de estágio 17
3.2. Pontos fracos 17
3.2.1. Instalações 17
3.2.2. Entreajuda entre estagiários 18
3.2.3. Sectores mais Observacionais do que Práticos 18
3.2.4. Curta duração do estágio 18
3.2.5 Atividades que não são da competência do farmacêutico 19
3.2.6 Limitação dos medicamentos cedidos em ambulatório 19
3.3. Oportunidades 19
3.3.1. Distinção no mercado de trabalho 19
3.3.2. Trabalho final de estágio 20
3.3.4. UpToDate® 20
3.3.5. Intervenção do Farmacêutico 21
3.4. Ameaças 21
3.4.1. Setor de difícil acesso 21
3.4.2. Falta de Reconhecimento pelo Farmacêutico Hospitalar 21
4. Conclusão e Considerações Finais 22
Referências bibliográficas 23
ANEXOS 24

Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução 30
2. Análise SWOT 31
2.1. Pontos fortes 31
2.1.1. Espaço apelativo 31
2.1.2. Localização e horário de funcionamento 31
2.1.3. Equipa jovem e dinâmica 31
2.1.4. Relação próxima com os utentes 31
2.1.5. Aprendizagem 32
2.1.6. Valorização do Ato Farmacêutico 32
2.1.7. Serviços prestados 32
2.1.8. Receituário 33
2.1.9. Maximização das funções do Sifarma2000® 35
2.1.10. Formações 35
2.1.11. Frequência do Estágio Curricular 36
2.2. Pontos Fracos 36
2.2.1. Desvalorização dos estagiários por parte de alguns utentes 36
2.2.2. Dificuldade na associação de nomes comerciais ao respetivo princípio ativo 36
2.2.3. Ruturas de Stock 37
2.3. Oportunidades 37
2.3.1. Estágio Curricular 37
2.3.2. Aumento do número de serviços prestados e ações desenvolvidas. 37
2.4. Ameaças 38
2.4.1. Concorrência de pontos de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) 38
2.4.2. Lacunas de formação em várias áreas 38
2.4.3. Situação atual do setor farmacêutico 38
3. Conclusão 39
ANEXO 42

Parte III – Imunoterapia no Tratamento do Cancro

1.Enquadramento teórico....49
2.Portugal e o cancro....50
3.Sistema imunitário....51
3.1. Imunidade inata....52
3.2. Imunidade adquirida....52
4. Sistema Imunitário e as Células Malignas....54
4.1. O Papel da Inflamação....54
5. O cancro....55
5.1. Iniciação tumoral....55
5.2. Promoção tumoral....55
5.3. Angiogénese....56
5.4. Progressão tumoral....56
6. A imunoterapia no tratamento do cancro....57
7. Alvos terapêuticos na imunoterapia....58
7.1. Nivolumab....59
7.2. Trastuzumab....59
7.3.Pertuzumab....61
7.4. Pembrolizumab....61
7.5. Cetuximab e Panitumumab....62
7.6. Bevacizumab....64
7.7. Ipilimumab....65
7.8. Rituximab....66
7.9. Ofatumumab....67
Perspetivas Futuras....68
8. Conclusão....69
Referências bibliográficas....71

PARTE I
Relatório de Farmácia Hospitalar

• U C •

Estágio realizado no Hospital CUF,
no Porto, de 02 de novembro a 30 de dezembro de 2016,
sob orientação da Dr.ª Ana Vinagre.

Lista de abreviaturas

CUF - Companhia União Fabril

DT- Diretora técnica

FH - Farmácia hospitalar

HCP - Hospital CUF Porto

INFARMED - Autoridade nacional do medicamento produtos de saúde

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

NP - Nutrição parentérica

SF - Serviços farmacêuticos

VEGF - Fatores de crescimento do endotélio vascular

1. Introdução

Este relatório foi redigido no âmbito do estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

O estágio foi realizado nos Serviços Farmacêuticos do Hospital Companhia União Fabril (CUF), que integra o grupo José de Mello Saúde, no porto e teve a duração de 8 semanas, com início a 2 de novembro e término a 30 de dezembro, tendo decorrido sob a orientação da Dra. Ana Vinagre, Diretora Técnica dos Serviços Farmacêuticos deste hospital.

Desde sempre que tinha uma enorme curiosidade pelo trabalho desenvolvido pelo farmacêutico hospitalar. Considero o trabalho do farmacêutico hospitalar uma mais valia para a minha formação académica.

Optei também por fazer este estágio em Farmácia Hospitalar como forma de compreender o circuito do medicamento a nível hospitalar, bem como a importância dos Serviços Farmacêuticos (SF) e cuidados de saúde prestados pelo farmacêutico num hospital.

Este relatório tem no seu formato a análise SWOT, uma ferramenta de gestão muito utilizada atualmente de forma estratégica em diferentes áreas, para diagnóstico de pontos fortes (*Strenghts*), fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*).

Este relatório tem como objetivo descrever de forma crítica e objetiva as atividades desenvolvidas enquanto estagiária, bem como as competências adquiridas nas diferentes áreas da farmácia hospitalar com as quais tive a oportunidade de contactar.

2. O hospital CUF Porto

Inaugurado em junho de 2010, o Hospital CUF Porto é o maior hospital privado do Norte do país.

O hospital possui uma vasta oferta de cuidados de saúde, incluindo centros diferenciados, desde o centro de medicina do Sono, Centro da Criança e do Adolescente, Unidade de Coluna Vertebral, Unidade da Mama, Unidade da Voz, Unidade de Intervenção no Peso e Unidade de Neurocognição e Demências. Destaca-se ainda pela maternidade e ainda uma Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais, atendimento Permanente de Crianças e Adultos. Por fim destaca-se ainda outra especialidade à qual os serviços farmacêuticos também integram, a área de Oncologia, em que, em conjunto com o Instituto CUF Porto, oferece um leque completo: diagnóstico, tratamento, medicina nuclear, cuidados paliativos e abordagem multidisciplinar.

Os SF disponíveis na CUF visam garantir um serviço de qualidade e referência, satisfazendo e fidelizando o cliente.

2.1. Serviços Farmacêuticos

Os serviços farmacêuticos integram uma rede de cuidados multidisciplinares ao doente, permitindo garantir as necessidades na área do medicamento e assegurar a segurança, eficácia e qualidade em todo o circuito do medicamento. A prestação de esclarecimentos e de informação ao doente e profissionais de saúde é parte integrante da ação dos serviços farmacêuticos.

Os SF dos hospitais devem compreender as seguintes seções: gestão de stocks e armazenamento, distribuição, gestão de gases medicinais, produção, verificação, vigilância da conservação e consumo, documentação e arquivo (Decreto-lei, 1962). Na CUF o sistema informático utilizado é a GLINT. Esta plataforma permite agilizar a gestão de compras e stocks do hospital. De uma forma geral, possui a visão generalizada dos serviços, onde se encontram presentes as prescrições para se proceder ao seu aviamento, saídas por doente, processamento com ou sem revertências nas altas, movimentos de ambulatório, comparticipações dos medicamentos, entre muitas outras funções.

Os SF são o serviço que nos hospitais assegura a terapêutica medicamentosa dos doentes, integram as equipas de cuidados de saúde e promovem ações de investigação científica.

3. Análise SWOT

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Plano de Estágio

A organização e planeamento do meu estágio por parte da Diretora Técnica (DT) foi excelente, contribuindo assim para a qualidade do mesmo.

Na primeira semana de estágio fiquei no setor de Distribuição, Receção e Armazenamento, no entanto, devido ao elevado numero de ensaios clínicos neste setor, vi-me obrigada a iniciar o mês de novembro no setor de Oncologia. Posteriormente iria no mês de dezembro para o setor referido anteriormente.

No mês de dezembro fiquei no setor de Distribuição Receção e Armazenamento. Assim pude perceber de que forma se organizam os medicamentos na farmácia e manuseei fármacos com os quais nunca tinha entrado em contacto. Assim, e através da minibiblioteca dos SF aprofundei alguns conhecimentos como a sua indicação terapêutica e mecanismos de ação. O processo de reposição de stocks tem uma metodologia especifica, que é a utilização de Kanbans. Um *Kanban* não é mais do que um cartão (Anexo I) atribuído a cada medicamento, dispositivo médico e outros produtos farmacêuticos e que contém o seu

código, designação, localização, quantidade no ponto de encomenda e a quantidade que é necessário encomendar.

Este sistema permite-nos uma fácil gestão de stocks:

- O cartão é armazenado juntamente com o produto, é introduzido no local que corresponde ao seu ponto de encomenda;
- Os produtos são retirados das prateleiras ou gavetas conforme a necessidade, sempre da frente para a trás e da direita para a esquerda, até ser atingido o *Kanban* o que significa que é preciso fazer uma nova encomenda do produto em questão.

O pessoal da distribuição tem ainda a responsabilidade de identificar medicamentos cujo prazo de validade é inferior a 6 meses. Identificando estes medicamentos com uma etiqueta vermelha, garantindo assim o uso preferencial de medicamentos com prazo de validade mais curto.

Relativamente aos medicamentos psicotrópicos, estupefacientes e hemoderivados, tive acesso ao seu circuito dentro do hospital e a legislação a que estes estão sujeitos. No HCP estes medicamentos encontram-se armazenados em cofres, numa sala diferente dos outros medicamentos.

Para que haja um controlo rigoroso dos movimentos de entrada e saída destas substâncias, é obrigatório o preenchimento do *Anexo X8*, que é um documento que acompanha estes medicamentos quando dispensados até aos respetivos serviços, funcionando como uma folha de requisição, onde está descriminada a quantidade de medicamentos dispensados.

À medida que estes são utilizados, procede-se ao registo (neste mesmo anexo) da data e do doente ao qual foram administrados. Quando a folha de requisição estiver completa, esta é novamente enviada aos SF (previamente assinada pelo médico diretor do serviço) para que seja reposto o *stock*. Para serem válidos, os *Anexos X* devem possuir 4 assinaturas – uma do diretor dos SF (ou legal substituto), outra do funcionário que fez a entrega da medicação ao serviço, outra do funcionário serviço que recebeu a medicação e, por fim, um médico diretor do serviço.

As folhas de requisição completas são posteriormente arquivadas. Neste sentido, durante esta semana, tive a oportunidade de acompanhar e auxiliar os farmacêuticos na verificação e preenchimento do *Anexo X* e na dispensa destes medicamentos para os diferentes serviços do hospital. À semelhança do que acontece para os psicotrópicos e estupefacientes, a dispensa de medicamentos hemoderivados exige uma requisição em documento próprio, o qual tive também a oportunidade de preencher, ainda que com menos frequência.

É também obrigatório que todos os medicamentos hemoderivados existentes nos SF possuam um certificado de análise do INFARMED. Assim, pude conhecer o circuito e controlo destes medicamentos exclusivos de meio hospitalar.

Ainda durante o mês de dezembro, tive a possibilidade de aprender como e que o farmacêutico hospitalar procede à validação das prescrições médicas.

Participei na validação de prescrições de vários pisos, que incluem medicina interna, cirurgia, pediatria unidade de cuidados intensivos entre outras. Assim, devido a variedade de doentes existentes, e respetivas patologias, foi-me possível estudar os vários protocolos com os quais não estava familiarizada.

Os pontos em que é necessário a verificação por parte do farmacêutico são os dados do doente, fármacos prescritos, a sua dose, forma farmacêutica, número de unidades, via de administração e duração da terapêutica.

Ao longo deste mês fui a várias reuniões, que se realizam todos os dias as 15h, no internamento de medicina interna, ala C.

Estas reuniões eram constituídas por um ou dois enfermeiros responsáveis, o médico que estava de serviço, um farmacêutico e uma nutricionista. Nestas reuniões eram discutidos todos os doentes daquela Ala, um a um íamos discutindo se melhoraram, se é necessário ajuste de dose, se a história clínica se alterou, se é necessário alterar antibióticos, avaliando a sua situação, entre outros parâmetros.

3.1.2. Produção de medicamentos: Farmacotecnia

Os SF são responsáveis pela formulação e produção de medicamentos que não se encontrem disponíveis no mercado, bem como na personalização da terapêutica, adaptando o medicamento a cada perfil fisiopatológico do doente.

Tornam-se assim indispensáveis no apoio a diversas áreas, nomeadamente na pediatria, que colmata a falta de medicamentos comercializados com específicas e formas farmacêuticas diferentes. Nos adultos quando as formas farmacêuticas não são adequadas as suas limitações procede-se também à sua alteração. O farmacêutico é o responsável pela validação da prescrição, manipulação, controlo de qualidade, conservação e transporte de todas as preparações.

3.1.3. Preparação de fármacos citotóxicos

No mês em que estive na área de oncologia tive acesso a vários protocolos oncológicos para quimioterapia, estes protocolos são elaborados por médicos e farmacêuticos de acordo com as *guidelines* internacionais.

Cada protocolo é designado por acrónimos, identificando os fármacos usados na combinação (exemplo: "Protocolo FEC" significa Fluoruracilo + epirrubicina + ciclofosfamida).

Além deste contacto com protocolos também separei a pré-medicação que inclui normalmente nestes tratamentos: como o cloreto sódio a 0,9% para hidratação; anti-eméticos para diminuir/evitar emese; anti-histamínicos para eventuais reações alérgicas (ex.: *rash* cutâneo) e corticosteroides.

Da leitura do manual de preparação de citotóxicos e da observação de todo o circuito dos citotóxicos, extrai-se:

1. Dados necessários: nome do doente, peso, altura, superfície corporal, protocolo e ciclo de quimioterapia, datas do ultimo e próximo tratamento, citotóxicos e outros fármacos prescritos, dose do fármaco de acordo com a superfície corporal e peso, forma farmacêutica, tipo de diluições, fármacos e suas concentrações, tempo e via de perfusão, medicamentos prescritos na pré-medicação, nome do prescritor e assinatura e data de prescrição;

2. Receção da prescrição médica pelo sistema informático e confirmação via telefónica;

3. Validação da prescrição: Ao acompanhar o processo de validação, foi referido pelo farmacêutico que é importante consultar sempre as análises do doente, por exemplo, verificar o valor de proteína C reativa; se este indicar infeção, o tratamento deve ser discutido com o médico. Todos estes passos são novamente validados por um segundo farmacêutico;

4. Emissão do mapa de produção (abertura de lote interno no respetivo livro);

5. Preparação dos tabuleiros na antecâmara (cada tabuleiro contém fármacos apenas para um doente), respetivo protocolo, rótulos e material a utilizar dentro da câmara (câmara fluxo laminar vertical). Todo o conteúdo do tabuleiro é depois pulverizado com álcool a 70% e transferido à sala de preparação. De forma a garantir a proteção do operador, existem procedimentos específicos (Anexo II).

Devido ao elevado risco de exposição a estes fármacos, e também ao seu custo elevado, os estagiários não estão autorizados a fazer a sua preparação, observando apenas o farmacêutico responsável na câmara;

6. O acondicionamento dos citotóxicos é feito de acordo com o RCM (Resumo das Características do Medicamento) de cada um dos produtos e realizado na antecâmara.

Após a sua preparação, todos são identificados com rótulo validado e com a colocação de uma etiqueta roxa, no caso de ser "CITOTÓXICO". Se os fármacos forem

fotossensíveis são revestidos com papel prata. No caso dos anticorpos devem ser identificados com etiqueta "FRIO", uma vez que são acondicionados no frio. As preparações são acondicionadas em sacos de plástico próprios, selados com fita adesiva, que garantem a estanquicidade do produto em caso de derrame.

Ao longo deste mês foi-me permitido ajudar na preparação de tabuleiros, observar a preparação da medicação dentro da sala asséptica, embalar devidamente os medicamentos para transporte e posterior entrega ao doente e ainda visitar o Hospital de Dia.

Apercebi-me da importância, para o farmacêutico hospitalar, do conhecimento das normas de segurança e de manipulação de citotóxicos (características da sala, sistemas de ventilação e funcionamento dos equipamentos) e dos protocolos/*guidelines* existentes, havendo sempre a necessidade de contínua aprendizagem, uma vez que a oncologia é uma área em constante desenvolvimento.

3.1.4. Preparação de formas farmacêuticas não estéreis

São preparados diariamente soluções e suspensões orais, cápsulas e papéis medicamentosos, cremes e pomadas, e ainda outro tipo de formas farmacêuticas como bochechos, de acordo com as necessidades do doente, e que são posteriormente distribuídos aos doentes do internamento do HCP.

Esta preparação é realizada numa sala especificamente destinada a esse efeito, devidamente equipada, com iluminação e ventilação adequadas e temperatura/humidade controladas.

Durante a preparação destas formas farmacêuticas, a farmacêutica encarregue da sua produção, deve realizar a abertura do lote de preparação na folha de registo de lotes, e posteriormente realizar a preparação da forma farmacêutica, de acordo com o protocolo de preparação elaborado pelos SF do HCP.

Todos os cálculos e pesagens necessárias para a preparação do medicamento são registados na folha de preparação respetiva e devem sempre ser duplamente validadas por um farmacêutico, diminuindo a probabilidade de erros na preparação.

Eu tive a oportunidade de preparar estas formulações autonomamente, mas sempre sob orientação e supervisão de um dos farmacêuticos presentes.

