



Inez Quaresma Ribeiro

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Estratégias Imunoterapêuticas aplicadas à Doença de Parkinson” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Professora Doutora Maria Teresa Teixeira Cruz Rosete, Doutora Cristina Borges Gonçalves e Doutor Marcos Monteiro apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Inez Quaresma Ribeiro

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Estratégias Imunoterapêuticas aplicadas à Doença de Parkinson” referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Professora Doutora Maria Teresa Teixeira Cruz Rosete, Doutora Cristina Borges Gonçalves e Doutor Marcos Monteiro apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro, 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Inez Quaresma Ribeiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013139902, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Estratégias Imunoterapêuticas aplicadas à Doença de *Parkinson*” 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, 06 de Setembro de 2018

Inez Quaresma Ribeiro

AGRADECIMENTOS

A presente monografia e relatórios de estágio marcam o culminar de uma etapa importante do meu percurso académico, pelo que não posso deixar de agradecer a todos os que nele estiveram envolvidos:

À professora Dr.^a Teresa Rosete, orientadora da minha monografia, pela disponibilidade, prontidão e apoio.

À Dr.^a Conceição e à Dr.^a Cristina pela oportunidade de realizar o estágio de verão e o estágio curricular na Farmácia Gonçalves e por toda a confiança que depositaram em mim.

A toda a equipa da Farmácia Gonçalves pela simpatia com que me acolheu e por todo o auxílio e disponibilidade para esclarecer as minhas dúvidas.

À Bluepharma pela oportunidade de estágio e ao Dr. Marcos Monteiro pela orientação e pelos conhecimentos que me transmitiu.

Aos colaboradores da Bluepharma que contribuíram para a minha integração e aquisição de conhecimentos.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra pelos ensinamentos.

Às minhas colegas e amigas, que partilharam esta caminhada comigo. Sem dúvida que, sem vocês estes 5 anos não teriam tido o mesmo significado.

À minha família pelo apoio e motivação ao longo deste percurso, especialmente aos meus pais, que sempre acreditaram nas minhas capacidades e me deram a oportunidade de ingressar no ensino superior e experienciar a vida académica. À minha irmã e prima Francisca pelo auxílio.

ÍNDICE

Estratégias Imunoterapêuticas Aplicadas à Doença de Parkinson	8
RESUMO.....	9
ABSTRACT.....	10
ABREVIATURAS E SIGNIFICADOS.....	11
INTRODUÇÃO.....	12
1. FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE <i>PARKINSON</i>	13
1.1. Relação entre alfa-sinucleína e doença de <i>Parkinson</i>	13
1.2. Sistema imunitário e neuroinflamação na doença de <i>Parkinson</i>	16
2. PREVALÊNCIA.....	18
3. TERAPÊUTICAS ATUAIS.....	19
4. IMUNOTERAPIA APLICADA À DOENÇA DE <i>PARKINSON</i>	20
4.1. Estratégias Terapêuticas de Imunização.....	20
4.1.1. Resultados da aplicação de estratégias terapêuticas de imunização em modelos animais.....	20
4.1.2. Estratégias terapêuticas de imunização em investigação e desenvolvimento	21
4.1.2.1. AFFITOPE®.....	22
4.1.2.2. PRX002.....	23
4.1.2.3. BIIB054.....	26
4.1.2.4. MEDI1341.....	26
4.1.2.5. BAN0805.....	27
4.1.2.6. Intracampo VHI4 e NbSyn87PEST.....	27
4.1.2.7. Bloqueio de LAG-3.....	28
4.2. Controlo da resposta inflamatória e imunológica por indução de células T reguladoras.....	29
4.2.1. Estratégias Terapêuticas de Imunomodulação em Investigação e Desenvolvimento.....	30
4.2.1.1. Leucina (Sargramostim).....	30

4.2.1.2. Agonista do recetor de VIP – LTB-3627	31
4.2.1.3. Macrófagos geneticamente modificados para produzir GDNF (<i>glial cell line-derived neurotrophic factor</i>).....	32
5. LIMITAÇÕES DA APLICAÇÃO DA IMUNOTERAPIA NO PARKINSON	32
6. IMPACTO SOCIOECONÓMICO.....	35
CONCLUSÃO	36
Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária.....	37
ABREVIATURAS E SIGNIFICADOS.....	38
INTRODUÇÃO.....	39
ANÁLISE SWOT	39
1. PONTOS FORTES (“ <i>Strenght</i> ”)	40
1.1. Localização, afluência e horário de funcionamento.....	40
1.2. Integração na equipa.....	41
1.3. Gestão de stocks, aprovisionamento, receção e armazenamento	41
1.4. Controlo de prazos de validade	42
1.5. Atendimento ao público.....	43
1.5.1. Dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde	43
1.5.2. Dispensa de Estupefacientes e Psicotrópicos.....	45
1.5.3. Prestação de outros serviços farmacêuticos.....	45
2. PONTOS FRACOS (“ <i>Weaknesses</i> ”).....	46
2.1. Serviços farmacêuticos diferenciados.....	46
2.2. Confidencialidade.....	47
3. OPORTUNIDADES (“ <i>Opportunities</i> ”)	47
3.1. Preparação de medicamentos manipulados	47
3.2. Formações	48
3.3. Desenvolvimento de competências de comunicação	48
3.4. Importância de técnicas de marketing e <i>merchandising</i>	49

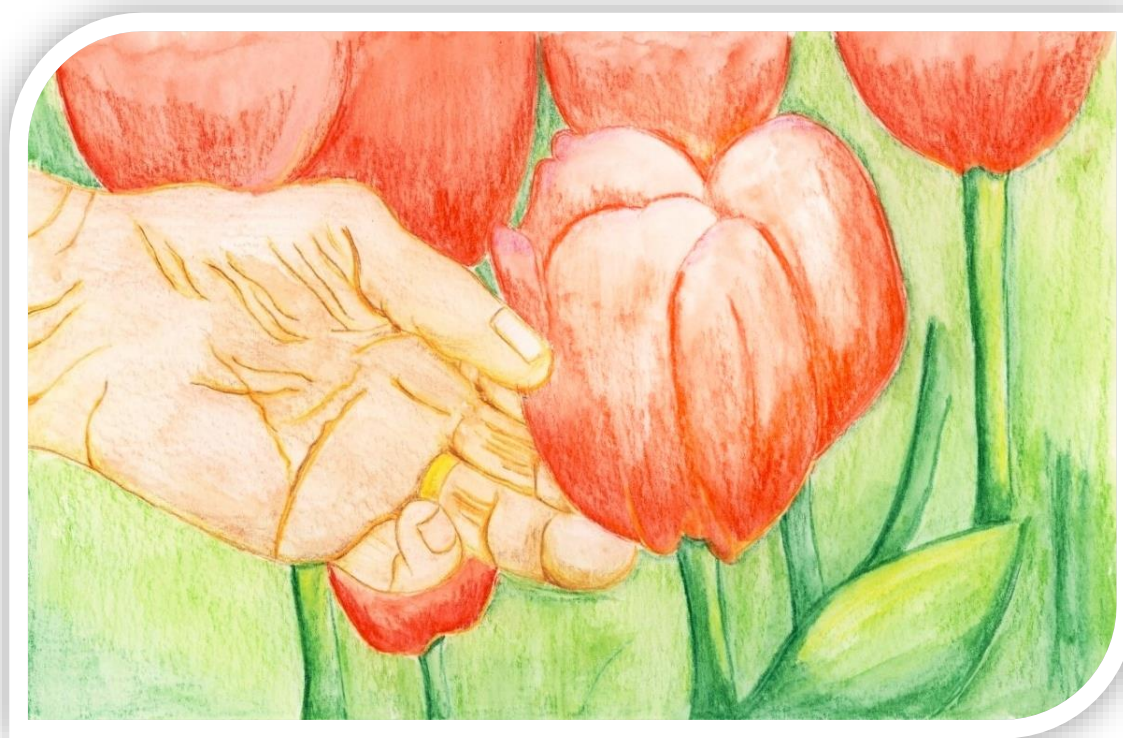
4.	AMEAÇAS (“ <i>Threats</i> ”)	49
4.1.	Associação nome comercial ao nome da substância ativa	49
4.2.	Desconfiança relativamente aos medicamentos genéricos	49
5.	CASOS PRÁTICOS	50
5.1.	Aconselhamento e intervenção na descontinuação da terapêutica com benzodiazepinas	50
5.2.	Caso de candidíase oral	51
5.3.	Importância da intervenção farmacêutica e da comunicação em saúde	51
5.4.	Caso de infeção urinária recorrente	51
	CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
	Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica	54
	ABREVIATURAS E SIGNIFICADOS	55
	INTRODUÇÃO	56
	ANÁLISE SWOT	56
1.	PONTOS FORTES (“ <i>Strenghts</i> ”)	57
1.1.	Aquisição de conhecimentos sobre o funcionamento e organização de uma Indústria Farmacêutica	57
1.2.	Aquisição de conhecimentos no âmbito de melhoria contínua	58
1.3.	Acompanhamento dos processos	59
2.	PONTOS FRACOS (“ <i>Weaknesses</i> ”)	60
2.1.	Duração do estágio	60
2.2.	Estágio pouco prático laboratorialmente	60
2.3.	Processos pouco lineares	61
3.	OPORTUNIDADES (“ <i>Opportunities</i> ”)	61
3.1.	Formações	61
3.2.	Conhecimento do papel do DAG	61
3.3.	Contacto com as técnicas laboratoriais	62

3.4. Competências em língua inglesa	63
3.5. Gestão laboratorial.....	63
4. AMEAÇAS (“Threats”).....	63
4.1. Adaptação	63
4.2. Falta de competências em Excel.....	63
4.3. Adequação do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas às perspetivas futuras profissionais em Indústria Farmacêutica.....	64
CONSIDERAÇÕES FINAIS	65
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Alterações conformacionais da α -sin em doentes com Parkinson	14
Figura 2 - Perfil farmacocinético da concentração sérica de PRX002 após administração de dose única de PRX002 (Figura adaptada de Schenk, D. (2017) ⁴).....	24
Figura 3 - Relação entre a concentração sérica e no LCR de PRX002 (Figura adaptada de Jankovic, J. (2018) ⁶)	25
Figura 4 - Ilustração do mecanismo de imunomodulação na DP através da indução de células T reguladoras, que irão suprimir a resposta das células T efetoras, libertar citocinas pro-inflamatórias e potenciar a alteração do fenótipo M1 da microglia para M2. As setas laranja representam o processo inflamatório e as setas verdes o processo anti-inflamatório. (Figura adaptada de HUTTER-SAUNDERS, J. AL (2011) ¹).....	30
Figura 5 - Esquema da análise SWOT relativa ao estágio em farmácia comunitária	40
Figura 6 - Esquema da análise SWOT relativa ao estágio em indústria farmacêutica	57
Figura 7 - Esquema das fases do projeto de estágio em indústria farmacêutica	58
Figura 8 - Fluxo de trabalho do grupo de Apoio ao Galénico (AG)	59

Estratégias Imunoterapêuticas Aplicadas à Doença de Parkinson



As túlipas James Parkinson, nome dado por J. W. S. Van der Wereld, floricultor holandês portador da doença de *Parkinson*, são o símbolo da doença de *Parkinson*.

“The latest research is the latest hope”

Michael J. Fox

RESUMO

A doença de *Parkinson* (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais frequente. Com o aumento da esperança média de vida tem-se constatado o incremento da prevalência desta doença.

Desde os anos 60 até aos dias de hoje, os tratamentos disponíveis têm como objetivo restabelecer os níveis de dopamina, aliviando somente a sintomatologia motora. Contudo, estes têm demonstrado eficácia limitada, dado que o seu uso a longo prazo está associado ao aparecimento de movimentos involuntários e espasmos. Surge, por isso, a necessidade de se desenvolverem estratégias terapêuticas mais eficazes.

Durante muito tempo, as imunizações com vista a estimular respostas imunológicas foram aplicadas somente na prevenção de infeções microbianas. Investigações recentes sugerem que as imunoterapias destinadas a induzir ou suprimir o sistema imunológico podem ser usadas para combater doenças não infecciosas, como doenças neurodegenerativas, usando como alvo as proteínas agregadas enroladas incorretamente.

A presença de inclusões intraneuronais de α -sinucleína é um dos *hallmarks* neuropatológicos da DP. Nos últimos anos, a comunidade científica tem investigado o papel da α -sinucleína e a sua relação com a fisiopatologia da DP, dada a hipótese de ser uma proteína priónica e estar associada com a neurodegenerescência progressiva característica desta doença.

Nesse sentido, têm sido investigadas estratégias imunoterapêuticas, algumas das quais em fase de ensaios clínicos, que visam eliminar formas citotóxicas de α -sinucleína, interligando a função crucial da microglia no processo patológico.

Nesta monografia abordam-se os estudos científicos que têm vindo a ser desenvolvidos no âmbito da aplicação da imunoterapia na doença neurodegenerativa de *Parkinson*, com vista a retardar a progressão da doença, assim como os resultados dos ensaios clínicos, alguns dos quais bastante promissores.

PALAVRAS-CHAVE

Doença de *Parkinson*, neurodegenerescência, imunoterapia, alfa-sinucleína, agregação proteica, imunização, anticorpo, microglia

ABSTRACT

Parkinson's disease is the second most frequent neurodegenerative disease. With the increase of the life expectancy, it has been observed the rise in the prevalence of *Parkinson's* disease.

Since the 1960s so far, available treatments aim to restore dopamine levels, relieving only motor symptomatology. However, these treatments have shown limited efficacy, since their long-term use is associated with the appearing of involuntary movements and spasms. There is, therefore, a need to find more effective treatments.

For a long time, immunizations to stimulate immune responses were applied only in the prevention of microbial infections. Recent investigations suggest that immunotherapies designed to induce or suppress the immune system can be used to combat non-infectious diseases, as neurodegenerative diseases, by targeting aggregated proteins with incorrect folding.

The presence of intraneuronal α -synuclein inclusions is one of the neuropathological hallmarks of *Parkinson's* disease. In recent years, the scientific community has investigated the role of α -synuclein and its relation to the pathophysiology of *Parkinson's* disease, given the hypothesis of being a prion protein, associated with the progressive neurodegeneration characteristic of this disease. By this way, immunotherapeutic strategies, some of which in clinical trials, have been developed in order to eliminate cytotoxic forms of α -synuclein, linking the crucial function of microglia in the pathological process.

This monograph aims to review the scientific studies that have been developed in the scope of the application of immunotherapy in neurodegenerative *Parkinson's* disease, in order to delay the progression of the disease, as well as the results of clinical trials, some of which have shown promise results.

KEY WORDS

Parkinson's disease, neurodegeneration, immunotherapy, alfa-synuclein, protein aggregation, immunization, antibody, microglia

ABREVIATURAS E SIGNIFICADOS

AINE's	Anti-inflamatórios não esteróides
BHE	Barreira hematoencefálica
COMT	Catecol-o-metil transferase
Cop-I	Copolímero I
COX	Cicloxigenase
DP	Doença de <i>Parkinson</i>
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GBA	β -glucocerebrosidase
IgG1	Imunoglobulina G1
IL	Interleucina
iv	Intravenosa
LAG-3	Gene de ativação de linfócitos 3
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MAO-B	Monoaminoxidase B
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
NAC	Componente não β -amilóide (do inglês, <i>non-amyloid-β component</i>)
PFF	Fibrilhas pré-formadas (do inglês, <i>pre-formed fibrils</i>)
ScFV	Fragmento variável de cadeia simples (do inglês, <i>single-chain variable fragment</i>)
SN	Substância <i>nigra</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SNCA	Gene da α -sinucleína
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SNpc	Substância <i>nigra pars compacta</i>
TGF- β	Fator de transformação de crescimento β (do inglês, <i>Transforming Growth Factor-β</i>)
TNF- α	Fator de necrose tumoral α (do inglês, <i>tumor necrosis factor α</i>)
Treg	Células T reguladoras
VIP	Péptido intestinal vasoativo (do inglês, <i>vasoactive intestinal peptide</i>)
α -sin	α -sinucleína

INTRODUÇÃO

A doença de *Parkinson* (DP) é uma doença neurodegenerativa crônica, a segunda mais comum a seguir à doença de *Alzheimer* (DA)¹, e a mais frequente com efeitos ao nível do movimento^{2,3}. Esta doença foi caracterizada pela primeira vez por um médico inglês, James Parkinson, em 1817, a quem se deve o seu nome.

As doenças neurodegenerativas caracterizam-se por condições debilitantes que afetam os neurónios, causando a sua progressiva degeneração e morte, o que pode resultar em problemas de movimento e da função mental.

Atualmente, a DP é percebida como um distúrbio do sistema nervoso central (SNC) que resulta da morte de células neuronais (perda de neurónios dopaminérgicos) em regiões específicas do cérebro, principalmente da substância *nigra pars compacta* (SNpc). Outros sinais fisiopatológicos da doença incluem a acumulação de alfa-sinucleína (α -sin) nessas regiões do cérebro, relacionada com o aparecimento de corpos de Lewy intraneuronais.

O conceito de DP compreende todas as etapas, pré-sintomáticas e sintomáticas da doença, enquanto o termo síndrome de *Parkinson* refere-se ao distúrbio do movimento.

Para além das mais evidentes manifestações clínicas motoras, os doentes com *Parkinson* apresentam também sintomatologia não-motora, nomeadamente alterações comportamentais de sono, distúrbios psiquiátricos e cognitivos, problemas olfativos e gastrointestinais⁴. Pensa-se que as manifestações clínicas da doença surjam após um período pré-sintomático de vários anos ou até décadas, durante os quais ocorrem alterações neuropatológicas com a consequente perda de dopamina³. Dados estatísticos revelam que quando se deteta o aparecimento dos sintomas motores já se perderam 60%-80% dos neurónios dopaminérgicos⁵, ou seja, o processo neurodegenerativo já se encontra bem estabelecido.

As causas da DP não são completamente conhecidas, sendo fatores preponderantes na etiologia da doença a genética, características ambientais (por exemplo, exposição a toxinas, como herbicidas e pesticidas) e o envelhecimento^{1,5}.

Uma vez que as terapêuticas atualmente disponíveis não permitem retardar o avanço patológico da doença, surge a necessidade de se investigar terapêuticas eficazes que possam travar a sua progressão e, se possível, prevenir o seu aparecimento. Assim, a presente monografia tem como principal objetivo conhecer e compreender as novas estratégias imunoterapêuticas em desenvolvimento para o tratamento da DP e abordar os principais avanços científicos neste âmbito.

I. FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE PARKINSON

A SNpc faz parte dos gânglios basais associados à regulação da função motora, pelo que a perda lenta e progressiva de neurónios dopaminérgicos nesta região, conduzindo a défice de dopamina, afeta o movimento, resultando nos sintomas motores de bradicinesia, rigidez muscular e tremores em repouso, característicos desta doença².

