



Ana Catarina Figueiredo Baptista

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Vacinas anti-tumorais baseadas em células dendríticas no cancro da próstata” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Ana Rico da Dra. Aurora Simón e do Professor Doutor Alcino Leitão e 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

**Imagem de capa:**

Adaptado de: <https://www.tuasaude.com/celulas-dendriticas/>

Ana Catarina Figueiredo Baptista

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Vacinas anti-tumorais baseadas em células dendríticas no cancro da próstata” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dr.<sup>a</sup> Aurora Simón, da Dr.<sup>a</sup> Ana Rico e do Professor Doutor Alcino Leitão e 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

## Declaração de Integridade

Eu, Ana Catarina Figueiredo Baptista, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013152800, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Vacinas anti-tumorais baseadas em células dendríticas no cancro da próstata” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 6 de setembro de 2018

*Ana Baptista*

---

(Ana Catarina Figueiredo Baptista)

## **Agradecimentos**

“Tempo de partida, sorte em ter-te para a vida”.

Em primeiro lugar, deixo o maior dos agradecimentos à minha família pelo apoio constante e incondicional não só nesta etapa, mas ao longo de toda a minha vida. Ao meu pai, pelo exemplo de força e determinação, à minha mãe, pelo amor e carinho desmedidos, à minha irmã, por caminhar sempre ao meu lado e pelo reconforto nas horas de maior incerteza e ao meu irmão, pela ternura inigualável e pela felicidade genuína que me transmite, um obrigada do fundo do coração.

Aos meus amigos, agradeço pelas memórias que levo, que me deixam de lágrimas nos olhos, pelo companheirismo constante, pelo carinho e preocupação, por terem sido a família longe de casa. Parto com a certeza de que vos “levo comigo para a vida”.

Ao meu orientador da monografia, Professor Doutor Alcino Leitão, pela constante disponibilidade, competência profissional e pelo aconselhamento e orientação.

Às minhas orientadoras de estágio, Dr.<sup>a</sup> Aurora Simón e Dr.<sup>a</sup> Ana Rico, pela paciência e carinho, pela excelente postura profissional, pela oportunidade de realização dos estágios curriculares e pela confiança que depositaram em mim.

Por último, mas não menos importante, o meu mais sincero obrigada a Coimbra, por aqueles que sei terem sido os melhores e mais desafiantes 5 anos da minha vida. É verdade o que se diz – entramos meninos e saímos Homens. De ti levo as memórias e uma saudade que não cabe no coração.

*“Put your heart, mind, and soul into even your smallest acts. This is the secret of success.”*