Por fim, a lavagem e secagem do material de laboratório utilizado é efetuada num espaço destinado a esse fim, independente da zona de preparação.

Em anexo encontra-se, a título de exemplo, a folha de preparação da Suspensão Oral de Bochechos de Nistatina (Anexo III).

Esta formulação é muitas vezes prescrita a pessoas sujeitas a tratamentos de quimioterapia e/ou radioterapia que, de modo frequente, sofrem efeitos secundários ao nível da mucosa oral, sendo um dos principais o aparecimento de mucosites.

O efeito antifúngico da nistatina e analgésico da lidocaína, juntamente com o bicarbonato de sódio - que funciona como neutralizador do pH da mucosa oral, vão contribuir para um alivio rápido e posterior resolução dos sintomas.

3.1.5. Preparação de formas farmacêuticas estéreis

Nas preparações estéreis também não me foi permitido realizar, apenas acompanhar o farmacêutico no interior da câmara.

Procedeu-se à produção de Nutrição Parentérica (NP) personalizada para as áreas de neonatologia e pediatria, Colírios fortificados, doses unitárias de um anticorpo monoclonal, Bevacizumab, em utilização *off-label* para administração intra-vítrea em doentes com retinopatia diabética. O Bevacizumab foi originalmente aprovado como anticancerígeno. No caso da retinopatia diabética, este é utilizado por inibir os fatores de crescimento do endotélio vascular (VEGF). A isquémia existente no local, devido à acumulação de glucose ao nível dos vasos sanguíneos da retina, estimula a produção destes fatores, o que leva a uma neovascularização descontrolada e ao aumento da permeabilidade vascular, resultando em edema macular. Desta forma, a inibição dos VEGF resulta na diminuição do edema macular, que é uma das principais causas de diminuição da acuidade visual no diabético.

As prescrições nutricionais artificiais devem conter glicose, aminoácidos, oligoelementos e lípidos (estes últimos colocados num sistema à parte pois, por possuírem cor, poderiam camuflar a presença de cristais na solução que deve ser perfeitamente límpida).

Assim, após o farmacêutico ter validado, é preparado o tabuleiro, na antecâmara, com todo o material necessário para a preparação das formas farmacêuticas: material de limpeza da câmara (álcool a 70°, toalhitas *Clinell)*, sacos para preparações parentéricas, frascos para colírios, seringas, agulhas, compressas, *spikes*, e todos os fármacos, soros e águas necessários para a preparação em causa.

Estas formas farmacêuticas são preparadas em câmara asséptica de fluxo de ar laminar horizontal, garantindo a esterilidade das preparações.

Após a sua preparação é de extrema importância identificar as preparações, protege-las da luz pois possuem elementos fotossensíveis como as vitaminas e os lípidos e ainda mantê-las no frio até administração ao doente. Um outro aspeto importante a ter em

consideração é a sua validade após reconstituição (no caso da heparina, por exemplo, quando adicionada à nutrição parentérica, tem um prazo de validade de 24 horas.

Assim, quando não é possível administrar a preparação ao doente no próprio dia, esta apenas é adicionada momentos antes da administração, por parte dos enfermeiros).

O HCP apresenta uma unidade centralizada de produção e por isso muitas das preparações são posteriormente enviadas para o instituto CUF no Porto, em malas térmicas, devidamente controladas. Ao ter presenciado a produção destas injeções permitiu-me conhecer melhor a logística por detrás da utilização deste tipo de medicamentos.

De modo geral, o uso *off-label* de medicamentos é baseado em estudos científicos e restringe-se a casos em que o benefício é considerável em relação ao risco, preservando-se sempre em primeiro lugar a segurança do doente. Como, ainda assim, este procedimento não é ausente de riscos, requer a leitura e a assinatura, por parte do doente, de um consentimento informado (Anexo IV), sendo o doente devidamente informado de todo o procedimento relacionado com a utilização do medicamento, efeitos terapêuticos na doença e possíveis efeitos adversos e complicações que advenham do tratamento.

3.1.6. Controlo de Qualidade

A qualidade e a segurança são critérios rigorosos para a preparação de todo e qualquer medicamento nos SF. Todas as preparações são feitas com base nas Boas Práticas de Fabrico de Medicamentos de Uso Humano. Todo o processo de produção é monitorizado e validado, e todo o produto final deve ser previamente submetido a análises físico-químicas e/ou microbiológicas, antes de ser utilizado.

Todos os dias são obrigatoriamente colocadas na câmara asséptica placas de *Sabouraud* para deteção de fungos, e placas em meio de gelose de sangue para deteção de bactérias, a fim de despistar contaminações e garantir a assepsia.

Os controlos efetuados (nos dois meios de cultura) são realizados a:

1. Dedos do operador (no final da preparação);
2. Ar da câmara de fluxo laminar horizontal (na zona de trabalho, durante toda a preparação, com as placas abertas);
3. Amostra (1 mL) da preparação final;
4. Controlo negativo.

3.1.7. Autoaprendizagem

Durante o estágio, tive acesso a vários manuais explicativos de diversos setores, os de maior interesse eram na área de oncologia, pois é uma área que eu gosto bastante.

Permitiu-me obter conhecimento das normas e legislação de alguns dos setores farmacêuticos, fazendo com que eu adquirisse o conhecimento antes de exercer qualquer tipo de funções.

Foi também visível a preocupação dos SF com o meu processo de aprendizagem, esclarecendo-me sempre qualquer dúvida sempre que elas iam surgindo, fazendo com que eu fosse crítica em relação as minhas questões, incentivando-me sempre a tentar perceber sozinha antes de me esclarecerem melhor.

3.1.8. Revisão da Medicação dos Carros e Malas de Emergência

A medicação de todos os carros e malas de emergência do HCP é revista, pelos SF, duas vezes por ano, procedendo-se ao registo da validade e número de lote de todos os medicamentos existentes nos mesmos. Essa revisão teve lugar durante a realização do meu estágio, pelo que tive a oportunidade de acompanhar um farmacêutico aos diversos serviços de modo a auxiliar todo o processo. Desta forma percebi a necessidade de haver um registo todas as vezes que o carro/mala de emergência é utilizado, havendo comunicação aos SF para que se passe à reposição dos medicamentos utilizados, garantindo-se desta forma a integridade do seu conteúdo para posterior utilização. Esta atividade permitiu-me também conhecer a medicação obrigatória dos carros e malas de emergência e ainda compreender a importância desta revisão ocorrer duas vezes por ano, de modo a que os medicamentos com validade a acabar antes da próxima revisão sejam substituídos.

3.1.9. Inventário

Na última semana de dezembro tive a oportunidade de observar como se processa um inventário num hospital. Nesta semana os SF e toda a equipa, incluindo os estagiários, tiveram de realizar o levantamento do *stock* de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos existentes. Para além de ser uma obrigatoriedade legal, a importância do inventário prende-se sobretudo pela necessidade de saber qual o *stock* real de produtos existentes na farmácia. Eu ajudei tanto em oncologia como na distribuição, verificando sempre quais possuem menor prazo de validade de modo a que sejam devidamente identificados e utilizados em detrimento de outros com prazo de validade mais longo.

3.1.10. Dispensa de medicamentos em ambulatório

A dispensa de medicamentos em ambulatório é um setor bastante importante uma vez que é aquele onde pela primeira vez existe contacto direto com os doentes.

No HCP, a dispensa de medicamentos em ambulatório é feita em caso de:

- Sinistrados de seguradoras que tenham sofrido algum acidente de trabalho;
- Medicamentos existentes apenas nos SF da farmácia do hospital, e para tratamento em ambulatório;
- O medicamento não se encontrar disponível em mais de três farmácias comunitárias (apenas sob apresentação da receita devidamente carimbada pelas respetivas farmácias).

Este serviço é dispensado em unidose (apenas o *blister*) com a respetiva etiqueta, com as informações: nome do doente, posologia, observações e a rubrica do farmacêutico. No momento de dispensa ao doente é prestada a devida informação para o uso correto dos medicamentos dispensados. No HCP existe um local específico para a dispensa de medicamentos em regime de ambulatório.

3.1.11. Trabalho final de estágio

No último dia de estágio, eu tive de apresentar um caso prático à DT e aos restantes farmacêuticos, o caso prático era na área de oncologia.

A DT pediu-me para realizar um trabalho ao longo destes dois meses. Este trabalho incidia no ajuste posológico na insuficiência renal. O que eu tinha a fazer era pesquisar os vários fármacos presentes no HCP e verificar se é necessário o ajuste posológico em doentes com insuficiência renal, realizando uma tabela em Excel.

Esta tabela deveria ser entregue no último dia de estágio, onde entreguei e expliquei devidamente o que fiz.

3.2. Pontos fracos

3.2.1. Instalações

Os SF do Hospital CUF do Porto situam-se no piso -1 e apesar das instalações serem recentes, o espaço é pouco amplo e demasiado pequeno para a quantidade de profissionais que ali trabalham e que lá se dirigem (enfermeiros, auxiliares, delegados de informação médica).

Apesar de ser também um espaço pouco iluminado a farmácia encontra-se corretamente dividida por áreas e a DT, Dra. Ana Vinagre, assegura que a divisão do espaço pelos diferentes setores é bastante lógica, tornando mais fácil a administração destes setores.

Tendo em conta as instalações, todos somos da ideia de que os SF deveriam estar localizados num piso mais central do hospital, garantindo um acesso direto ao exterior na

receção de encomendas, localização próxima aos monta-cargas e elevadores, contribuindo para uma distribuição efetiva de medicamentos a todos os serviços e por fim a proximidade dos farmacêuticos aos diferentes pisos, tornando assim mais fácil a comunicação com outros profissionais de saúde.

3.2.2. Entreajuda entre estagiários

Realizar o estágio sem outros estagiários foi, em parte, bastante desmotivador. Senti necessidade de conversar com novos colegas, sentir que trabalhávamos em conjunto sem ter o receio de fazer algo de errado. Por vezes sentia-me bastante insegura em algumas atividades, tendo em conta que se tratavam de vidas de pessoas.

3.2.3. Sectores mais Observacionais do que Práticos

O farmacêutico hospitalar possui uma elevada responsabilidade e devido a horas de mais agitação, como não fazer os doentes oncológicos esperarem, o meu estágio tornou-se mais observacional do que prático. Para que as farmacêuticas responsáveis pudessem ser mais rápidas, apenas observei a preparação da pré-medicação por exemplo. A preparação de medicamentos citotóxicos e de formulações galénicas estéreis são mais alguns dos exemplos de atividades onde me foi permitido apenas observar a atividade do farmacêutico, prestando-lhe auxílio quando necessário.

3.2.4. Curta duração do estágio

Dois meses de estágio hospitalar não são de todo suficientes, uma vez que é praticamente impossível ficarmos a conhecer ao pormenor todos os setores de atuação do farmacêutico. Tornou-se difícil uma vez que é necessária uma adaptação inicial ao ritmo de trabalho e a complexidade das atividades requer um tempo de adaptação a uma realidade coma qual não estamos acostumados durante a formação académica.

Durante estes dois meses, todas as semanas aprendia algo novo de um setor diferente, sendo assim difícil nesse curto espaço de tempo ganhar autonomia e destreza necessárias à realização de determinadas tarefas.

No decorrer do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), a falta de contacto com a prática profissional é um fator com influência negativa no período inicial de adaptação a cada um dos sectores.

3.2.5 Atividades que não são da competência do farmacêutico

Em qualquer área, os profissionais de saúde têm de realizar tarefas que não deveriam ser da sua responsabilidade, sendo uma perda de tempo para quem as realiza.

Enquanto estagiária desempenhei algumas tarefas que normalmente são realizadas por auxiliares como é o caso da preparação dos carrinhos de medicação para dispensa individual em dose unitária, realizei a colagem de rótulos de eletrólitos com "alerta máximo", uma vez que serve para repor eletrólitos, e são necessárias algumas precauções. Em pacientes com ingestão inadequada de água, a hipernatremia (alta concentração de sódio no sangue) pode causar sintomas respiratórios, como: edema pulmonar, embolia ou pneumonia.

Desempenhei também algumas tarefas que são normalmente desenvolvidas por farmacêuticos, como por exemplo, agrafar, dobrar e embrulhar os consentimentos informados que acompanham um dos medicamentos preparado em dose unitária nos SF, o Bevacizumab, para uso *off-label.*

Tanto num caso como noutro, ambas as tarefas eram cerca de 200 por dia (200 rótulos e 200 folhetos), são tarefas onde há um desperdício completo de conhecimentos e que se torna bastante cansativo.

Considero um ponto fraco o tempo que o farmacêutico despende nestas tarefas, podendo focar-se noutras atividades que necessitem das suas competências técnicas.

3.2.6 Limitação dos medicamentos cedidos em ambulatório

Como já referi anteriormente no HCP os medicamentos são cedidos em ambulatório apenas em 3 situações, restringindo-se na maioria das vezes a analgésicos e anti-inflamatórios não esteroides. Foram bastante limitados os medicamentos com que tive contacto na dispensa em ambulatório.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Distinção no mercado de trabalho

Este estágio, embora de curta duração, face à multiplicidade de procedimentos e exigência técnica de que necessita, constituiu uma fonte decisiva na minha formação, pelos conhecimentos adquiridos, bem como pela experiência numa área diferente da Farmácia Comunitária.

Sendo assim, num futuro próximo, creio que me vai permitir distinguir enquanto profissional no mundo do trabalho, fazendo frente a um mercado cada vez mais competitivo e de difícil acesso.

3.3.2. Trabalho final de estágio

Penso que o trabalho final de estágio poderia ser algo mais concreto. O meu caso prático, enquadra-se no que eu fiz ao longo do meu período de estágio, era relacionado com Cancro do Pulmão, abordei todos os protocolos oncológicos realizados, o porquê de alterar o tratamento. Avaliei as soluções clínicas todas do senhor em causa e o que ia acontecendo ao longo dos tratamentos.

No que diz respeito ao ajuste posológico em doentes com insuficiência renal, apesar de ser um documento importante para posterior consulta, penso que poderia ter realizado algo mais relacionado com um doente específico, ou uma doença específica. Contudo, adquiri conhecimentos de vários fármacos na insuficiência renal.

3.3.3. Medicação carros de emergência/Medicação malas de Emergência

Durante os meses de estágio, houveram auditorias, ou seja, mais trabalho para os farmacêuticos, deste modo pude desenvolver tarefas fora dos SF com uma farmacêutica responsável.

Um dos trabalhos que era necessário realizar, para que as auditorias corressem bem, era a verificação da medicação existente nos carros e malas de emergência, em todos os serviços do HCP (esta verificação deve ser feita também semestralmente).

Esta verificação tem como objetivo garantir a manutenção dos *stocks*, para que a medicação esteja disponível para ser utilizada quando necessária. Só é utlizada esta medicação em casos de emergência, como o próprio nome indica, como por exemplo em caso de rutura de *stock*.

3.3.4. UpToDate®

O *UpToDate*® 3 é uma plataforma *online* de informação médica, criada por médicos e baseada na evidência, pertencente à *WoltersKluwer Health*, uma empresa de serviços de informação global líder de mercado. No HCP, é possível ter acesso ilimitado a esta base de dados através da rede interna da instituição, sempre que necessário.

Esta plataforma foi sem dúvida o meu "braço direito" no decorrer do meu estágio, consegui esclarecer a maior parte das minhas dúvidas nesta plataforma e fazer pesquisas fundamentadas em informações constantemente atualizadas e credíveis do ponto de vista científico.

3.3.5. Intervenção do Farmacêutico

O farmacêutico tem uma real importância na prestação de serviços de saúde, não só através do acompanhamento do doente internado como na identificação de resultados terapêuticos negativos e atuação nas suas causas.

É importante mostrar que a integração do farmacêutico nas equipas multidisciplinares de saúde é realmente necessária e importante para a qualidade e excelência dos serviços prestados.

No HCP, é visível a preocupação dos farmacêuticos com os doentes, tentando sempre estar a par da sua situação clínica e fazendo, inclusivamente, visitas aos pisos onde estes se encontram internados, bem como estar presente nas reuniões que já referi anteriormente, de modo a contactar com os mesmos e com os outros profissionais de saúde que o acompanham.

3.4. Ameaças

3.4.1. Setor de difícil acesso

Assistimos, hoje em dia, a uma situação desfavorável para o ingresso no sector farmacêutico hospitalar. A atual situação socioeconómica leva impreterivelmente a uma contenção de custos, obrigando a uma apertada gestão de recursos humanos e consequentemente à diminuição da contratação de farmacêuticos.

3.4.2. Falta de Reconhecimento pelo Farmacêutico Hospitalar

Hoje em dia, na sociedade, o farmacêutico hospitalar raramente é reconhecido como um profissional de saúde com atuação ao nível do acompanhamento do doente internado e da promoção do uso racional da medicação, com uma função fulcral no que diz respeito à dinâmica e circuito do medicamento dentro de um hospital.

Há ainda um reconhecimento social insuficiente da necessidade de existência de serviços farmacêuticos a nível hospitalar.