Do ponto de vista fisiopatológico, a DP é caracterizada pela presença de corpos de Lewy, formados pela acumulação de agregados da proteína α -sin quer no SNC quer no SNP (sistema nervoso periférico)⁶.

I.1. Relação entre alfa-sinucleína e doença de Parkinson

A α -sin é uma proteína pré-sináptica, composta por 140 aminoácidos. Esta proteína tem 3 regiões: N-terminal (região anfipática), um domínio central, denominado NAC - componente não β -amilóide - (altamente hidrofóbica e responsável pela formação de fibrilhas) e uma região C-terminal (carregada negativamente e que contém uma região de inibição de agregação)⁷.

A função fisiológica da α -sin ainda não está esclarecida. Hipotisa-se que a α -sin desempenha um papel na transmissão sináptica, especificamente na regulação do transporte vesicular sináptico⁸. Assim, a α -sin encontra-se na forma nativa (monomérica) ligada às membranas terminais pré-sinápticas⁴ e está presente sob uma forma solúvel no citoplasma⁸. Para além da sua localização intraneuronal, esta proteína está também presente no plasma, líquido cefalorraquidiano (LCR) e outros ambientes extracelulares⁹.

Há cerca de 20 anos começaram a surgir evidências da relação entre a DP e a presença de α -sin no cérebro e nervos periféricos⁴. Uma dessas evidências resultou da observação, em modelos animais de DP, de inclusões de α -sin associadas a reduções na tirosina hidroxilase (enzima envolvida na síntese de dopamina), o que fez suspeitar que a acumulação de α -sin reduz o tónus dopaminérgico¹⁰. Desde então, a identificação da α -sin agregada como principal alvo terapêutico na DP e outras α -sinucleinopatias tem sido amplamente investigada.

Quanto ao processo de agregação, tem sido especulado que a conformação monomérica de α -sin em níveis supra-fisiológicos promove o desenvolvimento de cascatas de agregação¹⁰. Nesta, a α -sin nativa (α -hélice), desenrola e agrega-se em espécies oligoméricas menores e solúveis (folhas β). Estas, por sua vez, agregam-se formando protofibrilhas e

finalmente fibrilhas de α -sin insolúveis (figura 1) que, posteriormente, se agregam em corpos de Lewy.

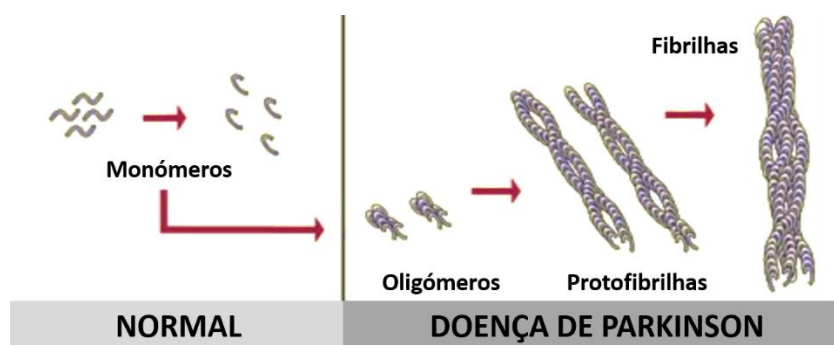


Figura 1 – Alterações conformacionais da α -sin em doentes com Parkinson
(Figura adaptada de RUIPÉREZ, V. (2010)) ¹¹

Pensa-se que o seu desenrolamento patológico e agregação possa ter várias causas^{2,9,10,12}, entre as quais:

- Mutações genéticas:

Estima-se que 5% a 10% dos casos de DP resultam de mutações pontuais e duplicações ou triplicações no gene SNCA que codifica para a proteína α -sin¹²⁻¹⁴. As mutações pontuais mostraram ser patológicas ao induzir alteração conformacional na proteína⁹. As multiplicações génicas podem levar a maior grau de expressão e deposição de proteínas.

- Polimorfismos de nucleótidos próximos do *locus* SNCA;
- Exposição a toxinas;
- Modificações pós-tradução (modificação química, p.e. oxidação, nitrosilação, fosforilação, ou clivagem);
- Inflamação;
- Stresse oxidativo (dano mitocondrial);
- Proteostase comprometida;
- Consequência do normal envelhecimento.

Ainda não é conhecida qual ou quais as formas da proteína consideradas patológicas. Contudo, a forma oligomérica é sugerida como a conformação proteica mais neurotóxica^{4,10}. Os mecanismos pelos quais os oligómeros exercem a sua toxicidade não são claros, mas algumas teorias sugerem que estas espécies criam poros na membrana celular, aumentando a permeabilidade e influxo de iões, conduzindo a apoptose. Também foi demonstrado que esta

forma de α -sin se acumula no retículo endoplasmático, causando stresse e consequente morte celular⁹. Por outro lado, alguns cientistas apontam para uma ação neuroprotetora dos agregados de α -sin ao sequestrarem os conformémeros mais nocivos da proteína. Por este motivo, torna-se crucial investigar o papel das diferentes conformações da α -sin de forma a inferir-se qual a forma desta proteína que poderá ser usada como alvo terapêutico seguro¹⁰.

Apesar de a etiologia da DP não ser ainda conhecida, recentes evidências científicas sugerem que os agregados solúveis de α -sin (oligómeros e protofibrilhas) estão envolvidos na propagação e progressão neurodegenerativa da DP⁴ por meio de um mecanismo “semelhante ao príão”^{10,15}, que propõe a transferência de α -sin de neurónio a neurónio, espalhando-a gradualmente pelo sistema nervoso¹⁰. Esta hipótese propõe que a α -sin enrolada ao nível intercelular se agrega em formas tóxicas. Estes agregados são libertados no espaço extracelular, sendo posteriormente absorvidos pelos neurónios vizinhos, onde depois se associam à α -sin endógena. Os novos agregados podem ser transportados ao longo dos axónios entre regiões cerebrais interligadas, levando, assim, à propagação da α -sin tóxica^{3,10} e ao envolvimento gradual de diferentes regiões cerebrais.

Algumas experiências suportam a hipótese da DP como doença priónica, nomeadamente:

- 1) o aparecimento de corpos de Lewy em neurónios dopaminérgicos embrionários que haviam sido implantados, há 10 a 14 anos, no estriado de doentes com *Parkinson*¹²;
- 2) o aparecimento de inclusões de α -sin em células embrionárias implantadas no cérebro de ratinhos transgênicos que sobre-expressam esta proteína¹²;
- 3) o desenvolvimento de corpos de Lewy, degeneração neuronal e propagação da patologia após injeção intracerebral de fibrilhas pré-formadas (PFF's) de α -sin exógenas em regiões não específicas do cérebro de murganhos assintomáticos⁶.

Os estudos desenvolvidos por Braak e colegas demonstraram que os agregados de α -sin começam no sistema nervoso autónomo, mais propriamente, no núcleo motor dorsal do nervo vago e glossofaríngeo ou no bulbo olfatório^{3,12}. Este aspeto pode justificar os sinais e sintomas não motores (por exemplo, hiposmia ou anosmia, obstipação, depressão e distúrbios do sono) que caracterizam a fase prodromal da DP, isto é, a fase em que os sintomas precoces ou sinais de neurodegenerescência da DP estão presentes, mas o diagnóstico clínico com base no parkinsonismo motor ainda não é possível¹⁶.

Numa segunda fase ocorre a extensão da α -sinucleinopatia à medula oblonga, ao tegmento pontino e ao *locus coeruleus*. De seguida, transmite-se à SNpc (subclínicamente) e à

amígdala. Numa fase posterior, surge degeneração neuronal dopaminérgica acentuada da SNpc, a patologia de Lewy estende-se ao córtex temporal e começam-se a manifestar os sintomas motores³. À medida que a doença progride, os corpos e neuritos de Lewy desenvolvem-se no neocórtex e ocorre a degeneração de outros tipos de células noutras regiões do cérebro, como neurónios serotoninérgicos, noraadrenérgicos e colinérgicos. Por esse motivo, para além dos sintomas motores, os doentes com *Parkinson* avançado evidenciam sintomatologia não-motora, como distúrbios do sono, sintomas psiquiátricos, disfunção autonómica e disfunção cognitiva². Habitualmente, aquando do diagnóstico, 15 a 20% dos pacientes já revelam distúrbios cognitivos suaves⁹, e à medida que a doença vai evoluindo, 30 a 80% dos pacientes desenvolvem quadros de demência⁹. Isto também pode explicar o facto de os tratamentos atuais baseados na reposição de dopamina não serem suficientes.

A α -sin enrolada incorretamente é naturalmente degradada pela via ubiquitina-proteosoma e sistema lisossomal. Contudo, pensa-se que na DP, as formas agregadas possam interferir com estes mecanismos, bloqueando-os, impedindo a sua degradação e levando ao acúmulo progressivo de formas agregadas, estendendo assim o processo neurodegenerativo^{2,12}. Para além disso, a ocorrência de mutação no gene que codifica a β -cerebroglucosidase (GBA), causa problemas na autofagia lisossomal, aumentando o risco de agregação de α -sin.

A α -sin contém na região N-terminal uma sequência com alvo mitocondrial, sendo que a acumulação mitocondrial desta proteína reduz a atividade do complexo I e aumenta o stresse oxidativo. No entanto, permanece por esclarecer se a falha mitocondrial, stresse oxidativo ou disfunção lisossomal são a causa ou a consequência da agregação da α -sin^{2,10}.

Assim, dado o papel que a α -sin desempenha na neuropatologia da DP, assume-se como relevante a investigação e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que visam reduzir a produção de agregados desta proteína ou a eliminá-los.

1.2. Sistema imunitário e neuroinflamação na doença de *Parkinson*

A neuroinflamação tem sido reconhecida como um fator crucial na fisiopatologia da DP, como consequência da ativação da resposta imune. Evidências de inflamação foram encontradas *in vivo* e incluem a ativação da microglia, libertação de citocinas e aumento dos níveis de anticorpos específicos no soro e LCR de doentes com DP^{17,18}.

Estudos indicam que os níveis de citocinas são mais elevados em doentes com *Parkinson* do que em indivíduos saudáveis, tornando mais evidente a conjectura de uma relação entre a

DP e a inflamação¹⁹. No entanto, permanece por decifrar se a inflamação aumenta o risco de desenvolver a DP ou se, por outro lado, a inflamação evidenciada é uma consequência da DP.

A microglia são os macrófagos residentes do SNC e em condições fisiológicas normais permanece inativa. A substância *nigra* (SN) é a zona que possui maior densidade de microglia, apesar da sua distribuição ubíqua por todo o cérebro. Estudos *post-mortem* em doentes com *Parkinson* demonstram maior ativação da microglia nessa região¹.

O reconhecimento antigénico pela microglia, ativa vias de sinalização que induzem a secreção de fatores neurotóxicos ou neurotróficos, pelo que os macrófagos produzem efeitos divergentes em resposta a estímulos específicos, sendo classificados em M1 (pró-inflamatórios/neurotóxicos) e M2 (anti-inflamatórios, que promovem o reparo neuronal)^{1,20}.

Durante a inflamação crónica e lesão do SNC, os efeitos neurotóxicos da microglia superam os efeitos neurotróficos, ou seja, o fenótipo M1 é predominante¹. Estes efeitos pró-inflamatórios, mediados pela libertação de citocinas, conduzem a neurotoxicidade, podendo não só afetar os neurónios patológicos como também os saudáveis⁹.

Estudos *in vitro* com AINE's demonstraram redução dos níveis das enzimas pró-inflamatórias, cicloxigenase 1 e 2 (COX 1 e COX 2) e redução da libertação de neurotoxinas pela microglia¹. Contudo, enquanto alguns estudos epidemiológicos sugerem que a administração crónica de AINE's reduz o risco de DP¹⁴ outros falharam ao tentar reproduzir estes resultados¹.

Dada a modificação conformacional na proteína associada à doença neurodegenerativa, o sistema imunológico reconhece-a como antigénio. Assim, os corpos de Lewy contendo agregados de α -sin e a α -sin extracelular ao serem captados pela microglia, induzem a sua ativação¹⁰. A microglia ativada, além de produzir mediadores pró-inflamatórios e neurotóxicos, liberta quimiocinas (que amplificam a resposta imunitária ao recrutarem mais microglia para o local inflamado), proteases (como, caspase-1) e radicais livres que visam destruir o antigénio e os neurónios afetados¹⁷. A ativação proteolítica de caspase-1 conduz ao processamento proteolítico de formas precursoras da citocina pró-inflamatória IL-1- β , e à sua consequente libertação. Esta protease é também capaz de clivar a α -sin na porção C-terminal (modificação pós-traducional), levando ao desenrolamento, agregação e, posterior, acumulação de agregados de α -sin perpetuando, assim, o ciclo de formação de agregados de α -sin e neuroinflamação¹². Isto sugere que, quando a microglia participa na resposta inflamatória, se torna menos eficiente na eliminação da α -sin extracelular, podendo até exacerbar o desenvolvimento de agregados de α -sin. Assim, terapêuticas que atuem na modulação do

fenótipo da microglia ou da atividade da caspase-1 poderão representar um potencial promissor no combate à neurodegenerescência.

Por outro lado, a microglia ativada apresenta os antígenos aos linfócitos T e B com ativação subsequente da resposta imunológica adaptativa, pelo que as citocinas, como IL-1 α e TNF- α segregadas pela microglia ativada aumentam a permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE), o que facilita a entrada destas células no SNC. Este influxo de linfócitos específicos para o antígeno no cérebro pode exacerbar e perpetuar a ativação da microglia, aumentando a neurotoxicidade ao nível dos neurónios dopaminérgicos.

Isto vai ao encontro do que tem sido sugerido por investigações recentes, no que diz respeito ao possível envolvimento de uma resposta autoimune na patogénese da DP¹⁰, tendo sido identificados autoanticorpos contra diferentes formas de α -sin no soro e LCR de pacientes com DP¹⁸, mas não há evidências conclusivas de que estes níveis de autoanticorpos difiram entre doentes com *Parkinson* e indivíduos saudáveis⁹.

Não se conhece ao certo qual a sequência fisiopatológica da DP, isto é, se são os agregados de α -sin que iniciam a resposta imunitária, ou se são outros estímulos primários que desencadeiam a ativação do sistema imune, o qual, por sua vez, aciona a patologia da proteína, dando início ao ciclo relatado anteriormente, no qual estes processos se influenciam e reforçam mutuamente²¹, causando disfunção e morte neuronal. Isto significa que tanto a α -sin patológica quanto a ativação da microglia e sistema imune representam alvos terapêuticos relevantes.

A microglia é especialmente suscetível a mecanismos de envelhecimento, sendo que infeções sistémicas ou doenças, cuja incidência aumenta com a idade, podem estimular a microglia, de tal forma que a sua resposta é exagerada e prejudicial aos neurónios próximos, levando ao declínio cognitivo¹⁷.

A perceção de que a atividade das células da imunidade inata pode ser modelada por células do sistema imunitário adaptativo²⁰ permite considerar terapias de imunização e imunomodulação, que promovam a eliminação de α -sin.

2. PREVALÊNCIA

Estima-se que, a nível mundial, aproximadamente 6 milhões de pessoas sofram de DP. Nos EUA, dados epidemiológicos apontam para 1 milhão de pessoas com DP, sendo, pelo menos, 60 mil pessoas diagnosticadas em cada ano⁵. Na Europa, estima-se existir 1,2 milhões

de pessoas afetadas²² e a prevalência da DP varia entre 65,6 a 12500 casos por cada 100 mil habitantes²³. Estes valores fazem da DP a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente, a seguir à DA.

O Estudo Epidemiológico de Avaliação da Prevalência da Doença de *Parkinson* em Portugal, coordenado pelo neurologista Joaquim Ferreira, estima uma prevalência de 180 casos de DP em cada 100 mil habitantes, valor que está abaixo da média europeia²⁴. Este estudo determinou, ainda, maior incidência de casos nos homens e aumento significativo com a idade.

Apesar da média de idades aquando do diagnóstico ser de 60 anos, pelo que se calcula que a DP afeta 1% das pessoas com mais de 60 anos de idade⁵, algumas pessoas são diagnosticadas em idade aproximada ou inferior a 40 anos.

Na Europa cerca de 16% da população tem mais de 65 anos de idade, e este número deverá atingir 25% até 2030²⁵. Assim, com o aumento da esperança média de vida da população estima-se que a prevalência de *Parkinson* duplique até 2040²⁵. Esta tendência será maior nos países em desenvolvimento, sobretudo nos países Asiáticos, devido ao elevado crescimento populacional e ao aumento da esperança de vida.

3. TERAPÊUTICAS ATUAIS

As terapêuticas farmacológicas atualmente disponíveis para a DP não tratam nem previnem a doença. Estas atuam somente no sentido de contornar a perda de dopamina, aliviando a sintomatologia motora relacionada com a perda deste neurotransmissor.

Nestas terapêuticas atuais incluem-se a levodopa (percursora da dopamina), os agonistas da dopamina (como, pramipexole, ropinirole e apomorfina, que mimetizam a neurotransmissão dopaminérgica) e inibidores da monoaminoxidase B (MAO-B) e da catecol-o-metiltransferase (COMT) (como selegilina e entacapone, que retardam o metabolismo da dopamina e a sua reabsorção por células gliais vizinhas)². No entanto, estas terapêuticas são mais eficazes na fase inicial da doença, sendo que, com o uso prolongado, os pacientes desenvolvem frequentemente flutuações no controlo motor¹.

Para além disso, os sintomas não motores da doença (como psicose, distúrbio comportamental do sono, disfunção gastrointestinal, défice cognitivo) são muitas vezes resistentes a estratégias de substituição de dopamina e podem, inclusivamente, ser exacerbados pelos tratamentos farmacológicos atuais⁴. Por esse motivo, nos doentes com *Parkinson* é frequentemente associada terapêutica antidepressiva e antipsicótica.

Infelizmente, não existe ainda disponível nenhuma terapêutica que atue de modo a reduzir ou travar a progressão da doença, ou mesmo prevenir o seu aparecimento.

4. IMUNOTERAPIA APLICADA À DOENÇA DE PARKINSON

4.1. Estratégias Terapêuticas de Imunização

Existem dois tipos de imunização: ativa e passiva.

Na imunização ativa (vacinação) são administrados subcutaneamente pequenos peptídeos imunogênicos que vão estimular o próprio sistema imunitário a produzir anticorpos contra a proteína alvo.

A imunização passiva consiste na administração direta de anticorpos contra um determinado domínio antigênico, e sob a qual muitas investigações se têm debruçado. Este último tipo de imunização apesar de necessitar de administração regular de anticorpos para conferir proteção temporária contra a doença, oferece a vantagem de se poder reduzir a dose ou descontinuar o tratamento para evitar o aparecimento de eventuais efeitos adversos^{14,26}.

A ligação de anticorpos à α -sin irá promover a fagocitose, *clearance* e degradação desta proteína por ativação da microglia e astrócitos, e, por isso, reduzir a agregação e transferência célula a célula.