Para uma intervenção juntos dos doentes, benéfica e positiva, é necessário que o farmacêutico hospitalar seja um profissional no qual se deposita bastante confiança,

Desta forma, é da responsabilidade do farmacêutico, atuar junto do doente, fazendo parte de uma equipa multidisciplinar que faça com que os doentes depositem cada vez mais a confiança no farmacêutico.

4. Conclusão e Considerações Finais

Ao fim de oito semanas de estágio no HCP, embora tenha sido, a meu ver, um estágio de curta duração, tive oportunidade de me familiarizar com as atividades do farmacêutico hospitalar, conhecendo a multiplicidade de procedimentos e responsabilidades que este ramo farmacêutico exige.

Ao longo deste estágio conclui que a atuação farmacêutica no meio hospitalar vai muito além do que só a distribuição de medicação. O farmacêutico hospitalar é decisivo na produção de medicamentos manipulados e na promoção do uso racional do medicamento, efetua a validação das prescrições médicas com alto rigor científico e realiza o acompanhamento farmacoterapêutico dos doentes internados.

Apesar do farmacêutico já ser uma realidade nos hospitais, é ainda necessário que o mesmo afirme a sua posição nos serviços clínicos, promovendo a sua presença em diferentes serviços, como na redução de erros de medicação e na melhoria das decisões terapêuticas.

Terminei este estágio, com a certeza de que me foram fornecidas todas as ferramentas para iniciar a minha vida profissional enquanto farmacêutica hospitalar e feliz uma vez que adquiri bastantes conhecimentos e experiência, numa área diferente da tradicional Farmácia Comunitária.

Referências bibliográficas

1. JOSÉ DE MELLO – Grupo José de Mello: Estrutura e Perfil. Disponível em: <http://www.josedemello.pt/gjm_gjm_01.asp?lang=pt>.
2. JOSÉ DE MELLO – Empresas Participadas: José de Mello Saúde [Acedido em 1 Janeiro de 2017]. Disponível em: http://www.josedemello.pt/gjm_emp_00.asp?lang=pt&empresa=2.
3. HOSPITAL CUF – Rede CUF. [Acedido a 2 de março de 2017]. Disponível em: https://www.saudecuf.pt/cuf/rede-cuf
4. HOSPITAL CUF DESCOBERTAS – Serviços Farmacêuticos: Atividades Farmacêuticas. [Acedido em 2 de março 2017]. Disponível em: https://www.saudecuf.pt/descobertas /areas-clinicas/servicos farmaceuticos/atividadesfarmaceuticas.
5. HOSPITAL CUF DESCOBERTAS – Serviços Farmacêuticos: Farmacotecnia. [acedido em 2 março 2017]. Disponível em: https://www.saudecuf.pt/descobertas/areasclinicas /servicos-farmaceuticos/atividades-farmaceuticas/farmacotecnia.
6. INFARMED- Decreto-Lei n.° 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962, Regulamento geral da Farmácia hospitalar [Acedido a 23 de Maio de 2017].
7. FREITAS, M., GUERREIRO, J., QUEIRÓS, M., FREITAS, M. - Manual de Procedimentos para Preparação de Citotóxicos. 1a Edição. José de Mello Saúde, 2012.[Acedido a 5 de abril de 2017]. Disponível em: https://www.saudecuf.pt/cascais/ResourceLink.aspx?ResourceName=MANUAL%2BDE%2BPROCEDIMENTOS%2BPARA%2BPREPARA%25c3%2587%25c3%2583O%2BDE%2BCITOT%25c3%2593XICOS%2Bfinal%25c3%25adssimo.pdf.
8. *UpToDate*® – [Acedido a 23 de maio de 2017]. Disponível na Internet: http://www.uptodate.com/pt/home.
9. INFARMED – Utilização de medicamentos *Off-label*. Circular Informativa N.° 184/CD, 12/11/2010 [Acedido a 30 de maio de 2017]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS_NOVIDADES/DETALHE_NO VIDADE?itemid=6826902.

ANEXOS

Anexo I- Exemplo de um Kanban.

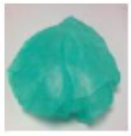
Anexo II- Modo de proteção do operador para câmara de citotóxicos.

JOSÉ DE MELLO·SAÚDE

cuf descobertas

Modo de proteção do operador

Câmara de preparação de citotóxicos

	1. Proteger o cabelo com a colocação da touca.
	2. Colocar a máscara de proteção bico de pato FFP2 (EN149)
	3. Lavar as mãos com sabão e desinfetar com solução alcoólica para mãos.
	4. Vestir a bata de proteção para fármacos citotóxicos.
	5. Calçar as luvas de proteção para manipulação de fármacos citotóxicos.
	6. Entrar na sala de preparação e calçar luvas estéreis.

Anexo III- Folha de preparação da suspensão oral de bochechos de nistatina compostos.

JOSÉ DE MELLO SAÚDE

Folha de Preparação de Preparações Galénicas Estéreis e Não Estéreis

HGO.IMP.1114.00

Medicamento: **Bochechos de Nistatina Compostos – Suspensão Oral**

Teor em substância ativa: **9 M U.I. de Nistatina** Forma Farmacêutica: **Suspensão Oral**

Data de Preparação: _____

Nº de Lote: _____ Quantidade a preparar: **500 ml**

Doente/Serviço: _____ Médico: _____

COMPOSIÇÃO:

Matéria Prima	Lote/ Validade	Fornecedor	Farmacopeia	Quantidade	Rubrica operador e data	Rubrica do supervisor e data
Bicarbonato de Sódio 1,4% - 500 ML			F.P.	q.b.p.500 ml		
Nistatina Sol Oral (30ml)			BP2000	90 ml		
Lidocaína 2% Gel (30g)			F.P.	60 g		

PREPARAÇÃO:

	Rúbrica do Operador
1) Num almofariz mistura-se a geleia de lidocaína a 2% com a nistatina	
2) Passa-se a mistura para um copo graduado de 500 ml	
3) Lava-se o almofariz com a solução de bicarbonato e transfere-se para o copo graduado	
4) Completa-se o volume até 500 ml com a solução de bicarbonato	
5) Homogeneizar a solução	
6) Transferir para frasco de vidro âmbar tipo III de capacidade adequada e rotular	

ROTULAGEM:

Proceder à elaboração do rótulo:

Hospital / Clínica Cuf

Diretor Técnico:
Serv. Farmacêuticos
Telefone:

Identificação do doente
Proc.º

Preparação Galénica – Forma Farmacêutica

Composição
Via de Administração: Posologia: _____ Conservação: _____
Observações: _____

Nº Lote: _____ Volume Total _____ Validade : __/__/ __
Preparado por: _____ Verificado por: _____
Manter fora do alcance das crianças

IMP.1113.00

COPIA ORIGINAL

EQUIPAMENTO:

Balança de precisão : KERN ART 220-4 Nº de série: WB 1180085

Anexo IV- Documento de consentimento informado.

cuf

Consentimento Informado para Administração de Medicamento

(utilização *off-label* – indicação não descrita no Resumo Caracteristicas Medicamento - RCM)

Etiqueta identificativa do Cliente

Diagnóstico

_____

Medicamento (DCI, dose, unidade, forma farmacêutica, via de administração)

_____

Eu, _____, abaixo assinado, declaro que me foram explicadas as implicações, os riscos e as consequências (mais frequentes e previsíveis), sobre a administração do(s) medicamento(s) supra mencionados, bem como as alternativas existentes, os benefícios esperados e a probabilidade de sucesso.

Autorizo a administração do(s) mesmo(s), bem como os procedimentos adicionais que sejam necessários no meu próprio interesse e justificados por razões clínicas, pelos profissionais da Unidade **CUF** qualificados para tal e que possam vir a ser necessários para o efeito.

Declaro possuir as informações suficientes para a minha decisão e que a mesma possa ser revogada a qualquer altura e de livre vontade, sem que haja prejuízo para os meus direitos se eu não aceitar este ato. Mais declaro, estar consciente de que em qualquer momento posso solicitar mais informações ao médico, se necessitar de esclarecimentos adicionais.

Assinatura_____ Data____/____/____

(Em caso de incapacidade de decisão do doente, a autorização será dada pelo representante legal do doente)

Nome do representante e nº de documento identificativo _____,

_____,na qualidade de _____

Assinatura_____ Data____/____/____

Confirmo que informei o ☐doente / ☐representante legal, de forma adequada sobre o diagnóstico, prognóstico e tratamento, alternativas possíveis, assim como os riscos inerentes associados, incluindo os efeitos da não realização de qualquer terapêutica e outras informações que me foram solicitadas e assegurei-me que houve um período de reflexão suficiente para a tomada de decisão.

De acordo com o meu entendimento o☐ doente / ☐representante legal está em condições de compreender o que lhe foi informado.

Médico Responsável: _____ N.º Ordem: _____

Data: ____/____/_____ Assinatura: _____

PARTE II

Relatório de Farmácia Comunitária

• U C •

Estágio realizado na Farmácia Silva Marques, em Lustosa, de 09 de janeiro a 19 de Maio de 2017, sob orientação da Dr.ª Maria Emília Marques.

Lista de abreviaturas

AIM- Autorização de Introdução no Mercado

ANF - Associação Nacional de Farmácias

DCI - Denominação Comum Internacional

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

FSM - Farmácia Silva Marques

INFARMED - Autoridade Nacional dos Medicamentos e Produtos de Saúde, I.P.

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

PVP - Preço de Venda ao Público

1. Introdução

Apesar da realização do estágio curricular ser de caráter obrigatório para a conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), a realização do estágio em farmácia comunitária toma grande importância, pois trata-se do primeiro grande contato com o setor mais representativo do mercado de trabalho farmacêutico.

O estágio curricular consiste na aplicação prática dos conhecimentos teóricos que se adquirem durante os 5 anos do MICF, e que nos servem de base para enfrentar os verdadeiros desafios que surgem no quotidiano da farmácia comunitária.

O farmacêutico tem assim um papel fulcral na sociedade, não sendo apenas um mero profissional do medicamento, mas um importante agente de saúde pública, bem como um conselheiro dos utentes, promovendo a saúde e prevenindo a doença.

Contrariamente ao estigma criado em volta do farmacêutico, como um mero dispensador de medicamentos, o trabalho por ele realizado, vai muito além. Desde um trabalho intensivo de gestão da farmácia a uma avaliação crítica da população alvo da farmácia, são apenas alguns dos pontos que completam e enaltecem a profissão farmacêutica.

O presente relatório tem como objetivo a dissertação das atividades realizadas durante o período em que estagiei na farmácia. Este estágio foi essencial pois permitiu-me consolidar os conhecimentos que adquiri ao longo do curso e estabelecer um contacto mais próximo com o mercado de trabalho.

2. Análise SWOT

2.1. Pontos fortes

2.1.1. Espaço apelativo

A Farmácia Silva Marques (FSM) possui um espaço bastante inovador, apelativo e dinâmico. Este aspeto traduz- se numa sensação de bem-estar quando nos encontramos no seu interior, contrariando o aspeto que muitas farmácias comunitárias mais antigas possuem.

2.1.2. Localização e horário de funcionamento

A Farmácia Silva Marques (FSM) situa-se em Lustosa, concelho de Lousada no Monte de Calvelo, E.N 106 em Lustosa, tendo como Diretora Técnica (DT) a Doutora Maria Emília Marques. O facto de ser das poucas farmácias da zona e ser a única farmácia na aldeia, torna-se uma mais-valia para a FSM. Até há bem pouco tempo era a única farmácia da zona, tendo já bastantes clientes fidelizados, independentemente, de ser mais ou menos perto de outras. Possui ainda um grande espaço para estacionamento.

Está aberta ao público de segunda a sábado das 8h30 às 21H00. Ao domingo abre das 9h00 às 12h45.

2.1.3. Equipa jovem e dinâmica

A FSM é constituída por uma equipa jovem, empenhada, dinâmica e sobretudo empenhada em garantir a satisfação de todos os seus utentes. Contrariando a ideia de que o farmacêutico apenas tem a função de vender, na FSM a equipa procura não só dispensar medicamentos, mas também dar o melhor aconselhamento, garantindo assim um serviço de excelência, que se traduz num aumento de confiança e empatia dos utentes.

A entreajuda dentro da equipa foi um aspeto que saltou a vista, fazendo com que existisse um excelente ambiente de trabalho.

A nível pessoal, ao integrar esta equipa foi possível ter um grande à vontade, e isso refletiu-se na minha prestação, evolução e empenho durante todo o estágio. A confiança que todos depositaram em mim fui fundamental no meu crescimento, nomeadamente na resolução de problemas.

2.1.4. Relação próxima com os utentes

O facto da FSM se situar numa pequena aldeia e aliado à dedicação de toda a equipa aos seus utentes, traduz-se numa base de clientes fidelizados que frequentam a FSM. Os utentes da farmácia são maioritariamente residentes nesta aldeia, mas também existe uma percentagem de utentes, que apesar de terem outras alternativas na sua área de residência,

se deslocam da aldeia vizinha à FSM pois confiam mais nesta equipa que já tem mais anos de experiência comparando com a das terras vizinhas.

A confiança depositada pelos utentes, reflete-se na relação próxima que se cria, permitindo um maior conhecimento das suas patologias e hábitos de vida, proporcionando um melhor acompanhamento e aconselhamento.

2.1.5. Aprendizagem

A realidade de uma farmácia comunitária é totalmente diferente das bases científicas que adquirimos durante o MICF. O meu processo de aprendizagem foi gradual, iniciando-se pela receção de encomendas e por todos os aspetos que este processo inclui, verificação, organização e processo de faturação de receituário.

Uma fase já mais posterior, era a de atendimento ao balcão, a fase de que mais receio tinha. Com o tempo, o atendimento ao balcão, foi-se tornando mais fácil, e fazendo com que tivesse menos receio. A minha capacidade de resolução de problemas distintos e com diferentes graus de complexidade foi um aspeto que fui adquirindo ao longo do estágio.

Apesar de várias vezes aparentar algum grau de insegurança, a realização do estágio curricular permitiu o primeiro grande contato com o mundo do trabalho, acabando por me tornar mais confiante e segura de mim própria. Foi fundamental o tempo passado a observar os atendimentos de toda a equipa e principalmente a ajuda prestada e orientação nos meus primeiros atendimentos ao público.

2.1.6. Valorização do Ato Farmacêutico

Qualquer agente de saúde pública deve colocar em primeiro lugar o bem-estar do utente, e no caso do farmacêutico isso não é exceção. Devemos garantir um serviço baseado na qualidade, segurança e eficácia.

No contacto com os utentes, o no seu aconselhamento apercebi-me ainda mais do grande papel que o farmacêutico tem nos dias de hoje, uma vez que há cada vez mais tendência para a automedicação, podendo incorrer em problemas muito graves como as reações adversas a medicamentos e interações medicamentosas, e o estágio curricular foi muito importante nesse sentido.

2.1.7. Serviços prestados

Cada vez mais, a farmácia comunitária é vista como um espaço de saúde e não só como um local para a dispensa de medicamentos. Nesse sentido, a FSM tem ao serviço dos

seus utentes um conjunto de serviços adicionais que permitem oferecer um melhor acompanhamento daqueles que a procuram. Tem ao seu dispor a:

a) **Medição da pressão arterial -** Diariamente, vários utentes procuram este serviço na FSM, nomeadamente, hipertensos que pretendem controlar os níveis de pressão arterial e avaliar a eficácia da terapêutica, grávidas, utentes cujo médico de família aconselhou a medição deste parâmetro durante um determinado período de tempo, de modo, a estabelecer um diagnóstico, ou mesmo utentes que por sentirem alguma indisposição procuram este serviço na farmácia. Durante o estágio pude acompanhar todo este tipo de situações. Com cada utente, procurava inicialmente perceber em que situação se encontravam, se faziam algum tipo de medicação ou possíveis sintomas que pudessem apresentar, procedendo de seguida à medição da pressão arterial. De acordo com o valor apresentado e com as características do utente procurei, sempre que necessário, prestar o melhor aconselhamento.
b) **Administração de vacinas e injetáveis** - Ainda que este não seja um serviço frequentemente prestado, a FSM possui profissionais habilitados para a administração de injetáveis quando requisitado pelos utentes.
c) **Consulta de nutrição**
d) **Consultas de podologia**
e) **Consultas de optometria**
f) **Consultas de audiologia**

Acompanhei de perto todos estes serviços disponibilizados na FSM, oferecendo-me um maior conhecimento, relativamente as patologias que pudessem ser associadas a estes serviços.

2.1.8. Receituário

Após iniciar o atendimento ao balcão, fui confrontada diariamente com prescrições médicas sob a forma de receita informatizada e em casos excecionais, sob a forma de receita manual.

Ao receber uma prescrição médica, procedia à análise da receita, de modo a verificar se esta se encontrava correta com vista a confirmar se poderia dar seguimento ao atendimento. Primeiramente, verificava se a receita estava dentro do prazo de validade (que podia ser de 30 dias para receita simples ou de 6 meses para uma receita renovável que seria uma das 3 vias deste tipo de receita).

Após esta verificação seguia com a dispensa da receita tendo sempre atenção ao permitido pela prescrição do médico e a opção do utente na escolha entre medicamento

genérico ou de marca. Esta escolha era criteriosa, uma vez que, e necessário ter sempre cuidado com os casos em que há justificação técnica do prescritor.