4.1.1. Resultados da aplicação de estratégias terapêuticas de imunização em modelos animais

Masliah e os seus colegas foram os pioneiros na realização de ensaios de imunoterapia experimental ativa em modelos animais, tendo como alvo a α -sin. O primeiro estudo utilizou ratinhos transgênicos que sobre-expressavam α -sin humana. Estes animais mostraram que a sobre-expressão de α -sin conduz à acumulação desta proteína nos neurónios e glia do neocórtex, hipocampo e SN. Os ratinhos foram, posteriormente, imunizados com α -sin humana recombinante resultando na produção de anticorpos de α -sin de alta afinidade, sendo os de maior afinidade os anticorpos dirigidos para a porção C-terminal da α -sin. Nos ratinhos tratados verificou-se uma diminuição da acumulação intraneuronal e sinática de α -sin (o que evidencia que os anticorpos conseguem atuar intraneuronalmente), bem como redução da neurodegenerescência¹⁴.

Um estudo mais recente utilizou um modelo de rato de DP, ao qual havia sido administrado sistemicamente α -sin recombinante humana. Esta vacinação gerou, para além de

uma redução da acumulação de α -sin, uma resposta de memória adaptativa (células T CD4⁺) e ativação da microglia, bem como uma maior quantidade desta exibindo fenótipo neuroprotetor¹⁴.

Os primeiros estudos de imunização passiva em animais foram feitos utilizando um anticorpo monoclonal contra a porção C-terminal da α -sin (9E4). O tratamento com 9E4 em animais transgênicos que sobre-expressam α -sin mostrou que este anticorpo é capaz de atravessar a BHE, reduzir a acumulação de α -sin intracelular clivada na região C-terminal, bloquear a transmissão célula a célula de α -sin e melhorar a função motora e cognitiva^{14,27}.

Também usando modelos animais de DP se tem investigado o uso de anticorpos visando a região N-terminal ou central da α -sin. Após injeções intraperitoneais destes anticorpos, a cada duas semanas ao longo de 3 meses, verificou-se uma resposta neuroprotetora para ambos os anticorpos, embora mais eficaz com o anticorpo dirigido para a região N-terminal¹⁴.

Assim, da aplicação de ambos os tipos de imunoterapia em modelos animais se demonstrou redução na acumulação intracelular e sináptica de α -sin e melhorias dos défices comportamentais motores e cognitivos associados^{6,14}.

4.1.2. Estratégias terapêuticas de imunização em investigação e desenvolvimento

Tendo em conta a hipótese de que a α -sin desempenha um papel importante na propagação da patologia de uma região do cérebro para outra, uma possível estratégia terapêutica poderia passar por minimizar a libertação de α -sin para o meio extracelular ou reduzir a captação da proteína pelos neurónios vizinhos.

O conhecimento de que os primeiros agregados de α -sin surgem na periferia veio despoletar a possibilidade de atuar localmente nestas zonas anatómicas de mais fácil acesso do que o SNC, nomeadamente durante o período prodromal, podendo retardar o desenvolvimento da doença e o surgimento das manifestações motoras e neurológicas, ao impedir a sua propagação para o SNC. Além disso, nesta fase da doença poderá ser possível avaliar o resultado terapêutico através da avaliação da função gastrointestinal e olfativa¹⁰. Também, o facto de a α -sin estar presente ao nível extracelular torna o alvo mais acessível a terapêuticas administradas sistemicamente. Neste sentido, encontram-se em desenvolvimento inúmeras investigações baseadas em estratégias imunoterapêuticas, com vista a impedir ou reduzir a progressão da doença, tendo como alvo, direto ou indireto, a proteína α -sin.

4.1.2.1. AFFITOPE®

Acredita-se que a clivagem da α -sin na porção C-terminal conduz à formação de fragmentos tóxicos e facilita a propagação desta proteína¹⁴. Por esse motivo, a empresa de biotecnologia AFFiRiS desenvolveu uma estratégia de imunização ativa e encontra-se a testar dois curtos péptidos imunogénicos de α -sin, produzidos sinteticamente, AFFITOPE®PD01A e AFFITOPE®PDO3A, que mimetizam a região C-terminal da α -sin. Estes irão estimular a formação de anticorpos dirigidos contra porção C-terminal da α -sin e são pequenos o suficiente para evitar a indução de células T^{9,14}. Ambas as vacinas encontram-se em fase I de desenvolvimento.

Da vacinação inicial em modelos animais (ratinhos), os resultados demonstraram elevação dos títulos de anticorpos no plasma e no LC. Estes anticorpos mostraram atravessar a BHE e atuar diretamente na α -sin, potenciando a diminuição da acumulação de α -sin nos axónios e sinapses, com redução na degeneração de neurónios dopaminérgicos no estriado, assim como melhoria dos sintomas motores e cognitivos²⁸. A redução de α -sin foi ainda associada com a ativação da microglia e aumento da libertação de citocinas anti-inflamatórias²⁸.

Inicialmente, a vacina PD01A foi testada em 2 doses (15 μ g ou 75 μ g) em 32 doentes com *Parkinson* em fase inicial, com o objetivo de avaliar a tolerância, segurança e imunogenicidade da administração subcutânea repetida de 4 injeções do AFFITOPE®PD01A (1 injeção a cada 4 semanas) – estudo AFF008 (NCT01568099). Dos 32 participantes, 24 receberam o tratamento de imunização ativa, distribuídos aleatoriamente pelas duas doses, e 8 pertenciam ao grupo controlo²⁹. Os resultados obtidos deste ensaio indicaram que 55% dos sujeitos vacinados desenvolveram anticorpos séricos contra a α -sin^{2,3} e alguns continham anticorpos no LCR³. Experiências paralelas em laboratório usando α -sin recombinante, revelaram que os anticorpos induzidos por AFFITOPE®PD01A se ligam preferencialmente a oligómeros e fibrilhas de α -sin, comparativamente à forma monomérica, demonstrando uma tendência na redução dos níveis de α -sin oligomérica no plasma e no LCR após a semana 26 de tratamento com PD01A²⁹. A vacina foi reportada como segura e bem tolerada, sem relatos de efeitos adversos graves relacionados com a terapêutica.

A terceira parte dos estudos com AFFITOPE®PD01A - estudo AFF008A – consistiu numa imunização de reforço. Esta foi feita distribuindo aleatória e equitativamente os pacientes pertencentes ao grupo de baixas doses de AFF008 em dois grupos, estando um grupo a receber a dose de 15 μ g e o outro a de 75 μ g de AFFITOPE® PD01A. O mesmo foi feito com doentes do grupo de alta dose AFF008, a fim de permitir a avaliação de quatro esquemas

diferentes de vacinação. No estudo AFF008AA foi realizado o segundo reforço com uma dose fixa de 75 µg de AFFITOPE® PD01A aplicado aos doentes previamente imunizados cinco vezes (NCT02618941). Os principais objetivos foram mostrar a segurança e a tolerabilidade, bem como a imunogenicidade do AFFITOPE® PD01A após tratamento de longo prazo²⁹.

Os resultados do primeiro reforço com AFFITOPE® PD01A” (NCT02216188) mostraram que 86% dos envolvidos geraram resposta imune dos quais 63% produziram anticorpos específicos para a α -sin^{2,30}. Esta resposta imune manteve-se durante todo o período de observação (24 semanas). Constatou-se, ainda, um evidente aumento imunológico nos pacientes inicialmente vacinados com dose baixa e com reforço de dose alta. Além disso, os anticorpos induzidos pela vacina foram detetados no LCR³⁰. Acresce o facto de que em 42% dos sujeitos que geraram resposta imune não houve necessidade de aumentar a medicação dopaminérgica durante o período do estudo^{2,30}.

Posteriormente, o segundo grupo de peptídeos, AFFITOPE®PDO3A, foi igualmente testado relativamente à sua segurança e tolerabilidade em doentes com *Parkinson* em fase inicial, contra um grupo placebo (NCT02267434). Neste ensaio de segurança de fase I para PD03A, 36 pacientes foram distribuídos aleatoriamente pelos grupos de dose alta (75 µg), dose baixa (15 µg) e grupo placebo. Os pacientes receberam 4 injeções subcutâneas (1 a cada 4 semanas) e uma imunização de reforço 9 meses após a primeira imunização. Ambas as doses foram bem toleradas e não ocorreram reações adversas graves ou relacionadas com a terapêutica, tendo a maioria das reações sido leves e locais. Foi igualmente reportado que AFFITOPE®PD03A exibia uma resposta imune dependente da dose contra si próprio e reatividade cruzada contra o epítipo de α -sin alvo ao longo do tempo². Foi também verificado um aumento da reativação de anticorpos após a imunização de reforço.

Existe ainda mais um ensaio clínico em fase de recrutamento com vista a avaliar a segurança e tolerabilidade do AFFITOPE® PD01A em DP associada à mutação GBA (NCT02758730).

4.1.2.2. PRX002

PRX002 é um anticorpo monoclonal (IgG1) humanizado, desenvolvido em parceria pela Prothena Biosciences e Hoffmann-La Roche, desenhado com base no homólogo murino 9E4. Este anticorpo é dirigido contra a região C-terminal de formas agregadas de α -sin⁶, tendo por base resultados de imunizações experimentais que revelaram que a utilização do terminal

carboxilo da α -sin como epítipo era mais eficiente na redução da acumulação da α -sin e dos distúrbios comportamentais em modelos animais⁴.

Nos ensaios pré-clínicos, utilizando o homólogo murino de PRX002 (9E4), foi demonstrada eficácia em modelos *in vitro* e *in vivo* de α -sinucleinopatia⁶, superior em comparação com outros anticorpos que têm como alvo outros epítipos da proteína. Esta maior eficácia pode ser, então, resultado da interação com o epítipo C-terminal, que é necessário para a absorção da α -sin pelos neurónios e que inclui um local de clivagem por calpaínas^{14,27}, podendo ser uma das causas de modificações pós-traducionais na α -sin.

O ensaio clínico de fase Ia, duplamente cego, envolveu 40 indivíduos saudáveis, com idades compreendidas entre os 21 e 58 anos, distribuídos aleatoriamente por 5 grupos de doses ascendentes de PRX002 (entre 0.3 e 30mg/Kg) e um grupo placebo. Os participantes receberam uma única administração intravenosa (iv) de 60 minutos (NCT02095171). Neste estudo foram avaliados a segurança, tolerabilidade, farmacocinética, imunogenicidade, concentração sérica total e livre de α -sin e a concentração sérica do anticorpo, até 12 semanas após a administração iv.

PRX002 mostrou ser seguro e bem tolerado, sem ocorrência de efeitos secundários graves ou relacionados com o tratamento. A concentração sérica de PRX002 atingida foi proporcional à dose administrada (figura 2), com um tempo de semi-vida de aproximadamente 18 dias em todas as doses.

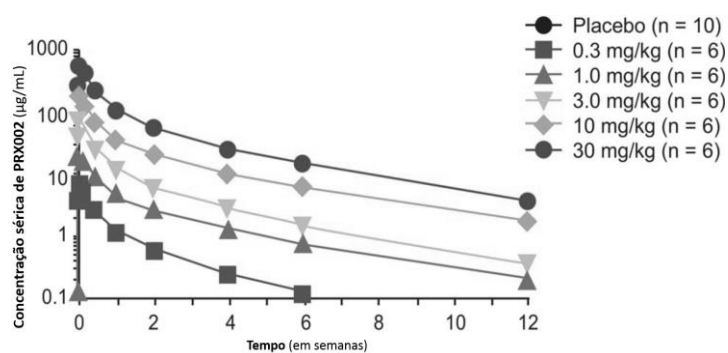


Figura 2 - Perfil farmacocinético da concentração sérica de PRX002 após administração de dose única de PRX002 (Figura adaptada de Schenk, D. (2017)⁴)

A redução dos níveis séricos de α -sin livre (não ligada a PRX002) verificou-se 1 hora após o fim da administração iv. Esta foi dependente da dose, tendo-se atingido uma redução de 96,5% na dose máxima⁴. Quanto à imunogenicidade, não foram detetados anticorpos anti-PRX002.

O ensaio clínico de fase Ib, com vista a testar a segurança e tolerabilidade de 6 doses crescentes de PRX002/RG7935 (entre 0.3 mg/kg e 60 mg/kg), foi realizado em 80 indivíduos com idades compreendidas entre os 40 e 80 anos, com DP idiopática leve a moderada (NCT02157714)⁶. Os participantes receberam 3 injeções iv (1 a cada 28 dias). A avaliação dos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos ocorreu até 4 semanas após a última administração iv, tendo-se seguido um período de monitorização de avaliação de eficácia e segurança de 16 semanas. Este estudo teve ainda como objetivos secundários avaliar a farmacocinética, imunogenicidade, farmacodinâmica e eficácia clínica de múltiplas administrações iv de PRX002⁶.

PRX002 mostrou ser segura e bem tolerada em todas as doses, sem relatos de reações adversas graves e relacionadas com o tratamento, consistente com os resultados do estudo de fase Ia em voluntários saudáveis. Também não foram detetados anticorpos contra PRX002.

Os níveis séricos de PRX002 aumentaram proporcionalmente à dose tanto a nível sérico como no LCR, pelo que a PRX002 mostrou farmacocinética e penetração aceitáveis para o SNC, tendo sido a razão de concentrações LCR/soro praticamente constante em todas as doses (figura 3). Contudo, não se verificaram alterações significativas nos níveis de α -sin no LCR, o que pode ser explicado pelas baixas concentrações de PRX002 que atingiram o LCR (0,3% da concentração sérica de PRX002). Ainda assim, a sua penetração no LCR sugere a possibilidade de atuar nos agregados de α -sin no SNC⁶.

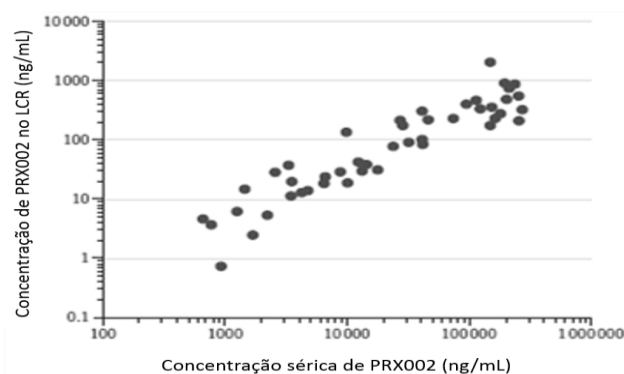


Figura 3 - Relação entre a concentração sérica e no LCR de PRX002

(Figura adaptada de Jankovic, J. (2018)⁶)

Verificou-se redução significativa, rápida, prolongada, dose e tempo dependente nos níveis séricos de α -sin livres (logo 1h após cada administração de PRX002). A maior dessas reduções (97%) ocorreu na dose mais alta, após a primeira administração iv, com reduções semelhantes depois de 2 administrações adicionais⁶.

O tempo médio de semi-vida foi semelhante em todas as doses administradas (10,2 dias)⁶, mas menor do que o tempo de semi-vida determinado no estudo de dose única em indivíduos saudáveis (18 dias)⁴, o que poderá estar relacionado com o facto do período de avaliação farmacocinética do ensaio de fase Ia ter sido mais longo (12 semanas)⁶.

Os resultados obtidos com os ensaios pré-clínicos e clínicos realizados até ao momento demonstram maior afinidade da PRX002 para agregados de α -sin relativamente à α -sin monomérica.

Estes resultados permitiram alavancar um estudo de fase II, em processo de recrutamento (NCT03100149), que apresenta como objetivo avaliar a eficácia do anticorpo em doses superiores às testadas contra placebo, durante 52 semanas, em 300 pacientes em fase inicial de DP, que não façam medicação dopaminérgica.

4.1.2.3. BIIB054

BIIB054 é um anticorpo monoclonal, desenvolvido pela Biogen, dirigido para a α -sin. No ensaio clínico de fase I demonstrou-se que BIIB054 era bem tolerado, com exceção da dose mais alta (135mg/kg), apresentando perfis farmacocinéticos favoráveis, com concentrações proporcionais à dose e tempo de semi-vida de 28 dias. BIIB054 foi detetado no LCR dentro do espectro esperado para anticorpos monoclonais^{2,10}.

O ensaio clínico de fase II (NCT03318523), com vista a avaliar a segurança relacionada com a dose da BIIB054, os seus efeitos farmacodinâmicos na integridade dos terminais nervosos dopaminérgicos nigrostriatais, o seu perfil farmacocinético e ainda a sua imunogenicidade, foi iniciado em Novembro de 2017.

4.1.2.4. MEDI1341

MEDI1341 é um anticorpo monoclonal, desenvolvido pela Astra Zeneca em parceria com Takeda Pharmaceutical Company, Lda., anunciado em 2017, que tem como alvo a α -sin. Dados da imprensa afirmam que MEDI1341 tem alta afinidade para o alvo e menor interação com o sistema imunológico, pelo que apresenta potencial para ser mais eficaz e seguro³¹. O ensaio clínico de fase I, em indivíduos saudáveis, encontra-se em fase de recrutamento (NCT03272165).

4.1.2.5. BAN0805

Para evitar o uso de anticorpos que são direcionados para a porção C- ou N-terminal da α -sin e que podem potencialmente interferir com a forma monomérica fisiológica da proteína¹⁴, a empresa de biotecnologia BioArtic Neuroscience em colaboração com a empresa biofarmacêutica AbbVie desenvolveu o anticorpo monoclonal humanizado BAN0805, com alta seletividade para as formas oligoméricas e protofibrilhas, que se pensam ser as formas neurotóxicas da α -sin. Este anticorpo é aproximadamente 200 vezes mais seletivo para a conformação oligomérica/protofibrilhas relativamente à forma monomérica⁹.

Estudos realizados em cérebros humanos *post mortem* e em modelos animais que sobreexpressam α -sin demonstraram que este anticorpo apresenta afinidade para as estruturas celulares contendo corpos de Lewy²⁶. A terapêutica com o homólogo murino deste anticorpo (mAb47) revelou-se promissora em modelos animais, tendo demonstrado redução no número de protofibrilhas de α -sin na medula espinhal, após administração sistêmica deste anticorpo²⁶. Ainda não entrou em fase de ensaios clínicos².

4.1.2.6. Intracorpo VH14 e NbSyn87PEST

Um intracorpo é um fragmento de anticorpo que pode ser usado para ligar à α -sin intracelular. O fragmento variável de cadeia simples (scFv) consiste numa proteína de fusão das regiões variáveis da cadeia pesada e leve da imunoglobulina ligadas entre si, retendo assim a especificidade do anticorpo original^{2,9}. Este pequeno fragmento de anticorpo, por ter menor peso molecular, penetra mais facilmente a BHE e a membrana celular.