Desta forma quando nos aparecia a frase "Exceção a) do n.º 3 do art. 6º", significa que o medicamento prescrito tem uma margem terapêutica considerada estreita (para medicamentos pertencentes à lista definida pelo Infarmed, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.), na "Exceção b) do n.º 3 do art. 6° - Reação adversa prévia". Isto significa que há o risco de uma reação adversa prévia, pelo que nestas situações só podia dispensar o medicamento de marca ou detentor de AIM – Autorização de Introdução no Mercado do medicamento, prescrito na receita. Por último, se o medicamento indicado na receita tivesse em vista a continuidade de tratamento superior a 28 dias, apareceria na receita a frase "Exceção c) do n.º 3 do art. 6° - continuidade de tratamento superior a 28 dias", deste modo o utente podia optar por medicamento similar ao prescrito, desde que fosse de preço inferior.

Dispensados os medicamentos, era impresso no verso da receita um conjunto de informações importantes como a identificação da farmácia, assinatura do farmacêutico, data de dispensa dos medicamentos, preço total de cada medicamento dispensado e valor total da receita. Juntamente com estas informações apareciam ainda, outros dados igualmente importantes, tais como: qual o encargo para o utente discriminado para cada medicamento e respetivo total, o valor de comparticipação do Estado para cada medicamento e respetivo total e por fim, o número de registo dos medicamentos dispensados em caracteres, acompanhado dos seus códigos de barras (*Despacho n.o 15700/2012*, 2012) (Anexo I).

No verso da receita impressa, surgiam ainda 3 campos diferentes. O primeiro referia-se à declaração pelo utente da dispensa dos medicamentos, o segundo e o terceiro campo diziam respeito à declaração pelo utente relativamente à existência ou ausência do exercício do direito de opção e por fim o último campo, referia-se à declaração pelo utente do seu direito de opção em casos excecionais, em que haveria necessidade de assegurar a continuidade terapêutica de tratamento por um período superior a 28 dias (*Despacho n.o 15700/2012*, 2012).

Após a impressão de todas estas informações no verso da receita, o utente assinava na linha para tal efeito, e eu carimbava, assinava e datava a receita.

Para uma receita ser válida devem constar ainda: a identificação do médico prescritor (no caso de ser uma receita anual deve vir uma vinheta), identificação do utente, número da receita, o local de prescrição, identificação do medicamento, a assinatura do médico prescritor, a data da prescrição e validade da receita médica, a indicação da entidade financeira responsável e do regime especial de comparticipação, se aplicável. Relativamente

ao medicamento, este é identificado pelos seguintes elementos: denominação comum internacional (DCI) (medicamento original ou genérico); dosagem; forma farmacêutica; dimensão da embalagem; posologia e número de embalagens.

Com o modelo de receitas eletrónicas tornou- se mais prático e fácil proceder às dispensas. Não só na dispensa de medicamentos, mas também na validação das mesmas. Isto acontece porque neste tipo de receitas o organismo de comparticipação, despachos ou exceções são introduzidos automaticamente pelo sistema informático, oferecendo ao farmacêutico maior disponibilidade para se dedicar a questões relacionadas com o medicamento. A possibilidade de verificação dos produtos dispensados permite garantir que não houve qualquer erro durante a dispensa dos medicamentos. Todos estes passos, e análises de receitas, que eu fui fazendo ao longo do estágio, permitiu-me lidar com todos os organismos de comparticipação e exceções, tornando-se cada vez mais fácil a sua análise.

2.1.9. Maximização das funções do Sifarma2000®

A FSM usa o sistema informático Sifarma2000®, e desta forma tira partido do máximo de funções e operações que este oferece.

Desde o inicio do estágio que sempre me foram explicados todos os procedimentos que estavam a ocorrer usando o Sifarma2000®. Assim, com o tempo fui aprendendo como se procede nas mais variadas tarefas diárias, tais como: proceder à receção de encomenda, criar encomendas manuais e encomendas instantâneas, abrir fichas de novos produtos, consultar toda a informação de cada produto, consultar e alterar o *stock* mínimo e máximo dos produtos nas mesmas fichas, realizar notas de devolução, regularizar notas de crédito, consultar e elaborar a listagem de verificação de prazos de validade e rever vendas. Aprendi a consultar as entradas e saídas de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, obtendo depois as respetivas listagens, a criar fichas de novos utentes e a consultar o histórico de medicação e de outros produtos comprados por cada utente, e por fim aprendi a fazer a dispensa tanto de receita manual, informatizada e eletrónica. Caso venha a trabalhar numa farmácia comunitária, sem duvida estes conhecimentos que serão fundamentais para o meu melhor desempenho no futuro.

2.1.10. Formações

A formação continuada é essencial pois permite ao farmacêutico acompanhar as inovações neste setor e, desta forma, prestar um melhor atendimento ao utente. Ao longo do estágio na FSM tive oportunidade de participar em formações, na sua maioria, formações

de dermocosmética, assim como, assistir a apresentações de produtos por parte de delegados representantes de diversos laboratórios.

Após o meu estágio ter terminado a Dra. Técnica da FSM ainda me inscreveu numa formação na Associação Nacional das Farmácias (ANF) relacionada com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) e dispositivos de inalação.

2.1.11. Frequência do Estágio Curricular

A meu ver, o período de estágio curricular é adequado para que haja uma integração do estagiário na prática profissional.

Deste modo, penso que nos 4 meses e meio de estágio foi possível contactar com as mais variadas tarefas na farmácia comunitária, permitindo que o ainda estudante fique preparado para a prática profissional futura.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Desvalorização dos estagiários por parte de alguns utentes

Quando o estagiário inicia o atendimento ao público, grande parte dos utentes não tem a confiança necessária nos estagiários impedindo que estes façam o seu atendimento.

É uma situação normal, uma vez que se trata de uma cara nova que ainda não provou aquilo que realmente vale. No entanto, com o passar do tempo, e embora sendo uma minoria, continuam a haver utentes que se recusam a ser atendidos pelos estagiários, o que por vezes pode levar à perda de confiança.

2.2.2. Dificuldade na associação de nomes comerciais ao respetivo princípio ativo

Durante o meu estágio, uma das dificuldades com que me deparei foi associar os nomes comerciais dos medicamentos à respetiva DCI, e consequentemente reconhecer o seu propósito na prescrição do doente.

Durante o MICF, apenas temos contacto com os nomes dos princípios ativos, exceto em uma ou outra disciplina, o que durante o estágio curricular não acontece. Somos logo confrontados com uma quantidade enorme de marcas e formulações. Em parte, não é uma lacuna na formação académica, uma vez que a prescrição por DCI é agora obrigatória, mas passa a ser uma dificuldade para nós estagiários sem grande experiência, quando os utentes nos perguntam qual a indicação de um medicamento, em que apenas nos dizem qual o seu nome comercial. Contudo, consegui ir colmatando este problema com ajuda da equipa de trabalho e principalmente com o contato diário com os medicamentos.

2.2.3. Ruturas de *Stock*

As farmácias recebem vários circulares, a notificar o fato de existirem ruturas de stock de muitos medicamentos. Existem várias razões que na sua maioria são alheias à farmácia. Esta situação pode causar por vezes algum transtorno aos utentes, pois estes deixam de ter o medicamento que muitas das vezes é essencial ao tratamento ou ao controlo da sua patologia.

Para a farmácia acaba também por ser um aspeto negativo porque leva ao descontentamento dos utentes e ao aumento da sua desconfiança na farmácia. Esta situação torna-se ainda mais grave e preocupante quando o farmacêutico não é capaz de aconselhar um produto que seja equivalente devido ao fato de não existirem no mercado.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Estágio Curricular

A realização de um estagio curricular na nossa área de estudos, é uma oportunidade única. Temos o primeiro contacto com o mundo do trabalho no setor farmacêutico.

Foi bastante enriquecedor uma vez que nos possibilita aplicação direta dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso. A nível mais pessoal permitiu-me desenvolver muito a minha capacidade de comunicação e resolução de problemas. O facto de estar perante uma equipa de trabalho também se torna muito importante, na medida em que é uma excelente oportunidade de começar a trabalhar em equipa.

2.3.2. Aumento do número de serviços prestados e ações desenvolvidas.

Apesar da FSM já possuir uma grande quantidade de serviços prestados aos seus utentes, há sempre espaço para continuar a apostar em novos serviços diferenciados. Bem como a realização de ações em escolas por exemplo, trata-se de uma excelente oportunidade para aumentar a afluência de utentes à farmácia, no caso de crianças, alertando para a escovagem de dentes por exemplo, promovendo assim a fidelização dos pais. Para além disso, é uma excelente oportunidade para tornar a farmácia muito mais do que um simples espaço de dispensa de medicamentos.

2.4. Ameaças

2.4.1. Concorrência de pontos de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM)

Nos últimos anos tem surgido cada vez mais pontos de venda MNSRM. Várias pessoas nos diziam que em alguns pontos de venda, nomeadamente em grandes superfícies comerciais, tinham produtos MNSRM mais baratos do que na farmácia. Isto deve-se ao facto de estas grandes empresas possuírem vários pontos de venda espalhados pelo país e devido ao grande capital que possuem, permite comprar uma grande quantidade de produtos a preços mais baixos, resultando também no preço de venda ao público (PVP) muito mais competitivo e impraticável pelas farmácias comunitárias.

Para além disso, dado estes pontos de venda como referi em cima, estarem localizados maioritariamente em grandes superfícies comerciais, tornam-se numa grande ameaça para as farmácias. O acesso a medicamentos é mais facilitado e a maioria das vezes sem qualquer tipo de aconselhamento.

Tendo em conta, que estamos perante uma sociedade cada vez mais envelhecida e consequentemente, polimedicada, torna-se mais importante a avaliação de cada caso e o seu aconselhamento. Quando isto não acontece, surge um problema de saúde pública derivado da automedicação, podendo ter consequências muito graves.

Por isso, cabe aos farmacêuticos e às farmácias, alertar os utentes indicando-lhes que as farmácias devem continuar a ser o espaço de eleição para tratar da sua saúde.

2.4.2. Lacunas de formação em várias áreas

Apesar do MICF possuir uma formação bastante boa, existem ainda algumas áreas de saúde que também deveriam ser abordadas, pois foram, no meu caso, uma grande desvantagem no nosso futuro profissional. Algumas das áreas em que senti alguma dificuldade no momento em que passei para o atendimento ao público foram, áreas como a cosmética, puericultura, veterinária e sobretudo oftalmologia.

Penso que na nossa formação académica deveríamos ter mais contacto com estas áreas, para que possamos estar mais preparados para quando formos confrontados com elas.

Investir mais numa formação mais prática seria uma mais-valia para combater a falta de conhecimento nestas áreas.

2.4.3. Situação atual do setor farmacêutico

Tendo em conta o estado socioeconómico em que vivemos e que afeta toda a gente, as farmácias sentiram também os seus efeitos em termos de faturação. Houve uma

diminuição nas margens de lucro, no poder de compra, e na diminuição das comparticipações pelo Estado, fazendo com que a farmácias adotassem medidas de contenção para combater as dificuldades que atravessam.

Este facto tornou-se uma ameaça ao setor farmacêutico pois, levou a uma diminuição da contratação de farmacêuticos, acabando por levar à saturação do mercado. Trata-se de uma situação bastante prejudicial, principalmente para os novos farmacêuticos, uma vez que veem a sua entrada para o mercado de trabalho dificultada.

3. Conclusão

A realização do estágio curricular em farmácia comunitária é uma etapa muito importante pois, sendo o culminar de um ciclo de estudos do MICF, o estágio é o elo de ligação de todos os conhecimentos das componentes teóricas, teórico-práticas e laboratoriais adquiridos anteriormente, com a realidade vivenciada na prática farmacêutica na farmácia comunitária.

Durante o meu estágio na Farmácia Silva Marques, facilmente percebi o grande impacto do papel do farmacêutico comunitário junto da população. Assim sendo, face às exigências diárias numa farmácia, entendi que o farmacêutico deve procurar oportunidades de formação contínua para alargar os seus conhecimentos, tendo como objetivo final a sua superação no aconselhamento farmacêutico, nos conhecimentos adquiridos sobre produtos e medicamentos que vão surgindo como fruto do desenvolvimento das ciências da saúde e ainda, nas técnicas de promoção de saúde pública junto da população. Considero que este estágio curricular foi uma etapa de extrema importância e muito positiva.

Para finalizar, serve o presente relatório sob a forma de análise SWOT, para salientar a aprendizagem contínua e o trabalho que realizei no decorrer do meu estágio em farmácia comunitária, que sem dúvida alguma contribuíram para a minha preparação e desenvolvimento pessoal e profissional.

Referências bibliográficas

1. PORTUGAL. Decreto-Lei n.° 53/2007 de 8 de Março. Lisboa: Diário da República. Série I, N.°48 (1492-1493), 2012.

2. PORTUGAL. Ministério da Saúde - Decreto-Lei n.° 307/2007 de 31 de Agosto. Lisboa: Diário da República. Série I, N.° 168 (6083-6091), 2007.

3. PORTUGAL. Ministério da Saúde - Decreto-Lei n.° 171/2012 de 1 de Agosto. Lisboa: Diário da República. Série I, N.° 148 (4036), 2012.

4. Ordem dos Farmacêuticos/Associação Nacional de Farmácias - Boas Práticas de Farmácia. 3ª Edição (2009). [Acedido a 7 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: *http://www.ordemfarmaceuticos.pt.*

5. PORTUGAL. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P - Deliberação n° 2473/2007 de 28 de Novembro. Lisboa: Diário da República. Série II, N.° 247 (37268-37269), 2007.

6. Decreto-Lei n.° 307/2007, de 31 de agosto. Regime jurídico das farmácias de oficina. [Acedido a 27 de julho de 2017]. Disponível em www.dre.pt.

7. PORTUGAL. Diário da República - Decreto Regulamentar n.° 28/2009 de 12 de Outubro. DRE, 2009.

8. PORTUGAL. Assembleia da República - Lei n.° 25/2011de 16 de Junho. Lisboa: Diário da República, Série 1, N.° 115, 2011.

9. Rede Nacional de Cuidados Continuados Integrados, "Orientações para o armazenamento de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos", 2009. [Acedido a 2 de agosto de 2017]. Disponível em www.umcci.min-saude.pt.

10. PORTUGAL. Despacho n°. 1/88 de 12 de Maio. Lisboa: Diário da República. Série II, N° 128, 1988.

11. PORTUGAL. Despacho n.° 13/93 de 25 de Maio. Lisboa: Diário da República. Série II, N° 162, 1993.

12. PORTUGAL. Ministério da Saúde – Decreto-Lei n.° 176/2006 de 30 de Agosto. Lisboa: Diário da República. Série I, N.°167 (6297-6383), 2006.

13. Página oficial do INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. [Acedido a 8 de agosto de 2017]. Disponível na Internet: *http://www.infarmed.pt*

14. PORTUGAL. Decreto-Lei n.° 242/2002 de 5 de Novembro. Lisboa: Diário da República. Série I-A, N°255 (7086 – 7091), 2002.

15. PORTUGAL. Ministério da Saúde – Decreto-Lei n° 106-A/2010 de 1 de Outubro. Lisboa: Diário da República. Série I, N.°192 (4372- (2) a 4372- (5)), 2010.

16. PORTUGAL. Ministério da Saúde – Despacho n.°18694/2010. Lisboa: Diário da República. Série II, N.° 242 (61028-610029), 16 de Dezembro de 2010.
17. PORTUGAL. Ministério da Economia e da Saúde – Portaria n.° 769/2004 de 1 de Julho. Lisboa: Diário da República. Série I-B, N.°153 (4016 - 4017), 2004.
18. PORTUGAL. Ministério da Saúde – Portaria n.°137-A/2012 de 11 de Maio. Lisboa: Diário da República. Série I, N.°92 (2478 (2) -2478 (3)), 2012.
19. Decreto-lei n°48-A/2010, de 13 de maio. Regime geral das comparticipações do Estado no preço dos medicamentos. [Acedido a 25 de julho de 2017]. Disponível em www.dre.pt.
20. Despacho 2245/2003, de 16 de Janeiro. Grupo de consenso sobre automedicação. [Acedido a 16 de fevereiro de 2017]. Disponível em www.infarmed.pt.

ANEXO

Anexo I - Documento de Faturação (verso da receita).

FARMACIA SILVA MARQUES - LOUSADA
Dir.Tec.: Dra MARIA EMILIA FERREIRA SILVA MARQUES
Rua, E.N.E. CRC-Lousada/ 132145715
CAPITAL SOCIAL: 0.00 Euros
Nº de Contribuinte: 132145715
DOCUMENTO PARA FACTURAÇÃO
01 - R/L/S:1/2/124
Rec.: 801000000304005470 2
Ben.:

R04GNrmBS - VENDA - 531885 (3) 10/07/17

Prod	PVP	PRef	Qt	Comp	Utente	PV4	Incentivo
1) [illegible] - Clamoxyl, 1000 mg x 16 comp disp							
	5,40	4,69	1	3,24	2,16	5,40	0,35
T:	5,40		1	3,24	2,16		0,35

Declaro que: Me foi dispensada 1 embalagem de medicamentos constantes na receita e prestados os conselhos sobre a sua utilização.
Direito de Opção:
1 Exerci o direito de opção para o medicamento com preço superior ao 5.º preço mais barato.