Foram desenvolvidos diferentes intracorpos que se podem ligar a formas monoméricas, oligoméricas e fibrilares de α -sin. VH14 é um intracorpo contra o domínio NAC que, quando fundido com um sinal de direcionamento para o proteassoma (VH14PEST), pode proteger contra a toxicidade de α -sin em cultura celular. O NbSyn87PEST é um nanocorpo semelhante direcionado para a região C-terminal, que provou ser igualmente eficaz na degradação da α -sin². Pesquisas adicionais demonstraram a capacidade desses dois intracorpos para eliminarem a α -sin agregada, reabastecerem a dopamina do estriado e melhorarem a função motora em ratos que sobre-expressam α -sin. A entrega seletiva dos intracorpos aos neurónios afetados constitui um desafio atual⁹.

4.1.2.7. Bloqueio de LAG-3

Existe pouca informação relativamente aos mecanismos subjacentes e às moléculas que possam estar envolvidas no processo de secreção e internalização da α -sin extracelular por neurónios vizinhos, com impacto na fisiopatologia da DP.

Dawson e a sua equipa estudaram os recetores transmembranares envolvidos na transmissão da α -sin patológica, utilizando PFF de α -sin recombinante. Essa investigação demonstrou que as PFF, mas não o monómero, se ligam com alta afinidade e seletividade à proteína do gene de ativação de linfócitos 3 (LAG-3), de uma forma saturável³², para iniciar o processo de endocitose.

Consistentemente, o recurso a anticorpos contra LAG-3 em testes *in vitro* e ensaios em modelos animais sem LAG-3 demonstraram redução da endocitose de PFF, atraso na perda de neurónios induzida pela α -sin, atenuação dos sintomas e da neurotoxicidade associadas à doença³².

LAG-3 encontra-se expressa predominantemente nos neurónios, incluindo neurónios dopaminérgicos, não tendo sido detetada nos astrócitos ou microglia, e a sua função nestas estruturas celulares é desconhecida.

A identificação do seu envolvimento como recetor na internalização de α -sin exógena e, conseqüentemente, na sua transmissão patológica de neurónio para neurónio, fornece um novo alvo para o desenvolvimento de terapêuticas destinadas a retardar a progressão da DP, nomeadamente através de anticorpos que bloqueiam LAG-3³². Estes anticorpos anti-LAG-3 encontram-se em ensaios clínicos para aplicação em terapias oncológicas. Caso estes ensaios apresentem segurança, poderá ser avaliada a sua potencial transposição para a terapêutica na DP.

Contudo, a ausência de LAG-3 não reduz completamente a transmissão de α -sin e da patologia, existindo, por isso, outras proteínas envolvidas na endocitose da α -sin que permanecem ainda por identificar e caracterizar.

Tabela 1- Quadro resumo das estratégias de imunização na DP em fase de investigação e desenvolvimento

Fármaco	Indústria	Tipo de imunização	Alvo Terapêutico	Mecanismo de Ação	Fase de desenvolvimento
AFFITOPE	AFFiRiS	Ativa	α -sin	Aumentar a degradação de α -sin	Ensaio Clínico - Fase Ib
PRX02	Prothena Biosciences and Hoffmann La-Roche	Passiva			Ensaio Clínico - Fase II (recrutamento)
BIIB054	Biogen	Passiva			Ensaio Clínico - Fase II
MEDI1341	AstraZeneca and Takeda Pharmaceutical Company	Passiva			Ensaio Clínico - Fase I (recrutamento)
BAN0805	BioArtic Abbvie	Passiva			
VH14		Passiva	α -sin intracelular	Ensaio pré-clínicos	
NbSyn87P EST		Passiva			
		Passiva	LAG-3	Reduzir a captação de α -sin	

4.2. Controlo da resposta inflamatória e imunológica por indução de células T reguladoras

As células T reguladoras (Tregs) são um subconjunto especializado de células T CD4⁺, cuja função é prevenir a autoimunidade, manter a homeostasia imunológica e modular a inflamação. As Tregs são naturalmente produzidas no timo. Sob certas condições, nomeadamente na presença de TGF- β , IL-2, IL-1, as células T CD4⁺ *naive* podem ser alteradas para o fenótipo Treg ao nível periférico.

Estas promovem um ambiente neurotrófico, suprimindo a resposta inflamatória da microglia e das células T efetoras, através da libertação de citocinas anti-inflamatórias, tais como IL-10, IL-4 e TGF- β ^{1,9} (figura 4).

Estudos científicos avaliaram a capacidade imunomoduladora do copolímero-I (Cop-I), também conhecido por acetato de glutirâmico, num modelo animal de DP, tendo sido detetada a polarização de uma resposta imune pró-inflamatória para uma resposta anti-inflamatória, pela indução de Tregs^{1,9}. O Cop-I consiste num sal acetato de um polipéptido

sintético contendo 4 aminoácidos naturais (ácido glutâmico, alanina, tirosina e lisina). Este composto está aprovado para a esclerose múltipla, sob a forma de injetável subcutâneo, tendo também como mecanismo de ação a sua capacidade imunomoduladora.

Assim, a indução de Tregs pode ser vista como uma estratégia terapêutica, dado que a sua indução pode modular o fenótipo de microglia M1 para M2 (neuroprotetor), modular a resposta imune às proteínas do SNC, diminuir os níveis de α -sin no SNC e, conseqüentemente retardar a progressão da doença¹.

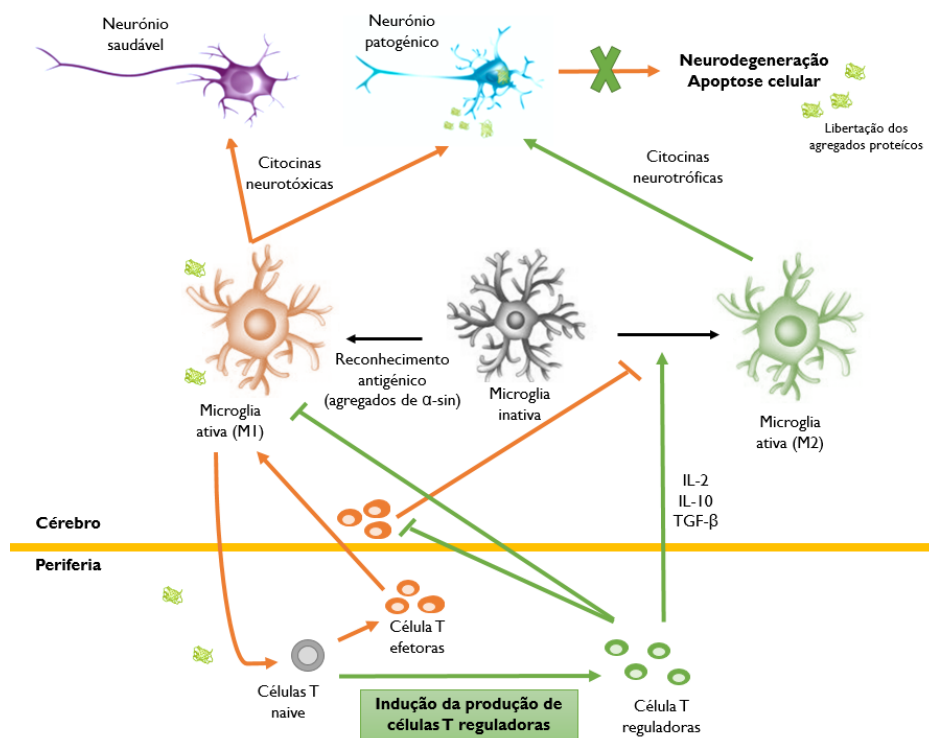


Figura 4 - Ilustração do mecanismo de imunomodulação na DP através da indução de células T reguladoras, que irão suprimir a resposta das células T efetoras, libertar citocinas pro-inflamatórias e potenciar a alteração do fenótipo M1 da microglia para M2. As setas laranjas representam o processo inflamatório e as setas verdes o processo anti-inflamatório. (Figura adaptada de HUTTER-SAUNDERS, J. AL (2011)¹)

4.2.1. Estratégias Terapêuticas de Imunomodulação em Investigação e Desenvolvimento

4.2.1.1. Leucina (Sargramostim)

Foi realizado um estudo com o objetivo de avaliar a possibilidade desta molécula poder ser administrada com segurança em doentes com *Parkinson*. Para este estudo, duplamente

cego, foram recrutados 20 doentes com *Parkinson* e 17 indivíduos saudáveis, de idades aproximadas. Dos doentes com *Parkinson*, aleatoriamente metade recebeu injeção subcutânea de sargramostim na dose de 6µg/kg e a outra metade recebeu placebo. Os indivíduos saudáveis constituíram o grupo controlo. O perfil de resposta imune foi acompanhado através de análises sanguíneas realizadas antes do início do estudo, 4 semanas e 8 semanas após o início do estudo³³ – (NCT01882010).

Os resultados demonstraram que os doentes que receberam esta molécula apresentaram um aumento da ativação de células Treg e melhorias na sintomatologia motora (inferido a partir dos resultados de magnetoencefalografia e da escala de classificação padrão, respetivamente), contudo o número de participantes foi reduzido, dificultando a obtenção de conclusões robustas. Este fármaco demonstrou ser seguro e bem tolerado pelos participantes³³.

Este foi o primeiro ensaio clínico realizado com um fármaco imunomodulador em doentes com *Parkinson*, mas serão necessários ensaios adicionais para avaliar a segurança e eficácia num maior número de doentes.

Caso este fármaco se demonstre eficaz, a sua aprovação para o tratamento da DP poderá ser obtida mais rapidamente, pelo facto de já estar aprovado pela FDA para outras patologias, nomeadamente como reforço do sistema imunitário em doentes oncológicos a realizarem quimioterapia.

4.2.1.2. Agonista do recetor de VIP – LTB-3627

Na tentativa de controlar a resposta inflamatória da DP, investigou-se a possibilidade de se usar uma molécula anti-inflamatória que surge naturalmente no organismo, conhecida por peptídeo intestinal vasoativo (VIP). Embora o uso de VIP nativo contribua para a neuroproteção, a sua aplicação clínica é limitada devido ao seu rápido metabolismo e à não seletividade para os recetores VIPR1 e VIPR2, o que leva à ativação de respostas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias indiferenciadas, podendo aumentar o risco de reações adversas³⁴. Por conseguinte, foram desenvolvidos agonistas metabolicamente estáveis e seletivos para o recetor VIPR1 (LBT-3393) ou VIPR2 (LBT-3627), tendo sido avaliadas as suas capacidades neuroprotetoras em ratos com DP induzida por MPTP³⁴.

Os testes imunohistoquímicos mostraram que os animais tratados com ambos os agonistas apresentaram reduções na ativação da microglia, tendo sido os efeitos mais pronunciados com agonista de VIPR2 (LBT-3627)³⁴. Nestes animais tratados com o agonista de VIPR2 (LBT-3627) observaram-se reduções na libertação de citocinas pró-inflamatórias (IL-

17A, IL-6 e IFN- γ) e alteração do fenótipo de células T efetoras para reguladoras³⁴, através da ligação de LBT-3627 ao recetor VPAC2 das células T. Esta molécula (LBT-3627) mostrou diminuir a inflamação neuronal e proteger até 80% os neurónios dopaminérgicos. Assim, estes resultados suportam o uso de agonistas seletivos para VIPR2 como agentes neuroprotetores para o tratamento da DP.

4.2.1.3. Macrófagos geneticamente modificados para produzir GDNF (*glial cell line-derived neurotrophic factor*)

O fator neurotrófico derivado de células gliais (GDNF) é uma proteína naturalmente expressa no organismo humano que promove a sobrevivência neuronal. A avaliação do potencial terapêutico do GDNF mostrou-se promissora em modelos animais, contudo o mesmo não aconteceu nos ensaios clínicos com doentes com *Parkinson*, devido à dificuldade em atravessar a BHE. Para ultrapassar esta dificuldade utilizaram-se macrófagos geneticamente modificados para expressar GDNF, capazes de atravessar a BHE e assim entregar GDNF aos neurónios. O mecanismo sugerido pelo qual ocorre o efeito terapêutico consiste na libertação de exossomas contendo o fator neurotrófico expresso, seguido da transferência de GDNF para os neurónios alvo³⁵.

Da administração sistémica destes macrófagos modificados em ratinhos com DP induzida verificou-se melhoria significativa na neurodegenerescência e neuroinflamação e, através de estudos comportamentais, melhoria nos sintomas motores, confirmando, assim, o seu efeito neuroprotetor³⁵.

5. LIMITAÇÕES DA APLICAÇÃO DA IMUNOTERAPIA NO PARKINSON

Uma das principais limitações da aplicação da imunoterapia na DP está relacionada com o desconhecimento da conformação de α -sin que representa o melhor alvo e para a qual deve ser dirigida a terapêutica. Várias evidências sugerem as formas oligoméricas/protófilas como neurotóxicas e como principais alvos terapêuticos. Contudo, devido à diversidade conformacional da α -sin, ainda não é possível associar uma definida espécie estrutural a um determinado nível de toxicidade, pelo que poderá ocorrer o risco de se acelerar o processo de doença, caso o alvo terapêutico sejam espécies de α -sin protetoras e não tóxicas¹².

Apesar das funções fisiológicas da α -sin, tanto no SNC como fora dele, permanecerem por esclarecer, a atuação ao nível desta proteína deve ser feita com precaução, dado que

podem ocorrer respostas adversas ou reações inflamatórias não específicas². Assim, os anticorpos devem ser desenhados de forma a evitar a ação ao nível da α -sin monomérica²¹. Pelo mesmo motivo, permanece por esclarecer se os anticorpos devem ser dirigidos para o espaço extracelular, intracelular ou ambos⁹.

Admite-se ainda a possibilidade de existirem variações genéticas na α -sin entre indivíduos com o mesmo diagnóstico clínico, ou entre diferentes regiões do cérebro no mesmo paciente, o que exigiria terapêuticas individualizadas, ou mesmo múltiplas terapêuticas que atuassem seletivamente¹⁰.

Relativamente às técnicas de imunização, no caso da imunização ativa, há maior variabilidade na resposta imunológica, podendo ocorrer falta de resposta devido à depressão do sistema imune com a idade, sendo que nos idosos o sistema imunológico é menos propenso a gerar níveis de anticorpos adequados, podendo, inclusivamente, desenvolver reações autoimunes. Este tipo de imunização pode também levar a efeitos adversos decorrentes de resposta fora do alvo, devido ao desenvolvimento de anticorpos policlonais que potencialmente se ligam a epítomos indesejados de outras proteínas. Contudo, a imunização ativa permite atingir níveis de anticorpo superiores à imunização passiva¹⁴.

No caso da imunização passiva as desvantagens passam pela necessidade de várias administrações. Também, a penetração limitada de anticorpos no SNC apresenta-se como outro dos desafios à imunização passiva nas doenças neurológicas, dada a dificuldade em moléculas de elevado peso molecular, como os anticorpos, atravessarem a BHE^{9,14}. A BHE é constituída por uma monocamada de células endoteliais interligadas por *tight junctions* transmembranais, diminuindo a permeabilidade a substâncias da circulação periférica para o SNC. Os transportadores e enzimas presentes nos dois lados da BHE regulam o movimento de substâncias entre a periferia e o espaço extracelular do SNC. Também os astrócitos e pericitos que circundam a camada de células endoteliais contribuem para a manutenção da integridade da BHE¹⁴.

Os anticorpos precisam não só de penetrar a BHE mas também as membranas neuronais e gliais. Estudos com cultura de células indicam que os anticorpos podem passar facilmente membranas celulares, e estudos em animais mostraram que a administração de anticorpos contra a α -sin atingiam o SNC numa concentração de aproximadamente 0,1%-0,2% da concentração sérica. No ensaio clínico de PRX002 em DP foram quantificadas concentrações de anticorpo no LCR de aproximadamente 0,3% da concentração sérica. Apesar desta permeabilidade ser baixa, estas concentrações parecem suficientes para atuar na patologia⁹. Assim, embora apenas uma pequena fração dos anticorpos administrados atinja o

SNC, é provável que uma porção substancial deles possa entrar nas células²¹. Para contornar esta limitação, encontram-se em estudo métodos que facilitem esta penetração, como, por exemplo, o uso de uma cadeia simples de anticorpo combinada com uma proteína de fusão. Contudo, a crescente consciencialização de que a progressão da patologia está relacionada com a transmissão da α -sin, de célula para célula, torna viável a possibilidade de ocorrerem efeitos terapêuticos após direcionamento da imunização para a α -sin extracelular²¹.

Os ensaios clínicos que visaram a aplicação da imunoterapia na doença de *Alzheimer* (DA) permitem antever que será necessário um grande investimento e que será moroso desenvolver uma estratégia imunoterapêutica que retarde a progressão da DP. Estes ensaios na DA alertam para a necessidade selecionar apropriadamente as pessoas para os ensaios clínicos, isto é, doentes em fase inicial da doença e cujo diagnóstico esteja correto²¹, para reduzir tempo e custos³⁶. Ora, na DP os sintomas prodrômicos não estão claramente definidos e são sintomas vulgares, e, por isso, não podem ser utilizados para o recrutamento de doentes. Além disso, ainda não existe nenhum método imagiológico que permita visualizar a acumulação de α -sin no cérebro^{6,10}.

Existe, por isso, a necessidade de investir no desenvolvimento e investigação de novos métodos de diagnóstico e biomarcadores aceitáveis e mensuráveis. Acredita-se que certas moléculas do sistema imunitário, alteradas de forma específica nesta doença, ou marcadores inflamatórios críticos²¹, como determinadas citocinas¹⁹, sejam passíveis de serem usados como biomarcadores. Uma vez implementadas, essas ferramentas poderão ser úteis não só na sinalização dos indivíduos para os ensaios clínicos (em fase inicial da DP), mas também na avaliação e monitorização da eficácia do tratamento, monitorização da progressão da DP e ainda no diagnóstico, uma vez que, atualmente, o mesmo se baseia na história clínica (como, antecedentes pessoais) e presença de sintomas motores (tremores em repouso, rigidez muscular e bradicinésia).

Na aplicação da imunoterapia na DA foi colocada a hipótese de que a ligação dos anticorpos à proteína patológica no sangue e sua consequente degradação poderão causar a libertação de mais proteína do cérebro, devido ao desequilíbrio entre os dois compartimentos. Uma vez que a α -sin também está presente no sangue, esta hipótese deverá ser cuidadosamente considerada.

Apesar de todas estas limitações, os diversos estudos no âmbito da imunoterapia que se encontram atualmente em ensaios clínicos têm-se mostrado promissores, embora ainda com um número limitado de participantes.

6. IMPACTO SOCIOECONÓMICO

Tal como mencionado anteriormente, o aumento da prevalência da DP associada a um aumento da esperança média de vida implica um crescente impacto social e económico.

Os estudos de avaliação socioeconómica da doença incluem aspetos relacionados com custos com consultas médicas, hospitalizações, cuidado comunitário, despesas com medicação, custos com outras intervenções terapêuticas, gastos com equipamento médico e doméstico adaptado, aposentadoria antecipada por doença, entre outros.