Ass. do Utente

PARTE III

Monografia

Imunoterapia no Tratamento do Cancro

• U C •

Monografia realizada sob a orientação
do Prof. Doutor Saul Pereira da Costa

Lista de abreviaturas

ADCC - Citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos

AKT ou PKB - Proteína Quinase B

APC - Célula apresentador de antigénios

ARS - Administração Regional de Saúde

Bcl-2 - B -cell lymphoma 2

Bcl-XL - B-cell lymphoma-extra large

CD20 - Antigénio específico presente à superfície dos linfócitos B

CDC - Citotoxicidade dependente do complemento

CHMP - Comité dos Medicamentos para Uso Humano

CTLA-4 - Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4

CXCL1 - Quimiocina L1

CXCL8 - Quimiocina L8

DPOC - Doença pulmonar obstrutiva crónica

EGFR ou ErbB-1 - Recetor do fator de crescimento epidérmico

EMA - Agência Europeia do Medicamento

FCEV - Fator de Crescimento do Endotélio Vascular

FDA - Food and Drug Administration

GO - Gentuzumab Ozogamicina

HER2 - Recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2

IL-1 - Interleucina 1

IL-8 - Interleucina 8

LLA - Leucemia Linfoblástica Aguda

LMA - Leucemias Mieloide Aguda

MAPK - Mitogen-activated protein kinase

MDSCs - Células supressoras derivadas da linhagem mieloide

MHC - Complexo major de Histocompatibilidade

NF-K-B - Fator transcrição nuclear kB

NK - Natural Killers

OMS - Organização Mundial de Saúde

PD-1 - Recetor da Morte Celular Programada-1

PD-L1 - Ligando-1 do Recetor da Morte Celular Programada

PD-L2 - Ligando-2 do Recetor da Morte Celular Programada

PI3K - fosfoinositídeo 3-cinase

Ras/Raf/Mek/Erk - Cascata de sinalização da MAPK

TAMs - Macrófagos associados a tumor

TCR - Recetor das células T

VEGFR - Fator de crescimento endotelial vascular

VHB - Vírus da hepatite B

VHC - Vírus da hepatite C

RESUMO

A prevalência e incidência do cancro tem vindo a aumentar cada vez mais devido ao aumento da esperança média de vida, e, por conseguinte, o investimento em novas metodologias de tratamento tem sido o principal objetivo para a manutenção da qualidade de vida do doente oncológico.

Novas estratégias de tratamento de cancro têm surgido, face aos tratamentos convencionais de quimioterapia, radioterapia e cirurgia. A imunoterapia tem sido referenciada como "a nova esperança contra o cancro".

As terapias de imuno-oncologia ativam o sistema imunitário, tornando-o capaz de identificar as células tumorais e destruí-las. Assim, as células do próprio organismo vão ser estimuladas a defendê-lo contra o cancro. Quando as células de um órgão são transformadas em células tumorais, elas vão ser reconhecidas pelos linfócitos, os "soldados" do sistema imune, que ao reconhecê-las promovem a sua destruição eficaz. No entanto, certas doenças conseguem estabelecer-se comprometendo assim, por vezes, a sua sobrevivência

No nosso país os cancros do aparelho digestivo (cólon, reto e estômago) são os mais incidentes. A utilização de imunoterapia no seu tratamento tem apresentado resultados bastante favoráveis.

A metodologia de tratamento, com imunoterapia, do cancro do cólon e reto é feita com o Cetuximab e o Nivolumab, por exemplo. Para o cancro do estômago utiliza-se o Trastuzumab que apresenta igualmente resultados consistentes na melhoria do estado de saúde do doente.

Assim, a imunoterapia revela-se uma esperança no tratamento da doença oncológica, contribuindo para o aumento da esperança média de vida do doente com cancro.

Palavras-chave: Sistema Imunitário; Cancro; Imunoterapia.

ABSTRACT

Cancer prevalence and incidence has been increasing due to the increase of the average life expectancy, so the investment in new treatment methodologies has been the main goal to maintain the life quality of cancer patients.

New strategies of cancer treatment have emerged taking into consideration the conventional treatments of chemotherapy, radiotherapy and surgery. Immunotherapy has been referred to as "the new hope against cancer."

Immuno-oncology therapies activate the immune system, making it able to identify tumor cells and destroy them. Thus, the body's own cells will be stimulated to defend it towards cancer. Furthermore, when the cells of an organ are transformed into tumor cells, they will be recognized by lymphocytes, the immune system "soldiers", that will recognize and effectively destroy tumor cells. However, certain diseases can establish themselves and sometimes compromise their survival. In our country, the cancers of digestive tract (colon-rectum and stomach) are the most incident ones. The immunotherapy utilization in their treatment has presented very favorable results.

In fact, there are numerous factors that contribute to the tumor development. These include inflammation, the cells of immune system, genetic factors and exposure to carcinogenic compounds, among many others. Therefore, it is extremely important study and understand each one of them in order to direct and optimize existing treatments.

Keywords: Immune System; Cancer; Immunotherapy.

1. Enquadramento teórico

O sistema imunitário é uma rede extremamente complexa de órgãos, células e moléculas que nos protegem de infeções e doenças. Quando falamos do sistema imunológico não temos bem a consciência do quanto este sistema nos protege tão bem dos vários tipos de doenças. Desregulações neste sistema podem acarretar consequências muito graves, como é o caso das doenças autoimunes e do cancro.

Quando o nosso sistema imunológico está a funcionar corretamente ele vai reconhecer células anormais e a sua função principal é destruí-las imediatamente. Uma característica bastante importante neste sistema, é que ele conseguiu evoluir de modo a reconhecer células cancerígenas. As células cancerígenas não são nada mais do que células quase iguais às células humanas normais, no entanto apresentam apenas proteínas diferentes na sua superfície em relação às proteínas saudáveis. Esta pequena diferença é o suficiente para o linfócito reconhecer a célula afetada, ativar o sistema e destruí-la. Por vezes as células malignas conseguem escapar à ação do sistema imune devido à presença de mutações, por exemplo.

A prevalência e a incidência do cancro tem vindo a aumentar cada vez mais devido ao aumento da esperança média de vida, tal como tem aumentado a necessidade da população em obter um tratamento eficaz, seguro e que permita a manutenção de uma vida com qualidade.

Existem várias moléculas e terapêuticas para o cancro, no entanto, a imunoterapia tem sido referenciada como "a nova esperança contra o cancro". Este método permite não só obter especificidade como memória.

Esta monografia resulta de uma revisão bibliográfica do "*State of the Art*" do tema Imunoterapia e Cancro e envolveu uma intensa consulta bibliográfica dos mais recentes artigos publicados em revistas conceituadas.

2. Portugal e o cancro

O cancro é a 2ª causa de morte em Portugal, a seguir às doenças cardiovasculares. São diagnosticados anualmente cerca de 40 a 45 mil novos casos em Portugal e cerca de 20 a 25 mil morrem de doença oncológica [1].

Apesar de, o número de casos ter tendência para aumentar, a mortalidade associada ao cancro tem vindo a estabilizar devido ao surgimento das novas estratégias de tratamento.

Os avanços científicos e tecnológicos têm contribuído muito para um aumento da esperança média de vida e qualidade da mesma. Através dos dados da OMS (Organização Mundial de Saúde) Portugal, desde 1970 até 2015 passou de uma esperança média de vida de 67 anos para 80 anos, passando de 18,7 anos em 2000 para 20,4 anos em 2015, após os 65 anos. Em 2015 a maioria da população encontrava-se na faixa etária dos 40-44 anos, e espera-se que em 2035 a maioria da população esteja concentrada na faixa etária dos 55-64 anos (OMS, 2015).

O surgimento do cancro continua a estar associado ao envelhecimento celular. No entanto, as alterações genéticas estão mais associadas às idades jovens, inferiores a 40 anos, sendo que as causas ambientais estão mais associadas aos cancros em idades mais avançadas.

Segundo a Administração Regional de Saúde do Norte I.P. (ARS NORTE), a morbilidade oncológica na população do Norte em 2008, em termos de taxas de incidência foi mais elevado nos homens para os tumores malignos da próstata, cólon e reto, traqueia, brônquios, pulmão e estômago. Em termos de mortalidade, o cancro do pulmão tem maior mortalidade entre os 30 e os 40 anos e só a partir dos 75 anos o cancro da próstata o ultrapassa em termos de mortalidade [2].

Nas mulheres, as taxas de incidência (FIGURA 1) mais elevadas são referentes ao cancro da mama, cólon e reto, glândula tiroidea e estômago.

Em ambos os sexos, os tumores malignos do aparelho digestivo (colorretal e estômago) são muito frequentes [2].

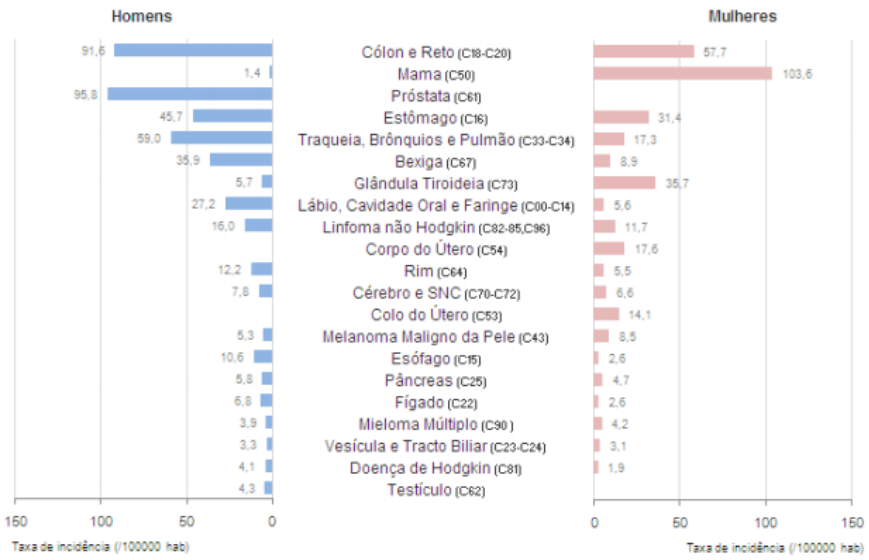


Figura 1. *Taxa de incidência do cancro por género, 2008 (3).*

Devido a estas evidências, as despesas de medicamentos na área da oncologia aumentaram no ano de 2015. No primeiro semestre de 2015 gastaram-se mais 18 milhões de euros do que no ano anterior, passando de 187 para 205 milhões de euros gastos nestes medicamentos. Neste ano houveram também mais doentes a serem tratados e a ter acesso a medicamentos inovadores e mais dispendiosos.

Na área da imunoterapia falamos de anticorpos monoclonais, que são moléculas muito dispendiosas e são transversais à maior parte das doenças oncológicas.

Infelizmente, estima-se que possam existir cada vez mais doentes, tornando-se mais difícil comportar as despesas destes tratamentos.

3. Sistema imunitário

O sistema imunitário é o sistema de defesa natural do organismo. É constituído por um conjunto de órgãos, células e moléculas especiais que ajudam a proteger o corpo contra infeções, cancro e outras doenças. Para que o organismo nos possa defender contra estes agentes invasores é necessário que ele saiba distinguir o que pertence ao organismo e o que não lhe pertence. Qualquer substância que seja identificada como estranha (antigénio) pelo sistema imune vai estimular uma resposta imunológica no organismo.

O organismo tem uma série de defesas. Essas defesas incluem as barreiras físicas, os glóbulos brancos e moléculas como anticorpos e proteínas do complemento.

A primeira linha de defesa é constituída por barreiras físicas ou mecânicas, como a pele, córnea dos olhos, as membranas dos nossos órgãos, entre outras. Enquanto estas barreiras estiverem intactas os agentes invasores não penetram no nosso organismo [3-5].

Na outra linha de defesa estão presentes glóbulos brancos, estes penetram nos tecidos deslocando-se através da corrente sanguínea, permitindo detetar e atacar micro-organismos e outros invasores.

Uma vez que as células tumorais são muito parecidas com as células normais do organismo, o sistema imunitário ataca-as quando é capaz de as identificar, no entanto, as células tumorais arranjam estratégias de fuga ao reconhecimento do sistema imune [3-5].

A resposta imunitária natural contra as células tumorais nem sempre é suficientemente forte para as combater, existindo posteriormente uma resposta adquirida. Na secção seguinte é feita uma breve exposição da imunidade inata e adquirida.

3.1. Imunidade inata

A imunidade inata oferece uma resposta imediata a invasões estranhas. Esta imunidade está presente desde o nascimento e não precisa de ser adquirida através da exposição a um agente invasor.

Os componentes desta imunidade tratam do mesmo modo todos os invasores. Eles vão reconhecer um número limitado de substâncias de identificação que são os antigénios nos invasores estranhos. A imunidade inata, ao contrário da imunidade adquirida, não possui memória, não oferecendo qualquer proteção contínua contra infeções futuras [3 -5].

Os glóbulos brancos presentes na imunidade inata, cada um com função distinta, são os monócitos (que se desenvolvem em macrófagos), neutrófilos, eosinófilos, basófilos e células Natural *killer* (NK). Além disso, existem outros participantes que são o sistema complemento e as citocinas [3- 5].

3.2. Imunidade adquirida

Quanto à imunidade adquirida, esta não está presente desde o nascimento, como o próprio nome indica, ela é adquirida após contacto com o agente. À medida que o sistema imunológico de um organismo se depara com substâncias estranhas, a imunidade adquirida prevê qual a melhor forma de atacar e desenvolve memória para cada antigénio, fazendo com que num posterior contacto a resposta do sistema imune seja mais rápida e eficaz. É uma resposta direcionada contra um antigénio nos 4 a 6 dias que se seguem à exposição.

Os glóbulos brancos responsáveis pela imunidade adquirida são os linfócitos (células T e células B). No entanto, existem outros constituintes da imunidade adquirida tais como: as células dendríticas, as citocinas e o sistema do complemento (que intensificam a eficácia dos anticorpos) [3 -5].

Existem diferentes tipos de células T:

- **Células Tcitotóxicas (Tc):** as células Tc vão aderir aos antigénios presentes na superfície das células alteradas (cancerígenas, por exemplo) e vão destruir estas células anormais injetando enzimas através das suas membranas.
- **Células T auxiliares:** ajudam várias células imunológicas. Algumas células T auxiliares produzem anticorpos contra antigénios estranhos, ajudando as células B. Outras ajudam a ativar as células Tc a matar células infetadas, ou a ativar os macrófagos, permitindo que eles ingiram células infetadas de forma mais eficaz.
- **Células Treguladoras (Treg)** produzem substâncias que ajudam a encerrar a resposta imunológica ou evitam que ocorram certas respostas prejudiciais.

Por vezes as células T, por motivos não totalmente compreendidos, não distinguem o que é próprio do que não é próprio do corpo. Essa disfunção pode resultar em doenças autoimunes, em que o organismo ataca os seus próprios tecidos [3 -5].

Linfócitos B

A resposta aos antigénios por parte das células B tem duas fases:

- **Resposta imunológica primária:** Quando as células B se deparam com um antigénio, este adere ao recetor, estimulando as células B. Algumas células B transformam-se em células de memória, reconhecendo aquele antigénio específico. As células T auxiliares ajudam as células B neste processo de reconhecimento. Os plasmócitos produzem anticorpos que são específicos para os antigénios que estimulam a sua produção. Após o primeiro contacto com um antigénio, a produção de anticorpos específicos demora alguns dias. Por isso, a resposta imunológica primária é lenta.
- **Resposta imunológica secundária:** Numa resposta secundária, sempre que as células B se depararem com o antigénio novamente, as células B de memória reconhecem rapidamente um antigénio, multiplicam-se, transformam-se em plasmócitos e produzem anticorpos. Esta resposta é rápida e eficaz [3- 5].

Anticorpos

Quando a célula B se depara com um antigénio, ela é estimulada a amadurecer tornando-se num plasmócito ou célula B de memória. Os plasmócitos libertam anticorpos.

Os anticorpos têm a capacidade de proteger o organismo da seguinte forma:

- Pela fagocitose de antigénios;

- Inativam as substâncias tóxicas produzidas por bactérias;
- Atacam diretamente as bactérias e os vírus;
- Ativam o sistema de complemento, que possui muitas funções imunológicas;
- Auxiliam certas células, como as células *NK,* a matar as células infetadas ou as células cancerígenas.

Os anticorpos aderem ao antigénio formando um complexo imunológico (complexo anticorpo-antigénio) [3-5].

4. Sistema Imunitário e as Células Malignas

4.1. O Papel da Inflamação

A inflamação é uma resposta fisiológica do organismo que responde a um determinado estímulo, existindo várias moléculas e mediadores que intervêm em todo o processo.

Tem-se verificado cada vez mais, que as respostas fisiológicas têm um papel muito importante nas diversas fases do desenvolvimento tumoral. A resposta imunológica pode ser influenciada, alterando também a resposta à terapêutica, beneficiando-a ou por outro lado, prejudicando-a.