Dados de 2010 determinaram um custo anual total com a DP de 13,9 biliões de euros na Europa, tendo sido o custo por doente nesse ano de 11153 euros²². Em 2010, nos EUA, as despesas médicas relacionadas com a DP foram, aproximadamente, duas vezes superiores aos gastos em saúde com a população da mesma faixa etária sem a doença⁴. Estes custos tendem a aumentar com a progressão da doença, devido à maior dificuldade dos pacientes com DP para realizar atividades quotidianas, necessitando de maior apoio.

Desde 2000 que a Fundação Michael J. Fox (MJFF) tem financiado projetos e investigações com vista a acelerar a descoberta da cura para a DP, cujo investimento se reflete em mais de 800 milhões de dólares³⁷.

Desde Janeiro de 2012, que a MJFF tem investido mais de 47 milhões de dólares em projetos de investigação tendo a α -sin como alvo terapêutico³⁶. Inclusivamente, em 2012, a MJFF apoiou em 1,5 milhões de dólares a empresa de biotecnologia AFFiRiS na primeira abordagem ao desenvolvimento de vacinação contra a DP, tendo como alvo esta proteína³⁷ e para o primeiro ensaio clínico em humanos a testar o AFFITOPE[®]PD01A, a MJFF financiou, aproximadamente, 3,5 milhões de dólares.

O diagnóstico definitivo da DP apenas é feito *post-mortem*, através da observação de agregados de α -sin. Como referido anteriormente, a falta de técnicas de imagiologia cerebral que permitam visualizar a distribuição da α -sin no cérebro, *in vivo*, limitam não só o diagnóstico, mas também a monitorização de eficácia e os custos envolvidos no processo dos ensaios clínicos. Nesse sentido, a MJFF está a liderar um consórcio de investigação no valor de 1,5 milhões de dólares para desenvolver uma técnica de imagem cerebral³⁷.

CONCLUSÃO

De uma forma geral, as imunoterapias aplicadas à DP baseiam-se em duas estratégias: a imunização ativa e passiva, tendo como alvo, direto ou indireto, a α -sin e a imunomodulação por indução de células Treg para modular a resposta neuroinflamatória.

Estas estratégias estão ainda na sua infância, uma vez que os mecanismos celulares e moleculares envolvidos na imunomodulação não são completamente conhecidos. Urge, pelas razões acima mencionadas, investigar os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na DP, nomeadamente, a interligação da α -sin com o processo inflamatório verificado na DP.

Os vários estudos desenvolvidos até ao momento suportam a utilização de estratégias imunoterapêuticas no controlo da resposta imune, neuroinflamação e eliminação de agregados de α -sin característicos desta doença. Inúmeras investigações sinalizam a α -sin como um alvo promissor para suspender ou atenuar a progressão da DP, tendo como base o mecanismo de propagação dos agregados desta proteína "semelhante ao prião", envolvido na progressão da doença, no agravamento dos sintomas e na disseminação da patologia de Lewy, ao longo do tempo.

Apesar das limitações, os resultados obtidos com os ensaios pré-clínicos e clínicos demonstram que os anticorpos gerados por aplicação de ambos os tipos de imunização reduzem, de forma segura e dependente da dose, a acumulação e agregação de α -sin, ao facilitar o processo de endocitose da α -sin extracelular pela microglia e sua posterior degradação ao nível lisossomal, protegendo, assim, contra a neurodegenerescência.

Adicionalmente, os resultados promissores obtidos com as estratégias imunoterapêuticas sustentam e apoiam a hipótese de que a modulação do sistema imunológico apresenta benefício terapêutico para os doentes com DP, isoladamente ou em combinação com outras estratégias farmacológicas, sendo expectável avanços científicos e clínicos na próxima década com impacto para os doentes com DP.

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Gonçalves



ABREVIATURAS E SIGNIFICADOS

AINE	Anti-inflamatório não esteróide
BZD	Benzodiazepinas
CE	Contraceção de Emergência
DCI	Denominação Comum Internacional
DGS	Direção Geral da Saúde
FG	Farmácia Gonçalves
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED, I.P.	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
PVF	Preço de venda à farmácia
PVP	Preço de venda ao público
RAM	Reação Adversa Medicamentosa
SNS	Sistema Nacional de Saúde
SWOT	Pontos fortes, Pontos fracos, Oportunidades e Ameaças (do inglês <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>)

INTRODUÇÃO

O estágio curricular assume grande importância na conclusão dos estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), ao permitir a aplicação e consolidação dos conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do curso e promover o desenvolvimento de novas competências e a aquisição de novos conhecimentos, perante o contacto com a prática profissional do farmacêutico.

O farmacêutico comunitário é a face mais visível da atividade farmacêutica, uma vez que estabelece um contacto mais próximo com o público, tendo um papel fulcral na promoção do uso racional do medicamento, da adesão à terapêutica e da saúde e bem-estar da população.

O meu estágio curricular em farmácia comunitária foi realizado na Farmácia Gonçalves (FG), em Oliveira do Hospital, no período de 8 de janeiro de 2018 a 3 de maio de 2018, num total de 648 horas, sob a orientação da diretora técnica Dr.^a Cristina Marta de Freitas Borges Gonçalves, com o apoio de toda a equipa.

No verão de 2017, realizei nesta mesma farmácia um estágio de verão, e, por isso, o meu estágio curricular não foi uma primeira experiência de contacto com a realidade de farmácia comunitária, mas a continuidade.

O presente relatório descreve as tarefas com que tive oportunidade de contactar no âmbito do estágio curricular em farmácia comunitária, seguindo o modelo de análise SWOT, que o sistematiza e resume em pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças.

ANÁLISE SWOT

Este relatório segue a estrutura de uma análise SWOT, na qual é feita uma avaliação crítica do estágio, do seu impacto na minha formação e do meu desempenho, tendo em conta as atividades desenvolvidas no decorrer do estágio.

Esta análise divide-se em análise interna, incidindo nos **pontos fortes (S, Strengths)** e **pontos fracos (W, Weaknesses)** do estágio, e em análise externa que inclui as **oportunidades (O, Opportunities)** conferidas pelo estágio, que contribuiriam para o meu enriquecimento pessoal e profissional, e as **ameaças (T, Threats)** que comprometeram o meu desempenho e/ou que considero obstáculos à realidade das farmácias comunitárias.

A figura abaixo representa um esquema da análise SWOT relativa ao meu estágio em farmácia comunitária (figura 5).

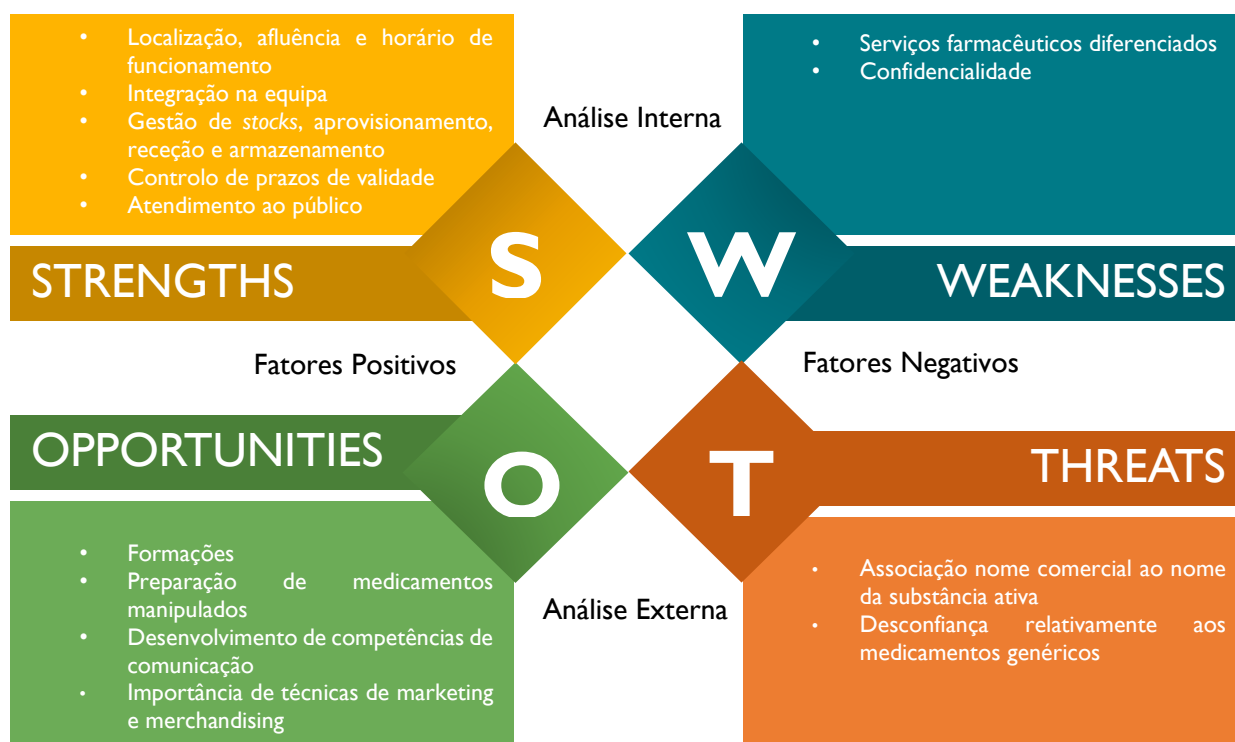


Figura 5 - Esquema da análise SWOT relativa ao estágio em farmácia comunitária

I. PONTOS FORTES (“Strength”)

I.1. Localização, afluência e horário de funcionamento

A FG situa-se no centro de Oliveira do Hospital, distrito de Coimbra, numa das principais avenidas da cidade. É a farmácia do concelho mais próxima do centro de saúde, hospital e escolas. Esta localização privilegiada permite ter grande afluência diária e interagir com uma grande heterogeneidade de utentes, no que diz respeito a diferentes faixas etárias, nível socioeconómico e nacionalidade, o que exige da farmácia a capacidade de responder a diferentes necessidades. Este aspeto permitiu-me contactar com situações e personalidades muito diversificadas apelando à capacidade de adaptação de linguagem no atendimento personalizado.

Esta afluência é variável ao longo do dia, apresentando picos de maior afluxo de manhã e ao fim do dia, sendo que durante o período da manhã é prestado, essencialmente, serviço aos utentes mais idosos. Nestes momentos de maior agitação apercebi-me da necessidade de saber gerir o tempo de atendimento, que não pode ser excessivamente demorado, mas sem comprometer a qualidade do serviço de aconselhamento prestado.

A farmácia funciona semanalmente, de segunda a sexta, das 9h às 20h, e sábado, das 9h às 13h. Para além disso, a FG cumpre serviço permanente, que é organizado por rotatividade com as restantes duas farmácias da cidade.

1.2. Integração na equipa

A equipa da FG é constituída por nove elementos, a diretora técnica (Dr.^ª Cristina Gonçalves), três farmacêuticos, três técnicos de farmácia e dois técnicos auxiliares de farmácia.

No ano 2017, realizei estágio de verão nesta farmácia, onde fui muito bem acolhida por toda a equipa, tendo a Dr.^ª Conceição e a Dr.^ª Cristina demonstrado disponibilidade para a realização do estágio curricular. Esta oportunidade permitiu dar continuidade à experiência de estágio nesta área e nesta farmácia, o que facilitou a minha integração ao iniciar o estágio curricular, pois a equipa, o funcionamento e a organização da farmácia já me eram familiares. Também por esse motivo, me foram confiadas, desde início, tarefas de responsabilidade que executei com alguma autonomia, sempre com a certeza do apoio de toda a equipa no esclarecimento de qualquer dúvida.

1.3. Gestão de stocks, aprovisionamento, receção e armazenamento

Para garantir uma resposta imediata às necessidades dos utentes e evitar rutura de *stock* é necessário que a farmácia faça uma boa gestão de stocks, tendo em consideração aspetos, como, o tipo de clientes, a rotação dos produtos, os hábitos de prescrição médica, o espaço de armazenamento e de exposição, a época do ano, a publicidade nos media, vantagens comerciais, entre outros.

O programa SIFARMA 2000[®] é uma ferramenta muito útil nesta gestão, no qual é possível, através da ficha do produto, verificar *stocks* e as entradas e saídas dos produtos, e com base nesta análise estabelecer um *stock* mínimo e máximo, que pode ser alterado em função das vendas e que permite ter sempre presente a quantidade necessária de cada produto.

A reposição do *stock* é feita por encomendas diárias a armazenistas/cooperativas, uma vez que são mais rápidos nas entregas e permitem adquirir produtos em menor quantidade, suprimindo as necessidades diárias. Para além destas encomendas, a aquisição dos produtos também pode ser feita por compra direta aos laboratórios, como acontece com os medicamentos genéricos, cujo pedido é feito trimestralmente. Este tipo de encomenda permite negociar melhores condições de compra (bonificações, amostras, promoções,...), contudo não pode ser usado para repor o *stock* diário dada a demora nas entregas.

Durante o estágio, procedi à realização de um conjunto de atividades relativas à gestão de *stocks*, aprovisionamento e armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde, incluindo receção de encomendas, devolução de produtos aos fornecedores, regularização de devoluções e transferências de produtos para a parafarmácia GonçalvesPharma, pertencente à FG.

No processo de receção de encomendas o produto é registado por leitura ótica, devendo-se confirmar aspetos como, a quantidade recebida, o prazo de validade, o estado da embalagem, preço impresso na cartonagem, e quando necessário, proceder à correção do PVF e condições de compra (por exemplo descontos).

Após a receção, procede-se ao armazenamento dos produtos recebidos, tendo em atenção a regra “*First Expired, First Out*”. Na farmácia Gonçalves, os medicamentos estão arrumados em locais específicos e organizados de acordo com a forma farmacêutica e por ordem alfabética. No caso de existirem grandes quantidades de determinada referência, estes são arrumados no armazém para posterior reposição, de acordo com a necessidade e vendas. Uma boa organização a este nível permite otimizar o tempo de procura dos medicamentos e produtos e, conseqüentemente, o tempo de atendimento, permitindo dar uma resposta mais eficiente às necessidades dos utentes.

A tarefa de receção de encomendas, assim como a de reposição de *stocks* e organização dos lineares, foram cruciais para me familiarizar com os produtos existentes na farmácia e as suas indicações terapêuticas e estabelecer uma melhor correlação entre os nomes comerciais e o princípio ativo.

Quanto ao processo de devolução, algumas das razões que podem justificar uma devolução são: o prazo de validade curto, os produtos virem danificados, erros no pedido ou circulares que determinam a retirada do produto do mercado. Neste processo, a farmácia emite uma nota de devolução na qual deve constar a identificação da farmácia, do fornecedor, do produto, a quantidade, o motivo da devolução e o número da fatura, que é enviada em duplicado com o produto em causa para o fornecedor. Caso o fornecedor aceite a devolução, envia à farmácia uma nota de crédito, que é descontado no próximo pagamento ou produto em troca, procedendo-se depois à regularização da devolução. Caso o fornecedor não aceite a devolução, este volta a enviar o produto para a farmácia e é contabilizado como perdas.

1.4. Controlo de prazos de validade

Para garantir a segurança e qualidade dos produtos, é necessário um controlo dos prazos de validade. Este controlo começa na receção das encomendas, em que se verificam e

introduzem-se no sistema informático a validade dos produtos. Também, de modo a que haja um escoamento correto dos produtos em termos de validades, deve-se aplicar o princípio “*First Expired - First Out*”, o que implica que aquando da reposição sejam colocados mais à frente os de validade mais curta para que sejam os primeiros a serem vendidos.

Mensalmente, é feito o controlo dos prazos de validade dos produtos que expiram no prazo de 3 meses, sendo que para o efeito, o SIFARMA 2000[®] permite emitir uma listagem desses produtos, a partir da qual se deve conferir fisicamente se as validades dos produtos em *stock* expiram dentro desse período, e caso se confirme, estes devem ser retirados para posterior devolução aos fornecedores e correção do *stock*.

1.5. Atendimento ao público

A FG tem uma ampla área de atendimento, com bastante espaço dedicado a expositores de produtos de puericultura, dermocosmética, dietética, ortopedia e veterinária, dispondo de cinco balcões de atendimento ao público e um gabinete de atendimento. O atendimento ao público engloba atividades que vão desde a dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e de outros produtos de saúde, bem como o aconselhamento e prestação de outros serviços farmacêuticos.

O ato de dispensa e atendimento ao público é das tarefas mais importantes do trabalho em farmácia comunitária e de grande responsabilidade, sendo que um dos princípios pelos quais a FG se rege é priorizar o atendimento. No meu estágio foi-me dada a oportunidade de o poder praticar bastante e desde cedo.

1.5.1. Dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde

Relativamente à dispensa de MSRM, pude compreender as principais diferenças na dispensa com prescrição eletrónica e prescrição manual. Atualmente, a maioria das prescrições são eletrónicas, à qual é possível aceder através do cartão de cidadão e dos códigos que constam da guia de tratamento. Contrariamente às receitas manuais, que exigem muito mais atenção do farmacêutico na interpretação da receita e confirmação da sua validade, de modo a garantir que são cedidos corretamente os medicamentos prescritos, as receitas eletrónicas têm como vantagem evitar erros na dispensa, uma vez que são de mais fácil leitura e o sistema informático obriga a conferir que os produtos prescritos correspondem aos dispensados, antes de prosseguir para o ato de pagamento.

Contudo, constatei que as receitas eletrónicas criam algumas dúvidas nos utentes, no que diz respeito ao número de embalagens que estão por dispensar e às diferentes validades das linhas de prescrição na mesma guia de tratamento. Nestes casos, é hábito corrente nesta farmácia atualizar as quantidades na guia de tratamento à medida que vão sendo dispensadas.

É, também, importante, no ato de dispensa de MSRM, questionar o utente quanto à sua intenção de compra, entre medicamento de marca ou genérico, salvaguardando as exceções à prescrição por DCI³⁸.

Nos casos de prescrição de medicação habitual, há a preocupação em ceder a medicação do mesmo laboratório, para não criar confusão ou duplicação da terapêutica, que pode acontecer, principalmente, nos utentes mais idosos. Em alguns casos, para facilitar o processo de atendimento alguns utentes trazem consigo recortes das embalagens da medicação habitual. No entanto, nas situações em que o utente não sabe qual os laboratórios da medicação habitual, é necessário recorrer à ficha do utente e analisar os registos das dispensas anteriores. Isto demonstra a importância da existência de ficha do utente nas farmácias, segundo o Regulamento Geral sobre Proteção de Dados (RGPD).

Também no ato de dispensa com prescrição, pude conhecer os diferentes grupos de comparticipação do Serviço Nacional de Saúde (SNS) existentes, segundo o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, assim como de outras entidades.

Durante o estágio, fui confrontada, com frequência, com pedidos de MSRM, sem receita médica para o efeito, sobretudo benzodiazepinas e antibióticos. Nestas situações, explicava ao utente que não lhe podia ceder essa medicação, pelo facto de se tratar de medicação sujeita a receita médica, questionava para que finalidade pretendia aquele medicamento e aconselhava, sempre que possível, MNSRM ou outros produtos de saúde, como alternativa para satisfazer a necessidade do utente. Estas situações permitiram distinguir melhor os MSRM dos MNSRM.

Apesar de, segundo as estatísticas, o consumo de antibióticos em Portugal estar abaixo da média europeia desde 2012,³⁹ constatei um elevado número de prescrições de antibióticos, que superou as vendas desta farmácia em relação ao mesmo período no ano anterior. Esta situação é alarmante, dado o impacto que resistência microbiana poderá vir a ter na saúde pública a longo prazo. Segundo estudos, “admite-se que em 2050, se não mudar a política de uso de antibióticos, cerca de 10 milhões de doentes morrerão com infeções multirresistentes aos antibióticos”³⁹.

Quanto à dispensa de MNSRM e outros produtos de saúde, estes são utilizados, maioritariamente, no tratamento de situações clínicas menos graves e permitem que o

farmacêutico se diferencie pelo seu aconselhamento. Inicialmente, o aconselhamento deste tipo de produtos não foi fácil, dado o leque de opções existente na farmácia, para o qual necessitava de apoio. Contudo, ao longo do tempo de estágio, comecei a ganhar autonomia no aconselhamento. Estas atividades permitiram consolidar e aplicar os conhecimentos adquiridos em várias unidades curriculares do MICEF, como Farmacologia, Farmacoterapia, Farmácia Clínica e Intervenção Farmacêutica em Auto-Cuidados de Saúde, tendo apelado ao meu sentido crítico.

Assim, durante o ato de dispensa é importante salientar a responsabilidade do farmacêutico em proporcionar um aconselhamento adequado, prestando todas as informações relativas aos medicamentos dispensados, como a indicação terapêutica e posologia, tendo em vista o uso racional do medicamento e promovendo uma boa adesão à terapêutica.

1.5.2. Dispensa de Estupefacientes e Psicotrópicos

A dispensa de medicamentos contendo substâncias estupefacientes ou psicotrópicas, dado o seu risco de dependência, sobredosagem (margem terapêutica estreita) e associação a atos ilícitos, carecem de maior necessidade de controlo. Neste sentido, aquando da dispensa, para além de ser obrigatório a apresentação de receita médica, é necessário identificar o médico prescriptor, o doente e o adquirente. Para além disso, segundo a circular nº 0132-2018, devem ser enviadas para o INFARMED, mensalmente (até ao dia 8 do mês seguinte), as cópias das receitas manuais ou eletrónicas materializadas e a listagem do registo de saídas, e anualmente, o mapa do balanço, de forma a controlar o extravio deste tipo de produtos. Estes documentos devem ficar arquivados na farmácia durante 3 anos. Para além destes procedimentos na FG é feito, autonomamente, o controlo interno das entradas e das saídas, trimestralmente.

Durante o estágio, impressionou-me a quantidade de prescrições destinadas a crianças com indicação de tratamento de perturbação de hiperatividade com défice de atenção (PHDA). Dados do relatório da Direcção-Geral da Saúde (DGS) “Portugal - Saúde Mental em números 2015” mostram que as crianças portuguesas até aos 14 anos consomem mais de cinco milhões de doses por ano de metilfenidato⁴⁰.

1.5.3. Prestação de outros serviços farmacêuticos

Para além do ato de dispensa, a FG proporciona aos seus utentes outros serviços farmacêuticos, nomeadamente, a medição de parâmetros bioquímicos (como a glicémia,

colesterol total, triglicéridos, pressão arterial, peso corporal, altura e IMC) e a realização de testes de gravidez.

Os valores obtidos nas medições dos parâmetros bioquímicos são registados num cartão, entregue aos utentes para registo continuado dos valores determinados, o que permite acompanhar a evolução dos parâmetros e, eventualmente, monitorizar a terapêutica.

Estes serviços, para além de terem a vantagem de fomentar uma relação de maior proximidade e confiança entre o utente e o farmacêutico, pelo facto de serem prestados num ambiente mais reservado, permitem que o farmacêutico, através da monitorização dos valores dos seus utentes, promova a adesão à terapêutica e alerte para a importância de estilos de vida saudáveis e medidas não farmacológicas. Durante o estágio, pude, por várias vezes, prestar estes serviços.

A FG disponibiliza, ainda, consultas de nutrição, uma vez por semana, por uma profissional externa à farmácia. A aposta em consultas de nutrição oferece aos utentes uma resposta mais especializada nesta área e permite um aumento no fluxo de vendas de produtos dietéticos, podendo ser também uma estratégia para atrair novos clientes.

2. PONTOS FRACOS (“Weaknesses”)

2.1. Serviços farmacêuticos diferenciados

Atualmente, mais do que dispensar medicamentos, há a necessidade de a farmácia comunitária se diferenciar e inovar, através da prestação de outros serviços farmacêuticos, que vão ao encontro do papel do farmacêutico como “agente de saúde pública”, promovendo a saúde e bem-estar.

Alguns exemplos de serviços farmacêuticos que considero que poderiam ser uma mais-valia para a farmácia e para os seus utentes são a administração de injetáveis, preparação individualizada de medicação, acompanhamento farmacoterapêutico e revisão da terapêutica. Relativamente a estes dois últimos penso que seria interessante desenvolver estes serviços não só na farmácia, mas também em parceria com as instituições de terceira idade com as quais a FG já colabora na cedência e gestão da medicação, na qual também participei. Para tal, poder-se-ia utilizar a funcionalidade de acompanhamento farmacoterapêutico do programa SIFARMA 2000[®]. Nesta é possível associar à ficha do utente, o registo dos valores dos parâmetros bioquímicos e a medicação que o utente toma, permitindo um atendimento diferenciado e eventualmente despistar eventuais problemas relacionados com a terapêutica (como, reações adversas medicamentosas (RAM’s), interações medicamentosas, casos de

duplicação de terapêutica, erros posológicos, medicação desnecessária), esclarecer dúvidas em relação à medicação, alertar para possíveis efeitos secundários, promover a adesão à terapêutica e sugerir medidas não farmacológicas.

Considero que seria uma boa iniciativa a organização de campanhas e programas de promoção da saúde, desde rastreios (por exemplo, cardiovasculares), caminhadas, ações de sensibilização junto dos mais jovens, sessões temáticas (por exemplo, sobre puericultura ou dermocosmética), entre outros. Acredito que este tipo de serviços possam ser vantajosos, pois acrescentam valor e competência à atividade farmacêutica e podem ajudar a promover produtos e a atrair e fidelizar os utentes.

2.2. Confidencialidade

Um dos aspetos que aponto como ponto fraco neste estágio é a questão da confidencialidade e sigilo profissional que fica comprometida dada a proximidade entre balcões de atendimento, que não evita que terceiros se apercebam das informações prestadas pelo utente ao farmacêutico. Algumas situações em que notei maior constrangimento da parte dos utentes por alguma falta de privacidade foram os atendimentos de pedidos de teste de gravidez ou contraceção de emergência (CE), principalmente por adolescentes.

3. OPORTUNIDADES (“Opportunities”)

3.1. Preparação de medicamentos manipulados

O decreto-lei nº95/2004, de 22 de Abril, define medicamento manipulado como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”⁴¹.

A preparação e prescrição de medicamentos manipulados é uma prática que se tem tornado menos frequente, devido aos avanços da indústria farmacêutica. Ainda assim, durante o estágio, participei na preparação de algumas fórmulas magistrais, designadamente: solução alcoólica de ácido bórico à saturação e suspensão oral de trimetoprim a 1% (m/V), para os quais procedi ao preenchimento da ficha de preparação, rótulo (onde constam dados como, o nome do doente, a preparação, a quantidade, a data de preparação e o prazo de validade) e cálculo do PVP, de acordo com a legislação que consta da Portaria 769/2004, de 1 de Julho⁴². Estas atividades permitiram-me pôr em prática conhecimentos adquiridos na unidade curricular de Farmácia Galénica.

Surgiram, ainda, várias oportunidades de realizar preparações extemporâneas de medicamentos, principalmente de antibióticos. Aquando da sua cedência devem ser prestadas algumas recomendações, nomeadamente, o prazo de validade após reconstituição, agitar bem antes de usar para ressuspender o pó e, em alguns casos, a necessidade de conservar no frigorífico.

3.2. Formações

As formações sobre produtos, principalmente, quando se tratam de produtos novos na farmácia ou no mercado, são uma mais-valia para conhecer melhor o produto e as situações em que deve ser aplicado, proporcionando um melhor aconselhamento e atualização dos conhecimentos da equipa.

Tive a oportunidade de assistir a algumas destas formações, ministradas por delegados de informação médica, nomeadamente a cerca do produto *MentalAction*, *Diclodent*, gamas de produtos *Aveeno* e produtos da gama *SlowAge* da *Vichy*, que enriqueceram o meu conhecimento acerca dos produtos existentes na farmácia.

3.3. Desenvolvimento de competências de comunicação

Durante o ato de dispensa, o farmacêutico deve procurar satisfazer da melhor maneira as necessidades dos utentes e prestar um bom aconselhamento. Para isso são essenciais uma boa comunicação (verbal e não verbal), mostrar disponibilidade para escutar e criar empatia, e saber adaptar o discurso em função do tipo de utente e da situação em causa, tendo sempre em conta a ética e sigilo profissionais. Esta importância decorre do facto de uma falha de comunicação poder comprometer a adesão à terapêutica e o uso racional do medicamento.

Durante os atendimentos procurei sempre transmitir a mensagem de forma clara, com cuidado especial nos utentes mais idosos e, no sentido de garantir o cumprimento da posologia, escrevia-a na embalagem, textualmente ou através de desenhos (nos casos dos utentes aliterados), assim como, em alguns casos, a indicação terapêutica.

A interação com um público bastante diversificado foi desafiante e enriquecedora, pois contribuiu para melhorar as minhas competências de comunicação e relacionamento interpessoal.

3.4. Importância de técnicas de marketing e merchandising

Ao longo de estágio fui realizando atividades no âmbito da reorganização e gestão de lineares, nomeadamente de puericultura e cosmética, e elaboração de cartazes promocionais. Estas atividades foram interessantes dado que pude aplicar os conhecimentos das unidades curriculares de Organização e Gestão Farmacêutica e de Comunicação e Marketing, no que diz respeito à exposição e organização dos produtos, com o objetivo de tornar os produtos e/ou promoções mais visíveis, apelando ao consumo. Para além disso, a organização dos lineares, principalmente de cosmética, permitiu-me conhecer melhor os produtos existentes na farmácia e distingui-los quanto às situações em que devem ser usados, dando-me conhecimentos para um melhor aconselhamento deste tipo de produtos.

O mundo virtual tem atualmente um grande impacto na promoção de empresas, negócios, eventos, etc. Da mesma forma, as farmácias podem aproveitar esta ferramenta de fácil acesso para divulgar a sua atividade, promover o uso responsável do medicamento e atrair clientes de faixa etária mais jovem. Para isso, estive envolvida na criação de uma página de facebook para a farmácia, na qual se iam divulgando novidades e promoções.

4. AMEAÇAS (“Threats”)

4.1. Associação nome comercial ao nome da substância ativa

Uma vez que no contexto de ensino não são muitas vezes utilizados os nomes comerciais mas sim o nome da substância ativa, principalmente no início do estágio, senti dificuldade na associação do nome comercial à DCI.

Em algumas disciplinas do plano curricular já se tem notado a tentativa de ajustar o ensino a esta situação, que com a prática profissional se vai atenuando. Também, as tarefas de reposição de *stocks* e receção de encomendas ajudou a ultrapassar esta dificuldade.

4.2. Desconfiança relativamente aos medicamentos genéricos

Apesar de já existirem medicamentos genéricos há alguns anos, é muito usual, os utentes questionarem qual a diferença entre o medicamento genérico e o de marca, e nota-se uma certa incerteza e insegurança na opção por genérico por ser mais barato, dado ter maior participação do Estado. Perante este desconhecimento, esclarecia que são medicamentos bioequivalentes, com a mesma substância ativa e portanto, com a mesma eficácia terapêutica, tendo, por vezes que recorrer à explicação de como estes entram no

mercado para justificar o porquê de serem mais baratos. Contudo, apesar da dúvida, na maioria das vezes, a opção recai pela compra de medicamento genérico.

Outro aspeto que gera alguma desconfiança é o preço dos medicamentos que vem indicado na guia de tratamento das receitas eletrónicas, que por vezes não corresponde ao PVP do produto.

5. CASOS PRÁTICOS

Em seguida apresento alguns dos casos práticos e situações clínicas com que contactei no âmbito do atendimento ao público, que considero terem sido relevantes no decorrer do meu estágio e nos quais pude aplicar muitos dos conhecimentos adquiridos nas unidades curriculares de Intervenção Farmacêutica e Fitoterapia e, na disciplina opcional, de Avaliação Farmacoterapêutica e de Cuidados Primários de Saúde.

5.1. Aconselhamento e intervenção na descontinuação da terapêutica com benzodiazepinas

Nos últimos anos, tem-se assistido a um aumento do consumo de benzodiazepinas (BZD). Tendo em conta os efeitos secundários associados ao uso prolongado destes medicamentos, é cada vez mais necessário consciencializar o utente para os seus riscos, nomeadamente a dependência, e divulgar alternativas mais seguras.

Num dos atendimentos, uma senhora com prescrição de lorazepam 2,5mg, procura uma alternativa terapêutica a esta medicação, que fosse mais fraca e não causasse dependência. No sentido de obter mais informação, questionei a senhora quanto à duração deste tratamento e às razões que motivaram a sua prescrição, ao que a resposta foi que já fazia esta terapêutica há cerca de 1 ano para a ajudar a dormir, pois trabalha por turnos e tem frequentemente os ciclos de sono descontrolados.

Neste sentido, apresentei à senhora algumas alternativas naturais que existem na farmácia, com ação calmante e ansiolítica, entre os quais o produto Aquilea Sono®. Este é formulado em bicamada, que permite que os ingredientes sejam libertados a diferentes velocidades e, portanto, em diferentes fases do sono. A primeira camada contém melatonina e é de libertação rápida, enquanto a segunda camada contém extratos de valeriana, passiflora e papoila da califórnia (plantas com ação ansiolítica) e é de libertação prolongada, contribuindo para estabilização do sono ao longo da noite⁴³.

Alertei para o facto de não interromper abruptamente a BZD, pelo que sugeri que inicia-se a toma de Aquilea Sono® em dias alternados com a toma da BZD, para ir diminuindo gradualmente a habituação.

5.2. Caso de candidíase oral

Senhor dirige-se à farmácia para pedir opinião e aconselhamento sobre o aspeto da região oral do seu filho de 2 anos, pois tem-lhe condicionado a alimentação. Procedi à observação a mucosa oral da criança e questionei quanto a medicação que tenha feito ultimamente, nomeadamente antibióticos ou corticoides, uma vez que devido ao seu efeito desestabilizador da flora saprófita e imunossupressor podem despoletar infeções fúngicas orais (candidíase), e se a criança apresentava febre. Deste pequeno questionário soube que a criança não apresentava febre, mas que se encontrava a fazer antibiótico, quase no fim do tratamento. Dado o exposto e a aparência das erupções, calculei que se trata-se de uma candidíase oral (conhecido também como, sapinhos), para a qual indiquei como tratamento Mycostatin® (nistatina). Como se trata de uma criança aconselhei a toma de 2 mL aplicando nas zonas afetadas, 4 vezes ao dia, após as refeições⁴⁴.

5.3. Importância da intervenção farmacêutica e da comunicação em saúde

Aquando da dispensa de um medicamento de associação de ácido alendrónico com colecalciferol, questionei se já era medicação habitual e se já sabia como tomar, ao que a senhora me responde que toma esta medicação há 2 meses, adiantando que tomava 1 comprimido todas as quartas feiras, ao pequeno-almoço. Ao aperceber-me que poderia haver algum erro na terapêutica, expliquei que o modo correto de tomar esta medicação é em jejum, com bastante água, e que se deve manter de pé, pelo menos, 30 minutos até à ingestão do pequeno-almoço, devido ao risco de desenvolver úlcera gastro esofágica. Com este caso pude constatar a importância do papel do farmacêutico e a necessidade de prestarmos todas as informações necessárias e questionarmos o utente, de modo a prestarmos um melhor serviço e podermos corrigir e educar para a toma correta da medicação.

5.4. Caso de infeção urinária recorrente

Tal como referi anteriormente, é frequente, principalmente quando se tratam de infeções urinárias com alguma recorrência, as utentes dirigirem-se à farmácia solicitando antibiótico sem receita médica.

Num destes casos, uma jovem de cerca de 20 anos solicitou fosfomicina, o antibiótico que o médico lhe costuma prescrever habitualmente para o tratamento da infeção urinária. Expliquei à utente que não lhe podia ceder antibióticos sem receita médica, uma vez que é necessário fazer-se um diagnóstico para se adequar o antibiótico à infeção em causa.

Questionei, ainda acerca dos sintomas, ao que referiu sensação de peso na barriga, vontade frequente em urinar e ardor ao urinar. Assim, aconselhei Spasmurin[®], um suplemento com elevado teor em proantocianidinas derivadas do extrato seco de arando vermelho, que ajudam a diminuir a motilidade bacteriana e a inibir a sua aderência ao urotélio. Contudo, as proantocianidinas atuam apenas preventivamente, pois não demonstram eficácia na remoção das bactérias já instaladas, pelo que, para uma maior ação sinérgica, este suplemento inclui ainda extrato seco de uva ursina, cerejeira e barbas de milho. A uva ursina é rica em arbutina, glucósido que atua como pró-fármaco que, ao sofrer hidrólise alcalina a nível intestinal, origina o metabolito ativo hidroquinona, um composto com atividade antibacteriana. A cerejeira e barbas de milho pela sua ação diurética atuam também na profilaxia da infeção urinária.

Aconselhei, ainda, a ingestão de bastante água, não conter a necessidade de urinar e a ir ao médico em caso de pioria ou persistência dos sintomas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estágio curricular em farmácia comunitária foi uma experiência de grande valor e impacto na minha formação, tanto pessoal como profissional. Neste, pude não só consolidar e aplicar inúmeros conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do curso, como também adquirir novos conhecimentos e desenvolvi competências pessoais, ao nível da comunicação, espírito crítico, autonomia e confiança necessárias para o exercício futuro da profissão.

Ainda que convicta de que devemos primar por melhorar continuamente as nossas aptidões e atualizar conhecimentos, quer seja pela experiência da prática profissional ou outras formações complementares, na minha opinião, o plano curricular do MICF apresenta algumas lacunas, nomeadamente no que concerne a áreas como a homeopatia e gestão, uma vez que o farmacêutico, para além de “especialista do medicamento e agente de saúde pública”, desempenha no contexto de farmácia comunitária, muitas atividades que implicam bons conhecimentos de gestão. Também o aconselhamento na área de dermocosmética e de produtos veterinários foi outro dos aspetos nos quais senti dificuldade em responder de forma segura, algo que foi sendo colmatado com o conhecimento adquirido ao longo do estágio.