Rudolf Virchow observou no século XIX pela primeira vez a presença de leucócitos no interior de tumores. Com o passar dos anos assistimos a inúmeros avanços na área da oncologia, no entanto, só na última década é que assistimos a claras evidências de que a inflamação está intimamente relacionada com o cancro [6].

São inúmeros os fatores responsáveis pelo aparecimento do cancro. Estima-se que a herança genética represente apenas 5 a 10% de todos os cancros, enquanto as mutações somáticas que ocorrem durante a replicação do ADN (ácido desoxirribonucleico), os fatores ambientais e o estilo de vida representem cerca de 90 a 95% dos cancros [6].

A maioria dos fatores de risco associam-se a inflamações crónicas. Segundo os estudos, quase 30% dos cancros associam-se ao fumo do tabaco, 18% a infeções crónicas, 7% a radiação e poluentes inalados como a sílica e asbestos e 14 a 20% dos cancros estão associados à obesidade. Não é evidente que a exposição e inalação de substâncias como o amianto e a sílica possuam atividade mutagénica, mas com o passar do tempo esta exposição frequente pode levar ao desenvolvimento de fibrose pulmonar e posteriormente cancro do pulmão [6 e 7].

O fumo do tabaco possui um potente risco de inflamação crónica devido á sua exposição repetitiva e prolongada. Assim, os fumadores podem desenvolver DPOC (doença pulmonar obstrutiva crónica) e por isso são também mais propensos ao desenvolvimento do cancro do pulmão [7].

Quanto à obesidade, também é um fator importante quando pretendemos diminuir a probabilidade de ter cancro (o risco de cancro aumenta1,6 vezes). Este fator tem vindo a aumentar em Portugal drasticamente. A obesidade pode levar à formação de tumores do fígado e do pâncreas.

Por outro lado, as infeções crónicas causadas por microrganismos como *Helicobacter pylori*, *Bacteroides*, pelo vírus da hepatite B (VHB) ou C (VHC), aumentam muito o risco do portador desenvolver carcinoma a nível gástrico, na bexiga, no cólon, ou no fígado, respetivamente. Isto acontece porque o sistema imunológico reage, na tentativa de eliminar o agente patogénico desencadeando um processo inflamatório, que com o passar do tempo acaba por levar ao desenvolvimento tumoral [6 e 7].

Devemos ter em consideração que nem todas as doenças inflamatórias crónicas estão relacionadas com o aumento do risco de cancro. A psoríase, por exemplo, consiste numa doença inflamatória crónica da pele, que nunca ou raramente foi associada ao cancro.

5. O cancro

5.1. Iniciação tumoral

Existem várias alterações ao nível do ADN, no entanto, para que uma célula maligna se consiga estabelecer, são muitos os fatores que devem ser observados, nomeadamente, o falhanço ou a ineficácia dos mecanismos de regulação. Para que uma célula maligna origine cancro é necessário, na maioria dos casos, que esta seja portadora de pelo menos quatro a cinco mutações. Essas mutações têm de ser obrigatoriamente transmitidas à geração seguinte e daí em diante. Em cancros que apresentam uma rápida renovação celular, como é o caso do cancro do intestino e da pele, se a célula maligna for uma célula diferenciada, esta célula tal como as mutações de que é portadora, não irá conseguir estabelecer-se, logo nunca irá originar um processo cancerígeno. Contudo, se as mutações ocorrerem numa célula estaminal pluripotente, a probabilidade de se formar um cancro é bastante elevada [6].

No caso do cancro do fígado, os hepatócitos, que são células diferenciadas, apresentam capacidade de proliferação, sofrendo alterações ao nível do ADN, transmitindo estas alterações às gerações celulares seguintes.

5.2. Promoção tumoral

A promoção do cancro consiste num processo de crescimento tumoral, até um desenvolvimento primário. Quando este desenvolvimento ocorre a célula maligna estabelece-se e começa a transmitir a sua informação à descendência. Mas, para que isto ocorra é necessário que a proliferação celular seja superior à morte celular, sendo vários os

mecanismos e as moléculas que afetam este desenvolvimento, podendo estas atuar em qualquer altura do processo oncológico.

O NF-κB (fator de transcrição nuclear), por exemplo, estimula a síntese de proteínas anti-apoptóticas: a Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*) e Bcl-XL (*B-cell lymphoma-extra large*). Estas proteínas ao inibirem a apoptose permitem assim, que as células cancerígenas continuem a diferenciar-se [6].

As citocinas são outro dos grandes exemplos de promotores tumorais, pois têm a capacidade de induzir inflamação crónica, e de promover o recrutamento celular, nomeadamente de TAMs (macrófagos associados a tumor), MDSCs (células supressoras derivadas da linhagem mieloide), Tregs (linfócitos T reguladores) entre outros, que por sua vez, quando estimuladas aumentam o número de mediadores inflamatórios [7].

5.3. Angiogénese

Com o crescimento tumoral aumentam as necessidades nutricionais, de oxigénio e de outros compostos. O sangue que irriga o tumor vai deixar de ter capacidade para fornecer estes compostos às células malignas na quantidade necessária. Assim as células entram em hipoxia. Pensa-se que é devido à hipoxia ou aos sinais inflamatórios por ela originados, que ocorre o recrutamento das células imunitárias, que irá por sua vez levar à formação de novos vasos sanguíneos [8-10].

Os TAMs, por exemplo, são muito importantes na angiogénese tumoral. Estes vão receber os sinais de hipoxia sendo recrutados, produzindo quimiocinas e fatores de angiogénese, como a interleucina 8 (IL-8), CXCL1 (quimiocina L1), CXCL8 (quimiocina L8), VEGF (fator de crescimento do endotélio vascular), que vão permitir às células cancerígenas continuar a proliferar. O Fator transcrição nuclear kB (NF-κB), também tem a capacidade de induzir a síntese da IL-8 e do VEGF, contribuindo, assim, igualmente na angiogénese [8 -10].

5.4. Progressão tumoral

De todas as fases do cancro, a metastização apresenta uma taxa de mortalidade superior a 90%. Este é um processo deveras complexo e é constituído por várias etapas que são necessárias para que a célula maligna se consiga estabelecer num local diferente do que lhe deu origem [11].

Numa primeira fase as células malignas adquirem características idênticas às dos fibroblastos, possuem maior capacidade de mobilidade e de invasão, e conseguem deslocar-se do seu local de origem, em direção aos vasos sanguíneos e linfáticos, permitindo a migração da célula maligna. Numa segunda fase, ocorre a passagem das células malignas dos

tecidos para o interior dos vasos sanguíneos e/ou linfáticos. Esta passagem pode ser facilitada através da produção de mediadores inflamatórios, que ao aumentarem a permeabilidade vascular facilitam a passagem das células. Posteriormente, as células iniciam a circulação ao longo do sistema sanguíneo e/ou linfático [8, 11e 12].

Menos de 0,01% das células malignas que alcançam o sistema circulatório é que vão efetivamente dar origem a novos tumores. Isto porque, o sistema imunitário, as células NK, podem detetar a célula maligna no sistema sanguíneo e eliminá-la. Porém, caso a célula maligna se consiga associar a um TAM ou a uma plaqueta, esta passa a poder circular livremente, uma vez que não é detetável, escapando assim à imunovigilância.

É por fim na quarta fase que as células malignas que estão em circulação se ligam novamente ao epitélio (através de integrinas ou enzimas proteolíticas), estabelecendo e iniciando todo o processo, que culminará na formação de um novo tumor [8].

6. A imunoterapia no tratamento do cancro

A Imunoterapia conhecida também como terapia biológica ou terapia alvo, é uma forma de tratamento que ajuda o sistema imunitário do próprio doente, conferindo maior capacidade para combater o cancro.

As terapias de imuno-oncologia ativam o nosso sistema imunitário, tornando-o capaz de identificar as células tumorais e destruí-las. As células do próprio organismo vão ser estimuladas a defendê-lo contra o cancro. Deste modo, quando as células de um órgão são transformadas em células tumorais, elas vão ser reconhecidas pelos linfócitos, que são conhecidos como os "soldados" do sistema imune (glóbulos brancos), vão reconhecer e destruir eficazmente as células tumorais.

Foi no final dos anos 90 que, pela primeira vez, se descobriu que existiam "travões" moleculares, isto é, moléculas que impedem a ativação de linfócitos, fazendo com que o tumor consiga escapar ao sistema imunitário, impedindo a sua eliminação.

A inibição destes travões moleculares deveu-se à descoberta de novas vias de sinalização e desenvolvimento de anticorpos monoclonais.

Para impedir que esses travões moleculares fossem acionados, de maneira a preservar a ativação dos linfócitos para eliminar o cancro, entrou-se num novo período de investigação. Esta última década ficou marcada a nível científico devido aos grandes avanços na aplicação da imunoterapia.

O aparecimento da imunoterapia tornou possível o tratamento de doentes, para os quais não havia solução terapêutica com os tratamentos convencionais de quimioterapia e radioterapia possibilitando respostas duradouras e eficazes em vários tipos de cancro.

Existem dois tipos distintos de imunoterapia: a **terapia ativa** - que estimula a resposta das células do sistema imunitário do organismo doente, contra a doença e a **terapia passiva** - que consiste na introdução de anticorpos, na maioria das vezes sintetizados em laboratório auxiliando o sistema imunitário na sua função contra células malignas.

A constante investigação na área da imunoterapia permite-nos concluir também que esta é vista como um potencial tratamento de primeira linha para vários tumores, e não apenas como alternativa após a falência de outras terapêuticas [13].

7. Alvos terapêuticos na imunoterapia

Existe, hoje em dia, um grupo diverso de anticorpos monoclonais que são muito utilizados na terapêutica do cancro, representando um grande avanço no seu tratamento. Esta terapêutica tem como princípio o direcionamento do fármaco ao local onde ocorre o problema.

A ação dos anticorpos é a de inibir a função de várias moléculas alvo (FIGURA.2), mediando ainda os seus efeitos antitumorais através de vários mecanismos, incluindo a inibição direta de sinais de crescimento tumoral, inibindo as vias de sinalização envolvidas na manutenção da tolerância imunológica e através do direcionamento de células tumorais para a citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos.

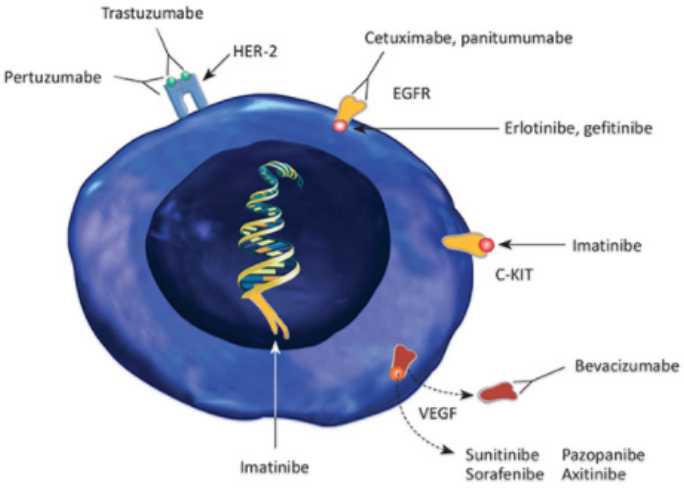


***Figura 2**. Exemplos de terapia contra alvos moleculares de grande importância em oncologia [14].*

Seguidamente segue-se uma breve descrição dos mecanismos de ação de alguns dos anticorpos já utilizados em imunoterapia do cancro. São eles o Nivolumab, o Trastuzumab, o Pertuzumab, o Pembrolizumab, o Cetuximab e o Panitumumab, o Bevacizumab, o Ipilimumab, o Rituximab e o Ofatumumab.

7.1. Nivolumab

Trata-se de um anticorpo monoclonal humano de imunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb), e é muito semelhante ao Pembrolizumab [15-19].

O Nivolumab vai ligar-se aos recetores de morte programada-1 (PD-1) e bloqueia as interações com o Ligando-1 do Recetor da Morte Celular Programada (PD-L1) e o Ligando-2 do Recetor da Morte Celular Programada (PD-L2) (FIGURA.3). Os ligandos PD-L1 e PD-L2, são expressos em células apresentadoras de antigénios (APC) mas podem também ser expressos por células no microambiente tumoral. A ligação do recetor PD-1 a estes ligandos resulta na inibição da proliferação de células T e secreção de citocina[15- 21] .

Este anticorpo monoclonal potencia as respostas das células T, incluindo respostas anti tumorais, através do bloqueio da ligação do PD-1 aos ligandos PD-L1 e PD-L2.

Os efeitos adversos causados pelos inibidores do PD-1, não são significativos, possuindo uma reduzida toxicidade [20 e 21].

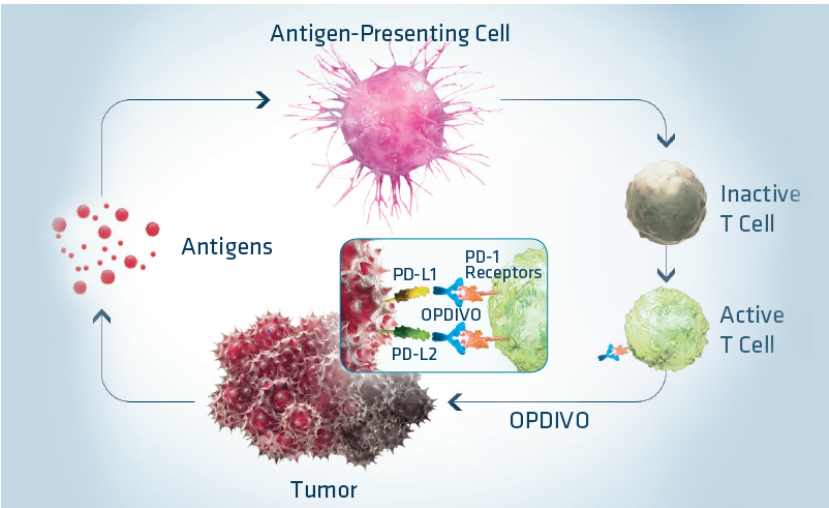


Figura 3. Mecanismo de ação do Nivolumab [38].

7.2. Trastuzumab

A família HER2 é composta por quatro recetores membranares de tirosina cinase, estruturalmente relacionados com o recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). Esta família inclui, o HER1 (EGFR / ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) e HER4 (ErbB4) [17].

Cada um destes recetores é composto por um domínio extracelular (que tem quatro subdomínios) e um domínio transmembranar helicoidal alfa. Além disso, todos os recetores HER têm um domínio de proteína cinase intracelular (o HER3 não possui domínio da cinase ativa) (FIGURA 4) [17].

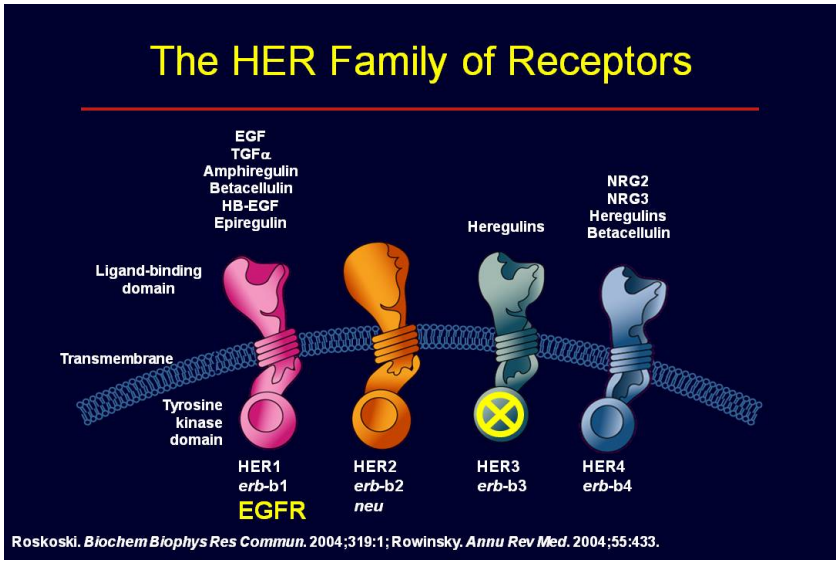


Figura 4. Recetores da família HER [27].

Este anticorpo monoclonal atua com mais facilidade em cancros cujas quantidades do recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) sejam elevadas, como é o caso de alguns tipos de cancro da mama e do estômago. Esta sobre-expressão facilita tanto a formação de homodímeros HER2 como a heterodimerização de HER2 com outros recetores da família HER [22].

O domínio extracelular do recetor HER2 está presente à superfície celular numa conformação aberta que é ativada permanentemente não requerendo nenhum tipo de ligando específico, e é conhecido por ativar uma série de eventos intracelulares que controlam o crescimento celular e a proliferação [22].

O trastuzumab é um anticorpo monoclonal humanizado, que se liga ao subdomínio IV do domínio extracelular do recetor HER2 e tem como função inibir a dimerização do recetor ligando-independente, bloqueando assim a ativação das vias de sinalização a jusante (FIGURA. 5). O Trastuzumab, no entanto, não é eficaz no bloqueio da heterodimerização do recetor dependente do ligando do HER2 com outros recetores da família HER, sendo que os heterodímeros são mediadores importantes da sinalização de oncogenes.