A convivência com a realidade de uma das principais saídas profissionais do farmacêutico, fez-me constatar a importância do farmacêutico na sociedade, que é, muitas vezes, desvalorizado.

Realço o atendimento ao público como uma das melhores experiências proporcionadas durante o estágio, pelo contacto e interação com os utentes, que enaltece a importância do nosso papel enquanto farmacêuticos e o torna estimulante pela diversidade de situações com que somos confrontados diariamente.

Destaco, ainda, o impacto que a integração e o apoio prestado pela equipa da farmácia tiveram para o meu melhor desempenho e a honra que tive em estagiar na farmácia Gonçalves.

Em suma, o estágio em farmácia comunitária superou largamente as minhas expectativas e tornou-se uma experiência muito enriquecedora, que despertou o gosto por farmácia comunitária.

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica



ABREVIATURAS E SIGNIFICADOS

AG	Apoio ao Galénico
API	Ingrediente Ativo Farmacêutico (do inglês, <i>Active Pharmaceutical Ingredient</i>)
CEO	Diretor executivo (do inglês, <i>Chief Executive Officer</i>)
CQ	Controlo de Qualidade
DA	Desenvolvimento Analítico
DAG	Desenvolvimento Analítico e Galénico
DG	Desenvolvimento Galénico
GMP	Boas Práticas de Fabrico
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
I&D	Investigação e Desenvolvimento
IDI	Investigação, Desenvolvimento e Inovação
IPC	Controlo em processo (do inglês, <i>In Process Control</i>)
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
SIG	Sistema de Gestão Integrado
SOP	Procedimento Operativo Normalizado (do inglês, <i>Standard Operating Procedure</i>)
SWOT	Pontos fortes, Pontos fracos, Oportunidades e Ameaças (do inglês, <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>)
UPLC	Cromatografia Líquida de Ultra Performance

INTRODUÇÃO

Serve o presente relatório para descrever e analisar, de forma crítica, as atividades realizadas no âmbito do estágio curricular em Indústria Farmacêutica, na empresa Bluepharma, Indústria Farmacêutica, S.A., sediada em São Martinho – Cimo de Fala, Coimbra, integrado no plano curricular do curso Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Este estágio decorreu de 7 de Maio de 2018 a 27 de Julho de 2018, sob a orientação do Dr. Marcos Taveira Monteiro.

A Bluepharma iniciou a sua atividade em 2001, na sequência da aquisição das instalações da multinacional alemã Bayer⁴⁵, tendo como missão “a investigação e desenvolvimento de medicamentos de elevado valor acrescentado e a contínua aposta na qualidade e inovação dos seus processos de fabrico e comercialização”⁴⁶. Assim, esta indústria farmacêutica dedica-se à investigação, desenvolvimento e registo de medicamentos; ao fabrico de medicamentos próprios e para terceiros⁴⁷; e ainda à comercialização de medicamentos genéricos, em formas farmacêuticas sólidas orais (comprimidos e cápsulas)⁴⁸, englobando assim toda a cadeia de valor do medicamento, desde I&D ao mercado⁴⁹.

O meu estágio foi realizado no Departamento de Desenvolvimento Analítico e Galénico (DAG), ao qual compete as atividades de desenvolvimento e validação de métodos analíticos e desenvolvimento de novas formulações. Dentro deste departamento, fui inserida na unidade de Apoio ao Galénico (AG), que se apresenta como o elo de ligação entre o desenvolvimento analítico (DA) e o desenvolvimento galénico (DG). Esta unidade promove a caracterização dos protótipos desenvolvidos pelo DG de acordo com as metodologias analíticas desenvolvidas e validadas pelo DA.

ANÁLISE SWOT

Este relatório segue a estrutura de uma análise SWOT (sigla para *Strengths*, *Weaknesses*, *Opportunities* e *Threats*) que consiste numa avaliação crítica do estágio, incidindo, nos aspetos que considero que influenciaram positivamente o estágio (**pontos fortes** - *Strengths*), os que o afetaram negativamente (**pontos fracos** - *Weaknesses*), os que contribuíram para o meu enriquecimento pessoal e profissional (**oportunidades** - *Opportunities*) e os que poderão ter comprometido o meu desempenho (**ameaças** - *Threats*). Segue abaixo um esquema da análise SWOT relativa ao meu estágio em indústria farmacêutica (figura 6).

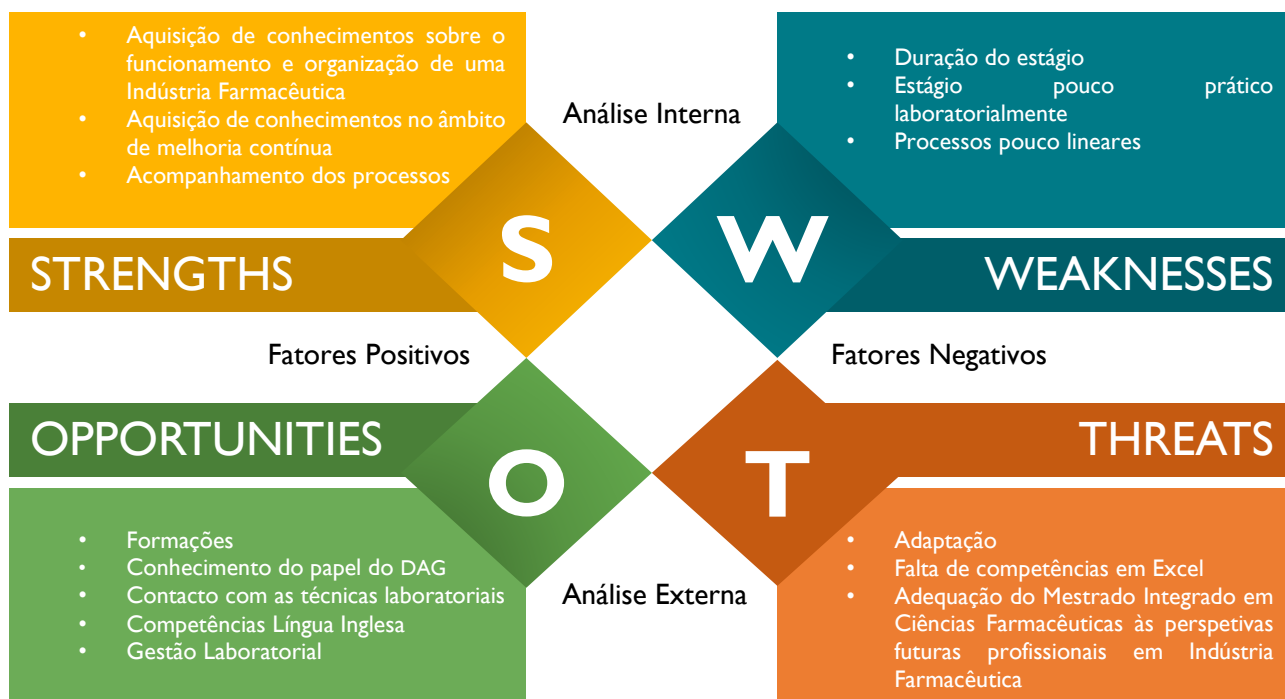


Figura 6- Esquema da análise SWOT relativa ao estágio em indústria farmacêutica

I. PONTOS FORTES (“Strengths”)

I.1. Aquisição de conhecimentos sobre o funcionamento e organização de uma Indústria Farmacêutica

Para cada novo colaborador é definido um plano de integração que tem como objetivo dar a conhecer as políticas de funcionamento e organização da empresa e garantir uma uniformização das práticas e métodos de trabalho.

Neste sentido, a primeira semana de estágio foi dedicada à leitura de alguns documentos internos e normas operativas normalizadas (SOP’s), com destaque para normas de segurança e atividades desenvolvidas no DAG.

Também no decorrer do estágio foram promovidas pela Bluepharma diversas sessões de formação interna de integração na empresa, abordando temas como: a evolução histórica da Bluepharma, a sua missão e estrutura; o sistema de gestão documental; o sistema de gestão integrado (SGI), que engloba GMP e qualidade, ambiente, segurança e saúde no trabalho e IDI (investigação, desenvolvimento e inovação); as políticas de utilização dos recursos informáticos; melhoria contínua; assuntos regulamentares e farmacovigilância.

Adicionalmente, o Dr. Paulo Barradas, diretor executivo (CEO) da Bluepharma, reuniu com os novos colaboradores e estagiários com o intuito de lhes dar as boas vindas, dar a conhecer a história da Bluepharma e transmitir a sua missão e valores. Foi, ainda, realizada

uma visita guiada às instalações da Bluepharma, desde o DAG, controlo de qualidade (CQ), fabricação, embalagem até ao armazém.

Todas estas ações de integração permitiram conhecer a importância, responsabilidades e atividades de cada setor na empresa e obter uma visão global do funcionamento e organização estrutural de uma indústria farmacêutica.

1.2. Aquisição de conhecimentos no âmbito de melhoria contínua

Na Bluepharma é notável a preocupação com a satisfação do cliente, servindo-o com qualidade e em tempo útil, sendo a eficácia e eficiência objetivos de toda a organização.

É neste contexto que surge o meu projeto de estágio, definido pelo orientador de estágio, que consistiu no desenvolvimento de um trabalho subordinado ao tema “*How to improve laboratory efficiency*” (Como melhorar a eficiência laboratorial). O principal objetivo deste trabalho foi acompanhar as atividades laboratoriais e, com base nas metodologias *Lean* e *Kaizen*, avaliar os processos laboratoriais e detetar ineficiências para que, reduzindo-as, ou, se possível, eliminando-as, se possam otimizar os processos.

Para este projeto foi selecionada como unidade piloto o grupo de Apoio ao Galénico do DAG, pois, para além de ser crucial a obtenção de resultados rápidos e confiáveis, é, dentro do DAG, o grupo com processos mais padronizados e passíveis de serem otimizados. O esquema seguinte representa as diferentes fases pelas quais se foi desenvolvendo o meu trabalho (figura 7).

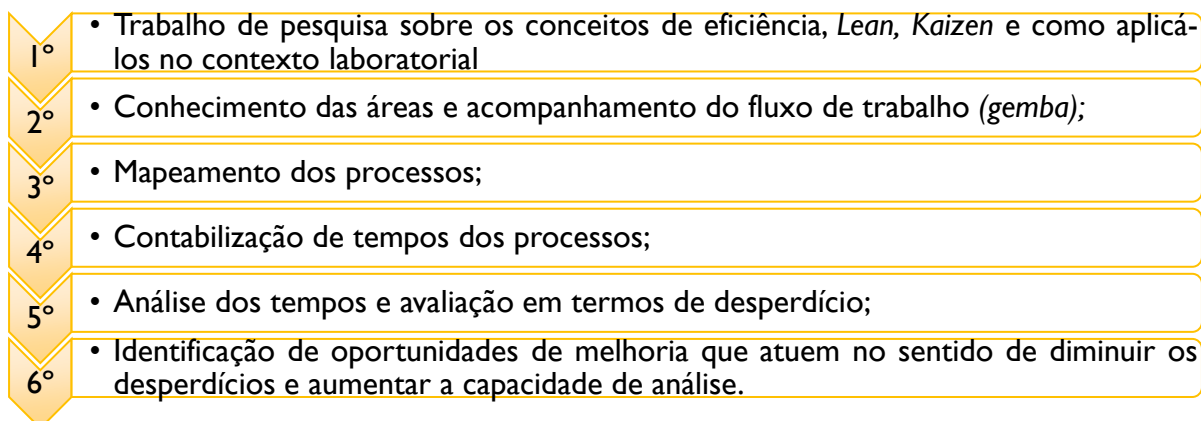


Figura 7 - Esquema das fases do projeto de estágio em indústria farmacêutica

O conceito de eficiência diz respeito à capacidade de executar determinada tarefa com o mínimo de recursos e tempo.

A palavra japonesa *Kaizen* significa mudar (*Kai*) para melhor (*zen*) e refere-se a um processo de melhoria contínuo e gradual, conseguida através de pequenos incrementos, sem necessidade de grandes investimentos⁵⁰. Esta filosofia surgiu no Japão, após a Segunda Guerra

Mundial, para reconstrução da atividade económica e industrial, sendo a indústria automóvel Toyota um dos exemplos mais conhecidos de gestão *Kaizen*⁵¹.

Lean baseia-se num conjunto de técnicas com vista a identificar o fluxo de valor e reduzir o desperdício, isto é, qualquer atividade que consome recursos, tempo e dinheiro, mas que não acrescenta valor ao produto⁵².

Após a fase inicial de pesquisa de conceitos, passei a acompanhar o fluxo de trabalho do AG, para conhecer as atividades desenvolvidas e, durante o qual, fui recolhendo informações para mapear os processos. Isto porque, para conseguir identificar os desperdícios e propor melhoria é necessário ter conhecimento do trabalho desenvolvido. Posteriormente ao mapeamento, comecei a contabilizar os tempos de execução das atividades e a identificar as ineficiências dos processos, para as quais apresentei algumas sugestões de melhoria.

O desenvolvimento deste trabalho possibilitou a aquisição de novos conhecimentos, dado ser um tema diferente e pouco abordado ao longo do curso, mas com grande impacto e aplicabilidade na gestão de qualquer tipo de trabalho e funções que possa vir a desenvolver futuramente.

1.3. Acompanhamento dos processos

O grupo de AG é constituído por 11 analistas, divididos em 3 grupos de atividade: analistas responsáveis pelos ensaios de dissolução, analistas cromatográficos e analistas de suporte laboratorial e documental.

O acompanhamento do fluxo de trabalho do AG (figura 3), desde a receção dos pedidos de análise e amostras, à análise (recorrendo a técnicas de dissolução e cromatografia) e revisão, ocupou grande parte do meu estágio. Inicialmente para entender os processos e poder mapeá-los, e, mais tarde, na contabilização dos tempos de processo.

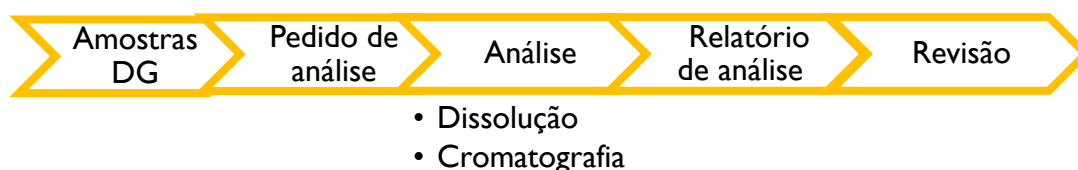


Figura 8 - Fluxo de trabalho do grupo de Apoio ao Galénico (AG)

Durante este processo de acompanhamento, os colaboradores deram-me a conhecer o espaço de trabalho (arquivo, câmaras climáticas, laboratório de dissoluções, área de contenção, laboratório I&D,...), explicaram o trabalho que estavam a executar, os processos e as técnicas laboratoriais (dissoluções e cromatografias por HPLC e UPLC), mostrando-se sempre disponíveis para esclarecer todas as dúvidas.

Apesar de durante o acompanhamento, principalmente na fase de contagem de tempo, eu ter tido algum receio de que os colaboradores interpretassem a minha tarefa como um controlo ao seu trabalho, senti que estes foram compreensivos e participativos, alertando para algumas ineficiências recorrentes.

Considero que o acompanhamento dos colaboradores nas suas atividades diárias se tornou enriquecedor, no sentido em que pude perceber quais as atividades desenvolvidas a nível do desenvolvimento, principalmente o enquadramento do AG na organização, e como estas se coadunam com o resto das atividades da indústria farmacêutica.

2. PONTOS FRACOS (“Weaknesses”)

2.1. Duração do estágio

Tendo em conta o objetivo que foi proposto para o meu estágio, considero que os 3 meses foram insuficientes, sendo que necessitaria de mais tempo para fazer uma abordagem mais completa no âmbito do trabalho de melhoria de eficiência laboratorial.

O período de estágio permitiu detetar as principais ineficiências, ao nível dos processos de dissolução e cromatografia, e apresentar algumas sugestões de melhoria, mas ficaram por definir as causas-raiz destas ineficiências, que permitirão, posteriormente, definir parâmetros críticos a monitorizar, definir e implementar estratégias de melhoria e, a longo prazo, avaliar os resultados da implementação de algumas sugestões de melhoria. Contudo, reconheço que este tipo de processos de melhoria contínua são morosos, trabalhosos e, normalmente, envolvem uma equipa de colaboradores exclusivamente destinada a estas atividades, sendo necessário despende algum tempo na procura, definição, planeamento e implementação de estratégias e, posteriormente, na análise do impacto da sua implementação, o que em 3 meses de estágio seria impossível.

Para além disso, penso que seria uma mais-valia experienciar outros sectores, de modo a obter uma visão mais abrangente do trabalho em diferentes áreas da indústria farmacêutica e enriquecer a formação, o que em 3 meses se torna inviável.

2.2. Estágio pouco prático laboratorialmente

De uma forma geral, considero que o estágio se tornou muito observacional e pouco prático laboratorialmente. Isto deveu-se, em parte, ao projeto de estágio que me foi proposto desenvolver, que exigia um acompanhamento não interventivo nos processos, para poder

contabilizar os tempos de execução das atividades. Para além disso, a impossibilidade de desenvolver práticas laboratoriais é condicionada pelo tempo de estágio.

2.3. Processos pouco lineares

O facto de os projetos em desenvolvimento serem pouco lineares, quando comparados com os processos das linhas de produção ou do CQ, dificultou a construção dos mapas de processo e, conseqüentemente, a implementação mais eficaz de estratégias de melhoria e de gestão de tempo.

3. OPORTUNIDADES (“Opportunities”)

3.1. Formações

A Bluepharma tem uma forte aposta na formação, quer inicial, quer contínua, dos seus colaboradores. Aos estagiários é igualmente dada a oportunidade de participar nestas formações, fomentando a aquisição de conhecimentos e desenvolvimento de competências.

Durante o estágio tive a possibilidade de assistir a outras sessões de formação, para além das incluídas no plano de integração, como a formação relativa às regras da indústria farmacêutica e procedimentos laboratoriais, na qual foram abordados aspetos relacionados com a segurança e organização laboratorial.

Para além disso, e tendo em conta o principal propósito do estágio, participei autonomamente no *workshop BlueLean*, um sistema de melhoria contínua assente em metodologias *Lean* e *6-sigma* aplicado à realidade da Bluepharma, que resulta de uma parceria entre a Bluepharma e o Kaizen Institute. Este *workshop* teve como objetivo transmitir o que é o *Lean-6-sigma*, mais especificamente, a ferramenta 5S, que é um conjunto de técnicas que valorizam e potenciam a manutenção de um ambiente de trabalho limpo e organizado.

3.2. Conhecimento do papel do DAG

A realização do meu estágio no departamento de DAG traduziu-se numa oportunidade de conhecer o papel deste sector na empresa, a sua organização e atividades.