Em ensaios *in vitro* e em estudos em modelos animais, o trastuzumab demonstrou inibir a proliferação de células tumorais humanas com sobre-expressão do HER-2. O trastuzumab funciona também como um mediador potente da citotoxicidade mediada por anticorpos (ADCC- Citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos) [22].

A ADCC mediada pelo trastuzumab tem demonstrado ser mais eficaz em células neoplásicas com sobre-expressão do HER2, comparativamente com células neoplásicas que não apresentam elevados níveis de expressão de HER2.

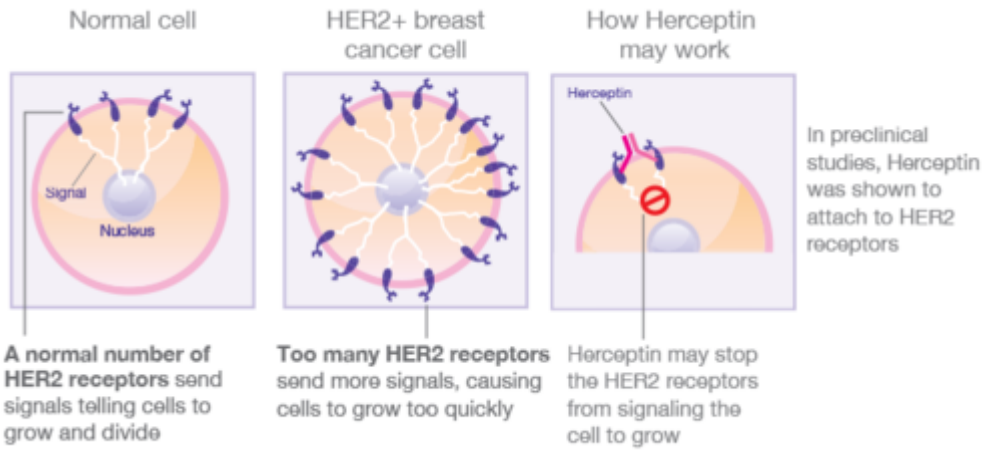


Figura 5. Como atua a Trastuzumab (Herceptin) numa célula cancerígena [39].

7.3.Pertuzumab

O Pertuzumab foi recentemente aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) para uso em estádios precoces e avançados do cancro da mama HER2-positivo [17].

O Pertuzumab é um anticorpo monoclonal humanizado dirigido ao HER2, no entanto, é diferente do trastuzumab na medida em que se liga a um domínio diferente do HER2 [22].

Este anticorpo monoclonal liga-se ao subdomínio II do domínio extracelular de HER2, bloqueando assim a heterodimerização HER2 ligando-independente com outros membros da família de recetores HER e, assim, inibe a sinalização celular mediada por HER2 através da via fosfoinositídeo 3-cinase (PI3K) / proteína-cinase B (AKT ou PKB).

O Pertuzumab tem ainda a capacidade de ativar a citotoxicidade celular dependente de anticorpos, como acontece no trastuzumab [22].

Foi demonstrado em modelos pré-clínicos que através da combinação do Pertuzumab com o trastuzumab, existia uma maior probabilidade de bloqueio do HER2. Esta combinação demonstrou que este tratamento pode ser mais eficaz do que qualquer um destes anticorpos isoladamente [22].

7.4. Pembrolizumab

O Pembrolizumab foi um fármaco inicialmente apresentado para o tratamento do melanoma em estado avançado, no entanto, já se encontra disponível para vários tipos de cancro, como o do rim, pulmão, cabeça e pescoço, entre outros. Ainda relativamente ao

cancro do pulmão, vários estudos demonstraram que o tratamento com este anticorpo monoclonal é mais eficaz que a quimioterapia com platinas (Oxaliplatina, Carboplatina) [19, 21, 23 e 24].

Este fármaco, promove a ligação aos recetores PD-1, bloqueando a ligação do PD-LI (FIGURA.6) e quanto maior os níveis de PD-L1 mais eficaz se torna o tratamento com o Pembrolizumab) [19, 21, 23 e 24].

Relativamente aos efeitos secundários possíveis, as reações mais frequentes são: fadiga, prurido e erupção cutânea. Para além disso, poderá haver um ligeiro compromisso renal/hepático, que inviabilizará a continuidade do tratamento, caso a toxicidade renal/hepática seja inaceitável [24].

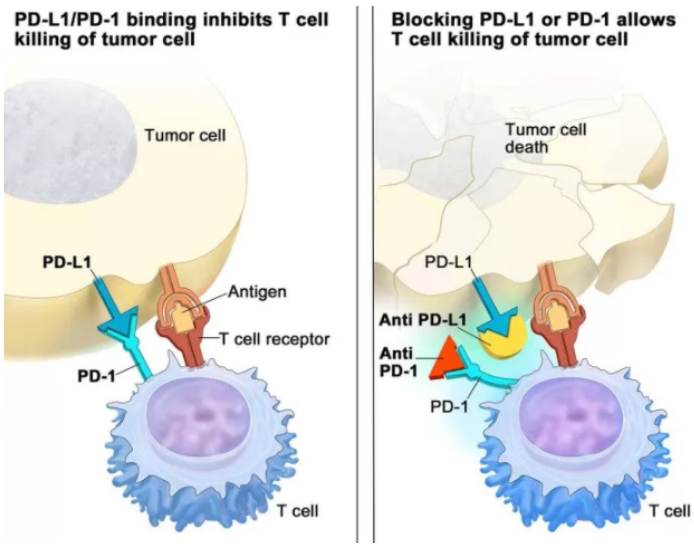
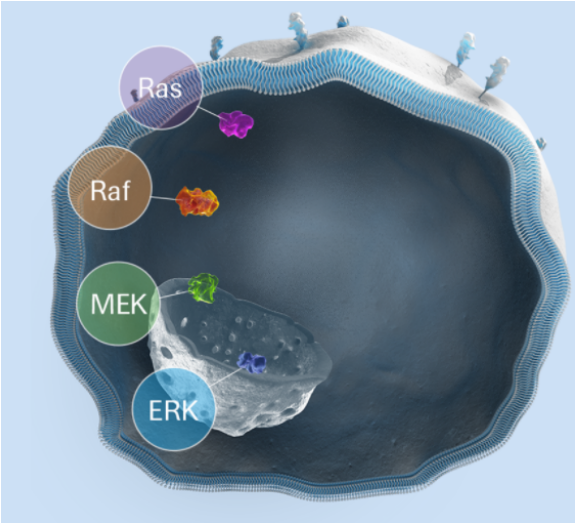


Figura 6. Mecanismo de ação do PD-1 e PD-L1 [24].

7.5. Cetuximab e Panitumumab

Como referido anteriormente o EGFR e o HER-2 são conhecidos dentro desta família de recetores (ErbB) pois desempenham papéis importantes na carcinogénese de muitos tumores. Quando há ativação do EGFR, este vai ativar importantes vias de sinalização comuns como a Ras/Raf/Mek/Erk e PI3K/AKT (FIGURA 7). A ativação da MAPK estimula a proliferação e divisão celular, a via PIK3/AKT está relacionada com a sobrevivência celular [13, 17, 18, 22 e 26].



- A MAPK inicia-se com a ativação da proteína Ras pelos recetores de tirosina cinase. O Ras ativado causa o recrutamento e ativação da membrana das proteínas Raf.

- Raf vai fosforilar Mek (outra proteína cinase).

- MEK fosforila ERK, que pode ativar de forma direta ou indiretamente vários fatores de transcrição.

- Após ativação destes fatores de transcrição através da Erk vai ocorrer a expressão de genes que regulam a proliferação e sobrevivência celular

Figura 7. Cascata de sinalização da MAPK [13]

As terapias alvo têm como objetivo promover a inibição do EGFR e consequentes vias de sinalização.

O Cetuximab é um anticorpo IgG1 monoclonal quimérico que age como um antagonista competitivo ligando-se ao domínio extracelular do EGFR (FIGURA 8). As vias de sinalização do EGFR estão implicadas no controlo da sobrevivência celular, progressão do ciclo celular, angiogénese, migração celular e invasão/metástase celular. O Cetuximab ao ligar-se ao recetor do EGFR induz a sua regulação evitando assim qualquer ligação posterior ao recetor.

O bloqueio mediado por este anticorpo monoclonal resulta na inibição da proliferação e divisão celular, induzindo também a apoptose. O Cetuximab também dirige as células efetoras imunitárias citotóxicas para as células tumorais que expressam EGFR (através da citotoxicidade mediada por células dependentes do anticorpo, ADCC) [13, 17, 18, 22 e 26].

Para além de ser uma boa opção em vários tipos de cancro, atua também sinergicamente com a quimioterapia (aumentando o efeito dos fármacos citotóxicos como a cisplatina) e a radioterapia (aumentando a apoptose induzida pela radiação).

O Panitumumab é um anticorpo IgG2 monoclonal recombinante, totalmente humano, que se liga com uma elevada afinidade e especificidade ao EGFR humano. Este possui o mesmo mecanismo de ação que o Cetuximab [13, 17, 18, 22 e 26].

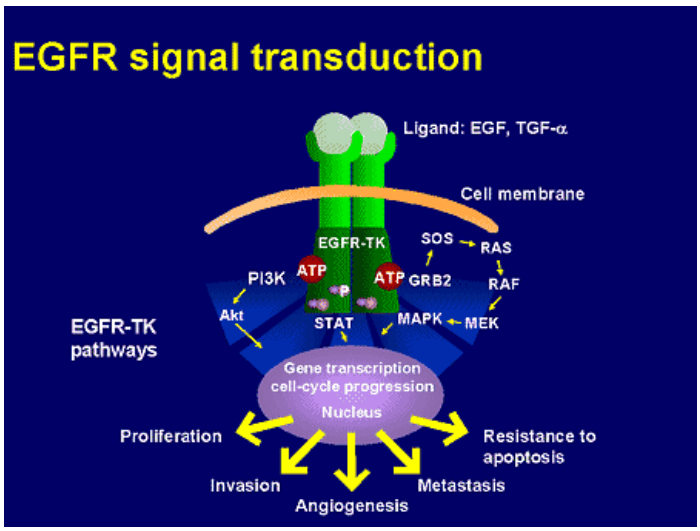


Figura 8. Ação do Cetuximab no EGFR [29].

7.6. Bevacizumab

O Bevacizumab foi aprovado pela FDA em fevereiro de 2004 e em janeiro de 2005 pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) para uso no tratamento do cancro do cólon e do reto [28].

O Bevacizumab é um anticorpo monoclonal humanizado, produzido por tecnologia do ADN recombinante e o principal mecanismo de ação consiste na ligação ao fator de crescimento do endotélio vascular (VEGFR) [17 e 27].

O VEGFR desempenha um papel fundamental na angiogénese e sobrevivência de células tumorais. Quando o tumor cresce mais de 1 ou 2 cm as suas necessidades de oxigénio e nutrientes aumentam. O VEGFR secretado pelo tumor vai ligar-se a recetores específicos das células do endotélio vascular, iniciando cascatas de sinalização intracelular, que por sua vez vão estimular o crescimento de novos vasos, promovendo o aparecimento de nutrientes e de oxigénio para o crescimento do tumor [4, 17e 27].

O Bevacizumab baseia-se na ligação ao VEGFR, que vai não só bloquear a estimulação de novos vasos sanguíneos como regredir a vascularização remanescente do tumor e ainda interromper a cascata de sinalização (FIGURA 9).

Este bloqueio vai promover a apoptose do tumor. Quanto aos vasos sanguíneos tumorais maduros, que são mais estáveis, não são afetados. Neste caso, a quimioterapia tem posteriormente uma ação ativa.

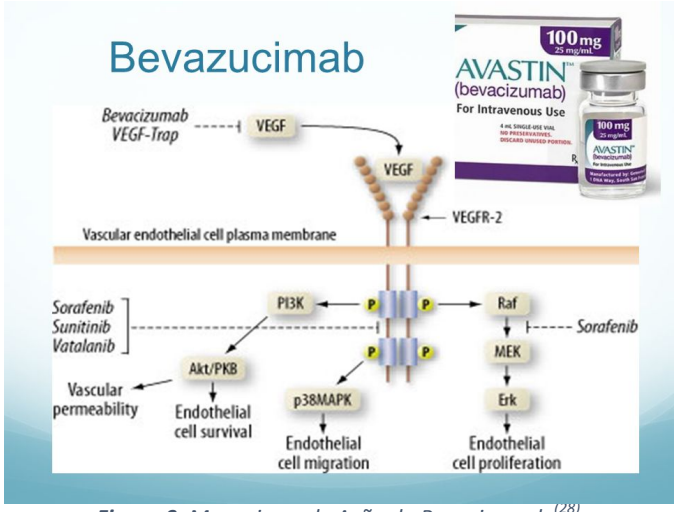


***Figura 9**. Mecanismo de Ação do Bevacizumab* [28].

7.7. Ipilimumab

O Ipilimumab é um inibidor da molécula de CTLA-4 que bloqueia os sinais inibitórios das células T, aumentando o número de células T efetoras reativas que se mobilizam para criar um ataque imunológico direto das células T contra as células tumorais [4, 17 e 29].

No entanto, quando as células tumorais são eliminadas na sua totalidade, a ativação do sistema imunitário deixa de ser necessária. Assim, como o recetor CTLA-4 é o responsável por permitir esta inativação, se continuar bloqueado, a célula imune irá permanecer ativa.

Com a ausência de um mecanismo eficaz para a regulação do sistema imunitário, as células T que atuavam especificamente sobre as células tumorais, e outras células que se encontravam reguladas, começam invariavelmente a atuar sobre as células somáticas do indivíduo, originando assim uma ação autoimune [19, 23, 30, 31 e 32].

Deste modo, o Ipilimumab pode ser uma boa estratégia para o tratamento do cancro do cólon e reto, contudo, apresenta um grande potencial de desenvolvimento de doenças autoimunes.

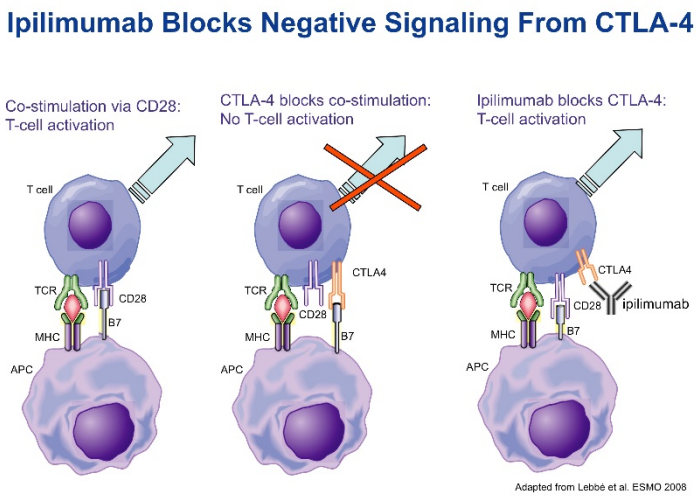


Figura 10. Mecanismo de ativação das células T e consequentemente do CTLA-4 [33].

7.8. Rituximab

O Rituximab é um anticorpo monoclonal quimérico IgG1, o primeiro anticorpo monoclonal anti-CD20 aprovado em 1997 pela FDA, e no ano seguinte pela EMA (FIGURA 11). Expresso à superfície das células B maduras sendo também expresso em cerca de 90% das células B dos linfomas. É expresso ainda em níveis inferiores pelas células B da leucemia linfocítica crónica (LLC) e pelos plasmócitos [34]. O Rituximab liga-se ao antigénio CD20 (Esta glicoproteína é responsável pela ativação e regulação das células B) dos linfócitos B e inicia reações imunológicas que mediarão a lise da célula B.

Este é um marcador apelativo na imunoterapia devido ao facto de não ser expresso pelas células B progenitoras permitindo assim a sua regeneração normal, de não ser uma molécula circulante no plasma, de não ser secretado ou internalizado pelas células B após a marcação pelo anticorpo e de conseguir mediar vários mecanismos de destruição celular, nomeadamente, a citotoxicidade dependente do complemento (CDC), a ADCC e a apoptose [34].