O DAG subdivide-se em DA, ao qual compete o desenvolvimento e validação de métodos analíticos, o DG, que desenvolve as novas formulações, e o AG, que é responsável pela análise de diversos parâmetros (como, conteúdo em API, dureza, tempo de desagregação, produtos de degradação, homogeneidade de mistura e perfil de dissolução em diferentes meios de dissolução a diferentes pH's) com diferentes objetivos:

- Caracterização de lotes experimentais realizados no âmbito de novos projetos;
- Estudos de estabilidade (pré-estabilidades; fotoestabilidades, degradações forçadas; holding-time);
- Estudos de compatibilidade;
- Caracterização de protótipos realizados no âmbito da introdução de novas fontes de API;
- Caracterização de produtos de referência no âmbito dos novos projetos de desenvolvimento;
- Análises de suporte ao estudo de bioequivalência (dissoluções em vários pH's);
- Análises no âmbito de investigações galénicas.

Os resultados destas análises permitem orientar o DG no sentido de desenvolver a formulação final mais promissora.

A noção do enquadramento e da dinâmica do DAG na empresa foi conseguida não só pela minha presença diária neste departamento e pela partilha de experiências dos colaboradores, mas, principalmente, pela presença nas reuniões semanais, nas quais se divulga o plano de atividades semanal e os projetos em execução.

Para além disso, nos últimos dias de estágio tive a oportunidade de alargar a minha experiência de estágio no DAG ao acompanhar algumas das atividades realizadas no DG. Durante estes dias, pude observar o processo de granulação a seco de uma formulação em desenvolvimento, com colheita em diferentes pontos da pré-mistura e mistura final (*in process control* (IPC)), para posterior determinação de homogeneidade de mistura. Ainda no DG, observei e participei em granulações a húmido, de um produto em fase de pré-formulação, com posterior secagem em leito fluido.

3.3. Contacto com as técnicas laboratoriais

Apesar dos conceitos associados às técnicas laboratoriais com que tive oportunidade de contactar mais (dissoluções e HPLC), estarem muito presentes nos conteúdos programáticos do curso, em unidades curriculares como Tecnologia Farmacêutica, Métodos Instrumentais de Análise e Plantas Medicinais (principalmente a técnica de HPLC), este período de observação permitiu reavivar os conhecimentos adquiridos durante o curso e adquirir mais conhecimentos práticos sobre estas técnicas de análise, desde o modo de utilização, funcionamento dos equipamentos e aplicabilidade no desenvolvimento farmacêutico.

3.4. Competências em língua inglesa

No contexto de indústria farmacêutica lida-se, em rotina, com muita documentação redigida em inglês. De igual modo, a minha pesquisa e elaboração do trabalho de estágio foram desenvolvidas e redigidas em inglês, o que foi vantajoso, uma vez que me possibilitou um maior contacto com a língua inglesa e o aprimoramento das minhas competências.

3.5. Gestão laboratorial

Como consequência da globalização, tem-se assistido ao aumento da competitividade entre as empresas, incluindo no mercado da indústria farmacêutica. Existe por isso uma grande necessidade em criar vantagens competitivas, de modo a conseguir oferecer ao cliente produto com qualidade e a preços competitivos. Para isso é essencial desenvolver estratégias para melhorar a eficácia e produtividade da empresa, o que implica uma ótima gestão dos recursos disponíveis e de tempo.

A realização deste trabalho orientado para a eficiência laboratorial e gestão de tempo, fez-me constatar a necessidade e impacto no trabalho diário dos colaboradores da implementação de estratégias de melhoria contínua e a importância da existência de uma boa gestão laboratorial ao nível de recursos humanos, materiais e de tempo, não só de quem chefia como também dos analistas. Esta gestão é crucial para que se possa fazer um bom planeamento das atividades diárias e semanais, evitando acumulação e duplicação de trabalho, e a necessidade de fazer horas extra para cumprir as tarefas estipuladas.

4. AMEAÇAS (“Threats”)

4.1. Adaptação

Nas primeiras semanas, a adaptação à realidade de indústria farmacêutica não foi fácil. Penso que a ordem de realização dos estágios – primeiro farmácia comunitária e a seguir indústria – criou um grande impacto na perceção das diferenças entre estas duas áreas. Tratam-se de ambientes de trabalho muito distintos, sobretudo devido à dimensão das equipas de trabalho, que sendo mais pequenas facilitam a integração e possibilitam um maior contacto interpessoal.

4.2. Falta de competências em Excel®

No decurso do estágio, tive a necessidade de recorrer às funcionalidades do *Microsoft Excel®*, para a análise dos tempos dos processos e de dados. Para este efeito, deparei-me com

algumas dificuldades na utilização das ferramentas do *Microsoft Excel*[®], e, por isso, considero relevante o desenvolvimento das minhas competências nesta área.

4.3. Adequação do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas às perspectivas futuras profissionais em Indústria Farmacêutica

O plano curricular do MICF é constituído por diversas unidades curriculares que abordam o papel do farmacêutico em várias áreas da indústria farmacêutica, como Assuntos Regulamentares, Gestão e Garantia de Qualidade, Tecnologia Farmacêutica, Biotecnologia Farmacêutica, entre outras, que despertaram o meu interesse e curiosidade pela área de indústria farmacêutica. Contudo, aquando da seleção do departamento de estágio, surgiram-me algumas dúvidas sobre a função e as atividades desempenhadas pelos diferentes departamentos. Por isso, na minha opinião, seria relevante ceder aos alunos informação mais detalhada sobre os diferentes departamentos, as principais responsabilidades e funções em cada um deles e ainda incluir no plano das unidades curriculares mais direcionadas para esta área visitas a instalações de unidades industriais farmacêuticas que possam integrar todos os alunos.

Após alguma pesquisa, acabei por selecionar o DAG como uma das opções, mas as tarefas ali desempenhadas não eram óbvias até iniciar o estágio, isto porque, o papel do farmacêutico como analista/técnico laboratorial é pouco aprofundado ao longo do curso como uma das saídas profissionais em indústria farmacêutica.

O MICF é um curso com uma grande abrangência de saídas profissionais, o que é um aspeto positivo, contudo algumas dessas saídas profissionais acabam por passar despercebidas aos alunos, por não serem tão focadas. Considero, por isso, que seria interessante sensibilizar os alunos para esta vertente profissional de analista, alertando-os e preparando-os aquando do ensino de determinadas técnicas laboratoriais para a sua aplicabilidade prática no âmbito de indústria farmacêutica.

Na minha opinião, seria bastante importante possibilitar aos alunos a realização de mais estágios curriculares em diferentes saídas profissionais, para que alunos conheçam e vivenciem o papel do farmacêutico nas diversas vertentes e possam consolidar e aplicar conhecimentos teóricos e práticos adquiridos no decorrer do curso, de modo a que saiam da faculdade mais preparados e confiantes para a entrada no mercado de trabalho. Porém, tenho consciência de que o extenso plano curricular para 5 anos de formação o impossibilita.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O farmacêutico, como “especialista do medicamento e agente da saúde pública”, pode intervir em qualquer das fases do ciclo de vida do medicamento. Deste modo, no sentido de enriquecer a minha formação em diferentes áreas, para além do estágio curricular, de carácter obrigatório, em farmácia comunitária, optei por me candidatar a um estágio em indústria.

A Bluepharma surgiu logo como primeira opção, não só pela sua localização, mas principalmente pela sua notoriedade e crescimento nos últimos anos. Foi por isso com enorme satisfação que atendi à possibilidade de estagiar na Bluepharma.

O estágio curricular no DAG possibilitou o contacto com esta área profissional e com a realidade laboratorial, ao nível da análise de novas formulações em fase de desenvolvimento. Foi igualmente interessante contactar com as normas do trabalho laboratorial, nomeadamente com os cuidados e regras de segurança que se devem cumprir no contexto laboratorial para garantir a nossa proteção e a qualidade das análises e, conseqüentemente, do produto.

O tema do meu estágio, orientado para a eficiência laboratorial, revelou-se um desafio, uma vez que era um assunto completamente novo para mim, tendo contribuído para o meu enriquecimento pessoal e profissional e fomentado a minha autonomia e sentido crítico.

Apesar deste estágio ter sido muito observacional e pouco prático laboratorialmente, durante o acompanhamento dos processos pude adquirir e consolidar conhecimentos relativos às técnicas laboratoriais de análise.

Por último, com este estágio foi possível aperceber-me do funcionamento geral e constituição de uma indústria farmacêutica, da interdependência e coordenação entre os seus departamentos e da importância do trabalho em equipa para conseguir atingir o propósito final da indústria farmacêutica: fornecer à população opções terapêuticas com garantia de qualidade, segurança e eficácia, a preços competitivos, contribuindo para a racionalização de despesas com a saúde e para a melhoria da qualidade de vida da população.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. HUTTER-SAUNDERS, J. AL, MOSLEY, R. L. & GENDELMAN, H. E. Pathways towards an effective immunotherapy for Parkinson's disease. *Expert Review of Neurotherapeutics* 11, (2011) 1703–1715
2. O'HARA, D. M., KALIA, S. K. & KALIA, L. V. Emerging disease-modifying strategies targeting α -synuclein for the treatment of Parkinson's disease. *British Journal of Pharmacology* 175, (2018) 3080–3089
3. OERTEL, W. & SCHULZ, J. B. Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. *J. Neurochem.* 139, (2016) 325–337
4. SCHENK, D. B. et al. First-in-human assessment of PRX002, an anti- α -synuclein monoclonal antibody, in healthy volunteers. *Mov. Disord.* 32, (2017) 211–218
5. THE MICHAEL J. FOX FOUNDATION FOR PARKINSON'S RESEARCH. What is Parkinson's Disease? Disponível em: <https://www.michaeljfox.org/page.html?what-is-parkinsons-infographic>. (Acedido a 11 de Agosto de 2018)
6. JANKOVIC, J. et al. Safety and Tolerability of Multiple Ascending Doses of PRX002/RG7935, an Anti- α -Synuclein Monoclonal Antibody, in Patients With Parkinson Disease. *JAMA Neurol.* (2018)
7. ROSBOROUGH, K., PATEL, N. & KALIA, L. V. α -Synuclein and Parkinsonism: Updates and Future Perspectives. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 17, (2017) 17-31
8. BURRÉ, J. The synaptic function of α -synuclein. *Journal of Parkinson's Disease* 5, (2015) 699–713
9. LINDSTRÖM, V. et al. Immunotherapy targeting α -synuclein, with relevance for future treatment of Parkinsons disease and other Lewy body disorders. *Immunotherapy* 6, (2014) 141–153
10. BRUNDIN, P., DAVE, K. D. & KORDOWER, J. H. Therapeutic approaches to target alpha-synuclein pathology. *Experimental Neurology* 298, (2017) 225–235
11. RUIPÉREZ, V., DARIOS, F. & DAVLETOV, B. Alpha-synuclein, lipids and Parkinson's disease. *Progress in Lipid Research* 49, (2010) 420–428
12. OLANOW, C. W. & KORDOWER, J. H. Targeting α -Synuclein as a therapy for Parkinson's disease: The battle begins. *Mov. Disord.* 32, (2017) 203–207
13. KALIA, L. V. & LANG, A. E. PARKINSON'S DISEASE. *LANCET* 386, 896–912 (2015)

14. GEORGE, S. & BRUNDIN, P. Immunotherapy in Parkinson's disease: Micromanaging alpha-synuclein aggregation. *J. Parkinsons. Dis.* 5, (2015) 413–424
15. ANGOT, E., STEINER, J. A., HANSEN, C., LI, J. Y. & BRUNDIN, P. Are synucleinopathies prion-like disorders? *The Lancet Neurology* 9, (2010) 1128–1138
16. BERG, D. et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders* 30, (2015) 1600–1611
17. SURENDRANATHAN, A., ROWE, J. B. & O'BRIEN, J. T. Neuroinflammation in Lewy body dementia. *Park. Relat. Disord.* 21, (2015) 1398–1406
18. BENKLER, M. et al. Immunology, autoimmunity, and autoantibodies in parkinson's disease. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 42, (2012) 164–171
19. PARKINSON'S FOUNDATION. Chemical Markers of Inflammation Linked to Parkinson's. (2016) Disponível em: <http://parkinson.org/research/Science-News-and-Progress/Science-News/chemical-markers-inflammation> (Acedido a 20 de Agosto de 2018)
20. YONG, V. W. & RIVEST, S. Taking Advantage of the Systemic Immune System to Cure Brain Diseases. *Neuron* 64, (2009) 55–60
21. GENDELMAN, HOWARD E., INGELSSON, M., KOSTIC, VLADIMIR; STEFANIS, L. Immunotherapies in Parkinson's Disease. *Internacional Parkinson and Moviment Disorder Society Blog: Controversies and Hot Topics in Parkinson's Disease and Movement Disorders* (2017) Disponível em: <https://www.movementdisorders.org/MDS/Scientific-Issues-Committee-Blog/Immunotherapies-in-Parkinsons-Disease.htm> (Acedido a 20 de Agosto de 2018)
22. OLESEN, J., GUSTAVSSON, A., SVENSSON, M., WITTCHEN, H. U. & JÖNSSON, B. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur. J. Neurol.* 19, (2012) 155–162
23. VON CAMPENHAUSEN, S. et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 15, (2005) 473–490
24. FERREIRA, J. J. et al. Prevalence of Parkinson's disease: a population-based study in Portugal. *Eur. J. Neurol.* 24, (2017) 748–750
25. GBD 2015 NEUROLOGICAL DISORDERS COLLABORATOR GROUP. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet. Neurol.* 16, (2017) 877–897
26. BRUNDIN, P., ATKIN, G. & LAMBERTS, J. T. Basic science breaks through: New therapeutic advances in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 30, (2015) 1521–1527

27. GAMES, D. et al. Reducing C-Terminal-Truncated Alpha-Synuclein by Immunotherapy Attenuates Neurodegeneration and Propagation in Parkinson's Disease-Like Models. *J. Neurosci.* 34, (2014) 9441–9454
28. MANDLER, M. et al. Next-generation active immunization approach for synucleinopathies: implications for Parkinson's disease clinical trials. *Acta Neuropathol* 127, (2014) 861–879
29. AFFIRIS AG. AFFiRiS Announces Encouraging Long-term Data from a Series of First-in-Human Studies Using AFFITOPE® PD01A Targeting Oligomeric Alpha-synuclein in Early Parkinson's Disease Patients. *Affiris AG Web site* (2018) Disponible em: <http://www.affiris.com/news/affiris-announces-encouraging-long-term-data-from-a-series-of-first-in-human-studies-using-affitope-pd01a-targeting-oligomeric-alpha-synuclein-in-early-parkinsons-disease-patients/> (Acedido a 26 de Agosto de 2018)
30. AFFIRIS AG. Boost Vaccination Data Encourage Continued Development of AFFiRiS Therapeutic Parkinson's Disease Vaccine against Alpha-Synuclein. *Affiris AG Web site* (2016) Disponible em: <http://www.affiris.com/news/boost-vaccination-data-encourage-continued-development-of-affiris-therapeutic-parkinsons-disease-vaccine-against-alpha-synuclein/> (Acedido a 26 de Agosto de 2018)
31. AstraZeneca and Takeda establish collaboration to develop and commercialise MEDI341 for Parkinson's disease. *AstraZeneca Website* (2017) Disponible em: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2017/astrazeneca-and-takeda-establish-collaboration-to-develop-and-commercialise-medi341-for-parkinsons-disease-25082017.html> (Acedido a 26 de Agosto de 2018)
32. MAO, X. et al. Pathological α -synuclein transmission initiated by binding lymphocyte-activation gene 3. *Science.* 353, (2016)
33. GENDELMAN, H. E. et al. Evaluation of the safety and immunomodulatory effects of sargramostim in a randomized, double-blind phase I clinical Parkinson's disease trial. *npj Park. Dis.* 3, (2017) 10
34. OLSON, K. E. et al. Selective VIP Receptor Agonists Facilitate Immune Transformation for Dopaminergic Neuroprotection in MPTP-Intoxicated Mice. *J. Neurosci.* 35, (2015) 16463–16478
35. ZHAO, Y. et al. GDNF-transfected macrophages produce potent neuroprotective effects in parkinson's disease mouse model. *PLoS One* 9, (2014)

36. THE MICHAEL J. FOX FOUNDATION. Focus on finding a test for Parkinson's. Disponível em: <https://www.michaeljfox.org/page.html?biomarkers-infographic> (Acedido a 11 de Agosto de 2018)
37. THE MICHAEL J.FOX FOUNDATION FOR PARKINSON'S RESEARCH. Our impact. *The Michael J. Fox Website* Disponível em: <https://www.michaeljfox.org/foundation/where-does-your-money-go.php?navid=our-impact> (Acedido a 26 de Agosto de 2018)
38. ADMINISTRAÇÃO CENTRAL DO SISTEMA DE SAÚDE. Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. 3 (2014) 20 Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/PRESCRICAO_DISPENSA_E_UTILIZACAO/Normas_prescricao.pdf (Acedido a 29 de Julho de 2018)
39. NABAIS, R. Antibióticos - Nem com eles, nem sem eles. *Revista da Ordem dos Farmacêuticos* (2017) 38–42
40. CARVALHO, Á. A. DE, MATEUS, P. & XAVIER, M. PORTUGAL Saúde Mental em Números – 2015. (2016). 66
41. INFARMED. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. *Legislação Farmacêutica Compilada* (2004) 1–4 Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-A-DL_95_2004.pdf (Acedido a 30 de Julho de 2018)
42. INFARMED. Portaria n.º 769 / 2004 , de 1 de Julho. *Legislação Farmacêutica Compilada* (2004) 4–7
43. Aquilea Sono. Disponível em: <https://www.aquilea.com/pt/produto/aquilea-sono/> (Acedido a 1 de Agosto de 2018)
44. INFARMED I.P. Resumo da Características do Medicamento - Mycostatin. (2015) Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5846&tipo_doc=rcm (Acedido a 1 de Agosto de 2018)
45. Bluepharma - History. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/about-history.php> (Acedido a 19 Junho de 2018)
46. Bluepharma - Missão, visão e valores. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/about-mvv.php> (Acedido a 25 de Julho de 2018)
47. Bluepharma - About us. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/about-us.php> (Acedido a 19 Junho de 2018)

48. Bluepharma - Production. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/manufacturing/production.php> (Acedido a 19 Junho de 2018)
49. Bluepharma - Group. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/bluepharmagroup.php> (Acedido a 3 Julho de 2018)
50. WILDI, Robert - Small steps, big changes. Sanitas magazine. (Jan 2017), p. 12-14. Disponível em: https://kim.kaizen.com/kimglobal/userfiles/File/gl/Newsletters/2017/July/Sanitas_Magazin.pdf (Acedido a 17 de Maio de 2018)
51. The History of How the Kaizen Philosophy Gained Global Popularity – Disponível em: <https://workspirited.com/history-of-kaizen> (Acedido a 28 de Junho de 2018)
52. Lean Process Redesign, Operational Excellence Consulting – Disponível em: <http://www.oeconsulting.com.sg/lean-training-consulting> (Acedido a 18 de Maio de 2018)