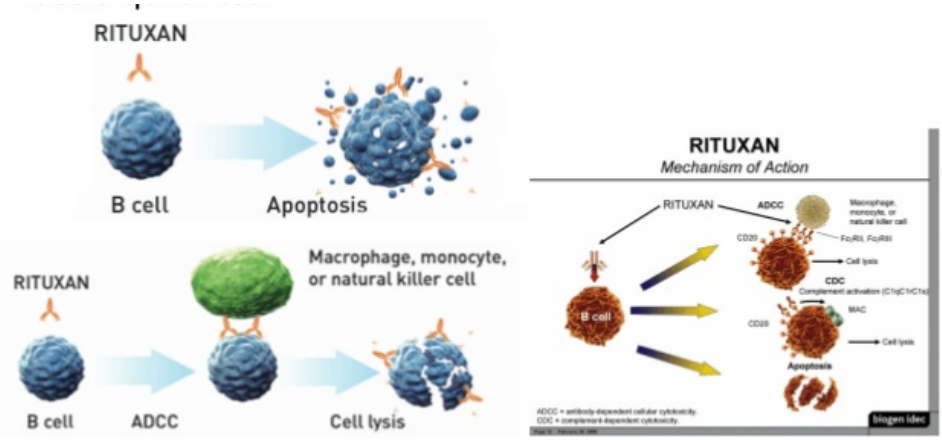


Figura11. *Mecanismo de ação do Rituximab [33].*

Alguns polimorfismos na proteína FcγRIIIa(CD16) alteram a ativação das células efetoras causando uma menor eficácia da ADCC, e dessa forma, taxas inferiores na resposta, associadas à monoterapia com o Rituximab (FIGURA 12). Estudos correlativos demonstraram uma associação entre polimorfismos no CD16 e uma resposta clínica ao Rituximab. O CD16 homozigoto para valina a 158 (VV) tem maior afinidade para IgG1 do que a CD16 com fenilalanina nessa posição (VF ou FF). Ou seja, pacientes com linfoma folicular cujo genótipo seja VV têm uma melhor resposta clínica ao Rituximab do que os pacientes que são VF ou FF. Estes dados destacam a importância das interações Fc-FcγR nos efeitos antitumorais do Rituximab e sugerem que o ADCC é um mecanismo de ação principal. As células NK, as como também expressam CD16, são de grande importância na contribuição para a atividade antitumoral do Rituximab [35].

O Rituximab tem uma posição firme no tratamento do Linfoma Folicular, tanto em primeira linha como em recidivas. Este tratamento melhorou as respostas terapêuticas destes doentes quando administrado conjuntamente com agentes quimioterapêuticos [34].

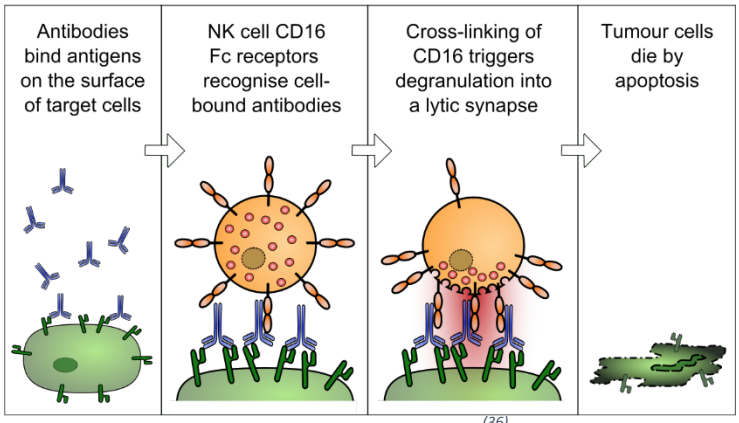


Figura12. Ativação dos recetores Fc [36].

7.9. Ofatumumab

O Ofatumumab é um anticorpo monoclonal humano (IgG1) que se liga especificamente a um epítopo distinto envolvendo ambas as hélices extracelulares (pequena e grande) da molécula CD20. A molécula CD20 é uma fosfoproteína transmembranar expressa nos linfócitos B, a partir da fase de pré-B a linfócito B maduro e em tumores das células B.

Os tumores das células B incluem a LLC (geralmente associada à expressão de níveis baixos de CD20) e linfomas não Hodgkin (em que mais de 90% dos tumores têm níveis elevados de expressão de CD20). A molécula CD20 não se liberta da superfície celular e não passa ao interior da célula após ligação ao anticorpo. A ligação do Ofatumumab ao

epítopo da membrana proximal da molécula CD20 induz o recrutamento e ativação da via do complemento na superfície celular, levando à CDC e consequente lise das células tumorais [16 e 35].

Este anticorpo monoclonal tem também demonstrado induzir a lise celular em células que expressam níveis elevados e baixos de CD20 e em células resistentes ao Rituximab. Além disso, a ligação do Ofatumumab permite o recrutamento de células NK, permitindo a indução da morte celular através de ADCC (FIGURA 13) [16 e 35].

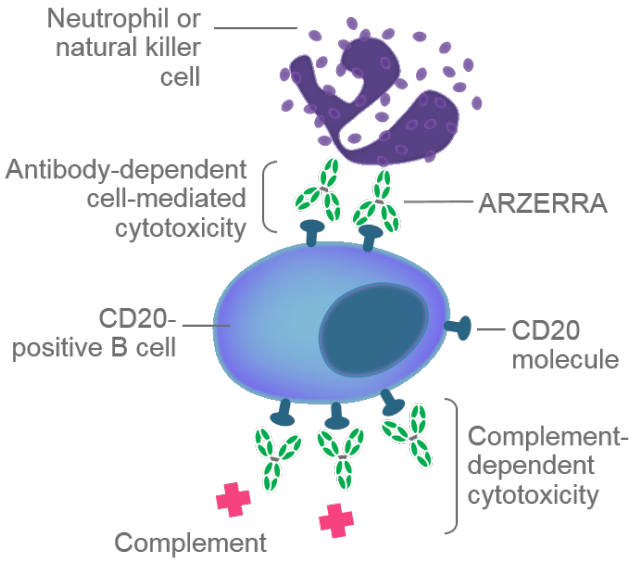


Figura13. Representação esquemática dos mecanismos que medeiam a atividade anticancerígena do Ofatumumab [35].

Perspetivas futuras

O esforço na investigação da imunoterapia, através da intervenção de novos modelos químicos para eliminar apenas as células cancerígenas melhorou os nossos conhecimentos e conduziram ao desenvolvimento de novas drogas. Assim, os objetivos para o tratamento do cancro passaram a ser as grandes moléculas poliméricas, tal como o DNA, como também as vias reguladoras para o desenvolvimento de tumores e para a preservação de células sobreviventes ou a atividade da tirosina cinase. Estes são alguns exemplos de novos agentes: trastuzumab (Herceptin), um anticorpo monoclonal humanizado que bloqueia o proto oncogene HER-2 em combinação com agentes citotóxicos, são usados numa percentagem de pacientes com cancro da mama; Neratinib que também bloqueia o oncogene HER-2, um fármaco ainda recente e que pode ser utilizado no tratamento do cancro da mama após

remoção cirúrgica do tumor e após o uso de Trastuzumab. O desenvolvimento destas e de outras novas drogas, representa um campo promissor para o tratamento do cancro.

É útil a continuação da investigação nesta área para que se consiga obter novos alvos terapêuticos de modo a que possamos também criar novos fármacos que atuem de forma direcionada, minimizando os efeitos secundários das atuais terapêuticas com quimioterapia e radioterapia.

8. Conclusão

O desenvolvimento desta monografia focou-se na abordagem dos principais anticorpos monoclonais utilizados em imunoterapia no tratamento de alguns tipos de cancro. As mais recentes investigações revelam que é possível direcionar o tratamento com anticorpos monoclonais para vários alvos específicos, como é o caso da PD-1, EGFR, VEGFR, HER-2, CTLA-4, CD20.

Para cancros agressivos, como é o caso do cancro do pulmão, melanoma e outros cancros metastizados, a imunoterapia poderá ser a chave para diminuir a progressão e efeitos secundários destes cancros.

O sucesso desta terapêutica no tratamento do cancro poderá também estar relacionado com a idade do doente e a imunossenescência, tendo em conta que em idades mais avançadas o sistema imunitário não possui tanta capacidade de recuperação das suas células de defesa.

Assim, os novos anticorpos monoclonais promovem um aumento da regressão do tumor e atuam mais rapidamente do que a terapia convencional, que tem dificuldade em diferenciar as células malignas das benignas. O principal benefício da terapêutica com imunoterapia consiste na atuação direcionada ao microambiente do tumor (através do sistema imunitário) e dessa forma esta terapêutica produz menos danos nos tecidos saudáveis. Porém, poderá haver um risco acrescido desta terapia na estimulação excessiva do sistema imunitário, podendo provocar doenças autoimunes.

Com todo este desenvolvimento na área da oncologia, talvez possamos no futuro, além da utilização de terapêuticas personalizadas, conseguir produzir e elaborar métodos de rastreio que permitam selecionar, a partir das caraterísticas intrínsecas do individuo e do tumor, a terapêutica ideal para cada indivíduo. Num grupo de indivíduos, existem várias diferenças genéticas, fatores ambientas a que cada um deles se encontra exposto, bem como as características do microambiente tumoral, que irão influenciar o sistema imunitário, e como tal, o próprio combate ao cancro.

Com o aperfeiçoamento das terapêuticas na área da oncologia, aliado a um maior conhecimento técnico-científico e ainda devido ao enorme potencial que os tratamentos direcionados para o sistema imunitário apresentam, é de esperar que nas próximas décadas o tratamento do cancro entre numa Nova Era.

Referências bibliográficas

1- As faces do cancro - [Acedido a 12 de fevereiro 2017]. Disponível em: http://www.asfacesdocancro.pt/

2- Administração Regional de Saúde Norte. Plano Regional de Saúde. Disponível em: <http://portal.arsnorte.min-saude.pt/portal/page/portal/ARSNorte/Conte%C3%BAdos/Sa%C3%BAde%20P%C3%BAblica%20Conteudos/PlanoRegionalSaudeNorte_2014_2016.pdf>.[Acedido em 13 de junho de 2017]

3- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. - Imunologia Celular e Molecular. 8ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier. [Acedido a 26 de junho de 2017]. Disponível em: http://www.fkb.br/biblioteca/livrosedf/Imunologia%20Celular%20e%20Molecular%20%20-%20Abul%20K.Abbas%20(1).pdf

4- Male, D., Brostoff, J., Roth, D. B., & Roitt, I. M. (2014). Imunologia. 8ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier. [Consultado a 6 de abril de 2017). Disponível em: https://books.google.pt/books?id=8Nt2BgAAQBAJ&pg=PA152&lpg=PA152&dq=ligando+B7&source=bl&ots=CaadvK03hp&sig=YZg279WU7Dt-Zr9rg5Wik2spO5A&hl=pt-PT&sa=X&ved=0ahUKEwjf3NrGgKDNAhUGPxoKHbaICgEQ6AEIOzAE#v=onepage&q=ligando%20B7&f=false

5- Patrick, M., Pfaller, M., & Kem, P. R. (2014). Microbiologia Médica. 7ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier. [Acedido a 25 de junho de 2017]. Disponível em: https://books.google.pt/books?id=dDgcBgAAQBAJ&pg=PA70&lpg=PA70&dq=ligando+b7+das+APCs+o+que+%C3%A9&source=bl&ots=6ycs3G2YVn&sig=qRCEcnA_DKRAz6_0mPfDKB8TGwg&#v=onepage&q=ligando%20b7%20das%20APCs%20o%20que%20%C3%A9&f=false.

6- Aggarwal BB, Vijayalekshmi RV, Sung B. Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe. Clin Cancer Res. 2009;15:425–430.

7- Grivennikov, S. I., Greten, F. R., & Karin, M. - Immunity, Inflammation, and Cancer. Cell, 2010;140: 883–899.

8- Joyce, J. A., & Pollard, J. W. (2009). Microenvironmental regulation of metastasis. Nature Reviews Cancer, 9(4), 239–252.

9- Rius, J., Guma, M., Schachtrup, C., Akassoglou, K., Zinkernagel, A. S., Nizet, V., … Karin, M. (2008). NF-κB links innate immunity to the hypoxic response through transcriptional regulation of HIF-1α. Nature, 453(7196), 807–811.

10- Kujawski, M., Kortylewski, M., Lee, H., Herrmann, A., Kay, H., & Yu, H. (2008). Stat3 mediates myeloid cell–dependent tumor angiogenesis in mice. The Journal of Clinical Investigation, 118(10), 3367–3377.

11- Kalluri, R., & Weinberg, R. A. (2009). The basics of epithelial-mesenchymal transition. The Journal of Clinical Investigation, 119(6), 1420–1428.

12- Zijl, F., Krupitza, G., & Mikulits, W. (2011). Initial steps of metastasis: cell invasion and endothelial transmigration. Mutation Research/Reviews in Mutation Research, 728(1),23-34.

13- Roche Portugal. [Acedido em 14 de junho de 2017]. Disponível em: <http://www.roche.com/research_and_development/what_we_are_working_on/oncology/mapk.htm>.

14- Instituto vencer o câncer. [Acedido a 5 de junho de 2017]. Disponível em: https://www.vencerocancer.org.br/cancer/tratamento/terapia-alvo/.

15- Chustecka, Z. - Immunotherapy is ASCO's advance of the year. 2016; Medscape. [Acedido a 2 de abril de 2017]. Disponível em: <http://www.asco.org/research-progress/reports-studies/clinical-cancer-advances/advance-year-immunotherapy-20>

16- Gelao, L., Criscitiello, C., Esposito, A., Goldhirsch, A., & Curigliano, G. - Immune checkpoint blockade in cancer treatment: a double-edged sword cross-targeting the host as an "innocent bystander." Toxins, 2014; 6: 914–933.

17- KE, Xing; SHEN, Lisong. - Molecular targeted therapy of cancer: The progress and future prospect. [Acedido em: 1 junho 2017]. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2542364917300596>.

18- Sharma, P., & Allison, J. P. (2015a). - Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. Cell, 2015;161: 205–214.

19- Topalian, Suzanne L.; Weiner, George J.; - Pardoll, Drew M. - Cancer immunotherapy comes of age. Journal of Clinical Oncology, 2011;29: 4828–4836.

20- Resumo das Características do Medicamento OPDIVO. Aprovado em 16/07/2015a. Disponível na European Medicines Agency em: http://www.ema.europa.eu

21- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. - Safety, activity and imune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med. 2012;366: 2443–2454.

22- Dawood, Shaheenah; Sirohi, Bhawna - Pertuzumab: a New anti-HER2 drug in the management of women with breast cancer. Future Oncology. 2015;11: 923–931.

23- Bertrand, A., Kostine, M., Barnetche, T., Truchetet, M. E., & Schaeverbeke, T. - Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. BMC Medicine, 2015;13: 211.

24- Resumo das Características do Medicamento KEYTRUDA. Aprovado em 30/07/2015b. Disponível na European Medicines Agency em: http://www.ema.europa.eu.

25- Dr. Filipe Ades. [Acedido a 6 de junho de 2017]. Disponível em: http://drfelipeades.com/2016/11/21/novos-medicamentos-imunoterapia-compembrolizumab - melhoras-importantes-no-tratamento-do-cancer-de-pulmao/

26- Gao, S. P., Mark, K. G., Leslie, K., Pao, W., Motoi, N., Gerald, W. L., ... Bromberg, J. F. - Mutations in the EGFR kinase domain mediate STAT3 activation via IL-6 production in human lung adenocarcinomas. The Journal of Clinical Investigation, 2007;117: 3846-3856.

27- News medical Life Science. [Acedido a 25 de junho de 2017]. Disponível em: Male, D., Brostoff, J., Roth, D. B., & Roitt, I. M. (2014). Imunologia. 8ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier. [Consultado a 6 de abril de 2017). Disponível em: https://books.google.pt/books?id=8Nt2BgAAQBAJ&pg=PA152&lpg=PA152&dq=ligando+B7&source=bl&ots=CaadvK03hp&sig=YZg279WU7Dt-Zr9rg5Wik2spO5 A&hl= pt-PT&sa=X&ved= 0ahUKEwjf3NrGgKDNAhUGPxo KHbaICgEQ6AEIO zAE#v=onepage&q=ligando%20B7&f=false

28- Infocancro. [Acedido a 6 de junho de 2017]. Disponível em: http://canceres.info/?farmaco=bevacizumab.

29- Hodi FS, O'Day SJ, McDermottDF, et al. - Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010;363: 711–723.

30- Acharya, U. H., & Jeter, J. M. - Use of ipilimumab in the treatment of melanoma. Clinical Pharmacology : Advances and Applications, 2013;5: 21–27.

31- Resumo das Características do Medicamento YERVOY. Aprovado em 25/07/2011. Disponível na European Medicines Agency em: http://www.ema.europa.eu

32- Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. - Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med. 2011;364: 2517-2526. [Acedido a 25 de Junho de 2017]. Disponível em: http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/Nejmoa1104621

33- SCIELO. [Acedido a 6 de junho de 2017]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962011000600014

34- Pepscan. [Acedido a 13 de junho de 2017]. Disponível em: https://www.pepscan.com/precision-epitope-mapping/comparative-epitope-mapping.

35- Weiner GJ. Rituximab: mechanism of action. BMC Medicine, 2011;47:115–23. [Acedido a 13 de junho de 2017]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov /pmc/articles/PMC2848172/

36- Wikipedia. [Acedido a 13 de junho de 2017]. Disponível em: https://pt.wikipedia.org /wiki/Citotoxicidade_mediada_por_c%C3%A9lulas_dependente_de_anticorpos

37- NOVARTIS. [Acedido a 6 de junho de 2017]. Disponível em: https://www.hcp.novartis.com/products/arzerra/relapsed-cll/mechanism-of-action/

38- OPDIVO. Acedido a 5 de junho de 2017. Disponível em: http://www.opdivohcp.com/metastatic-nsclc/how-opdivo-works/mechanism-of-action.

39- Herceptin. [Acedido a 6 de junho de 2017]. Disponível em: http://www.accelerated-ideas.com/dicasdesaude/herceptin.aspx.