**Swami Sivananda**

*"The only limit to our realization of tomorrow will be our doubts of today."*

**Franklin D. Roosevelt**

## **ABREVIATURAS**

**ADT** – Terapia de privação de androgénios

**APC** – Células apresentadoras de antígenos

**AP-I** – Proteína ativadora I

**AR** – Recetor de androgénios

**APC8015** – APCs maduras resultantes da incubação com PA2024

**CD40L** – Ligando do CD40

**CLR** – Recetor de lectina tipo C

**CTL** – Linfócitos T citotóxicos

**CTLA-4** – *Cytotoxic T-lymphocyte associates protein-4*

**DC** – Célula dendrítica

**DRE** – Exame do toque retal

**D9901** – Ensaio clínico de fase III relativo à sipuleucel-T

**D9902A** – Ensaio clínico de fase III relativo à sipuleucel-T

**D9902B** – Ensaio clínico de fase III que levou à aprovação da sipuleucel-T

**EGFR** – Recetor do fator de crescimento epidérmico

**EUA** – Estados Unidos da América

**FasL** – Ligando Faz

**FcR** – Recetor Fc

**FDA** – *Food and Drug Administration*

**Flt3L** – *Fms-like tyrosine kinase 3 ligand*

**FoxP3** – *Forkhead box 3*

**GM-CSF** – Fator estimulante das colónias de granulócitos e macrófagos

**HLA** – Antígeno leucocitário humano

**IL** – Interleucina

**ICAM-I** – Molécula de adesão intracelular-I

**INF- $\alpha$**  – Interferão  $\alpha$

**INF- $\beta$**  – Interferão  $\beta$

**INF- $\gamma$**  – Interferão  $\gamma$

**IS** – Sinapse imunológica

**IMPACT** – *Immunotherapy Prostate Adenocarcinoma Treatment*

**LFA-3** – *Lymphocyte function-associated antigen 3*

**mCRPCa** – Cancro da próstata metastático resistente à castração

**mDC** – célula dendrítica mielóide

**moDC** – Célula dendrítica derivada de monócito

**MCH** – Complexo major de histocompatibilidade

**NF- $\kappa$ B** – Fator nuclear de transcrição *kappa* B

**NK** – Célula NK

**NKT** – Linfócito T NK

**NOD** – *Nucleotide-binding oligomerization domain*

**PAP** – Fosfatase ácida prostática

**PA2024** – Proteína de fusão resultante da combinação de PAP e GM-CSF

**PBMC** – Célula mononuclear do sangue periférico

**PCa** – Cancro da próstata

**pDC** – Célula dendrítica plasmocitóide

**PD-1** – Proteína de morte celular programada I

**PEG** – Polietilenoglicol

**PGE2** – Prostaglandina E2

**PIA** – Inflamação crónica proliferativa

**PIN** – Neoplasia intraepitelial prostática

**PRR** – Recetor de reconhecimento de padrões



**PSA** – Antígeno específico da próstata

**ROS** – Espécie reativa de oxigênio

**STAT** – Transdutor do sinal e ativador de transcrição

**TAA** – Antígeno associado ao tumor

**TAM** – macrófago imunossupressor associado ao tumor

**TGF- $\beta$**  – Fator de crescimento tumoral  $\beta$

**TIL** – Infiltrado linfocitário tumoral

**TLR** – Recetor *Toll-like*

**TNF- $\alpha$**  – Fator de necrose tumoral  $\alpha$

**TRAIL** – *TNF-related apoptosis-inducing ligand*

**T<sub>reg</sub>** – Linfócitos T reguladores

## RESUMO

O cancro da próstata é uma das neoplasias sólidas mais comuns e trata-se de um problema do mundo moderno, tendo uma maior incidência em países mais desenvolvidos e em homens de idade mais avançada. O diagnóstico precoce do tumor, com a deteção da doença numa fase inicial, está associado a uma maior taxa de sucesso do tratamento e, conseqüentemente, a um melhor prognóstico. Os esquemas terapêuticos são adaptados a cada doente de acordo com o estágio da doença e as opções terapêuticas disponíveis, apesar de vastas, são, na maioria dos casos, insuficientes. De facto, o tumor passa por vários estados e a tendência é a evolução para uma forma resistente mesmo à quimioterapia, culminando numa fase em que o tumor se apresenta como virtualmente incurável. Deste modo, é crucial o entendimento dos mecanismos moleculares que levam à resistência das células tumorais às várias terapias atualmente disponíveis. A aposta na descoberta de novas formas de tratamento representa uma medida no sentido de tentar ultrapassar este problema. O advento da imunoterapia trás estratégias promissoras com baixa toxicidade, um dos maiores problemas de outras estratégias antineoplásicas. O seu fundamento baseia-se na utilização do sistema imunológico do próprio indivíduo no combate ao cancro. Uma das estratégias já aprovadas são as vacinas anti-tumorais baseadas em células dendríticas (DCs), que recorrem à capacidade destas células apresentarem antígenos tumorais (TAAs) para o desencadeamento de uma resposta imunológica dos linfócitos T efetores. A sipuleucel-T representa a primeira vacina anti-tumoral baseada nesta estratégia aprovada pela FDA, tendo ação contra o PCa.

**Palavras-chave:** Cancro da próstata, imunoterapia, vacinas anti-tumorais, células dendríticas.

## **ABSTRACT**

Prostate Cancer is one of the most common solid neoplasms and it is considered a modern world's problem, having a higher incidence in developed countries and older men. The early tumor diagnosis, by detecting the disease in an early stage, is associated with greater success rates and thereafter a better prognosis. Therapeutic regimens are tailored to each patient according to the stage of the disease and the therapeutic options available, although numerous, are in most cases not enough. In fact, the tumor goes through several stages and it tends to evolve to a resistant form even to chemotherapy, culminating in a phase in which the tumor is virtually untreatable. Thus, it is crucial to understand the molecular mechanisms which lead to the resistance of tumor cells to the numerous therapies currently available. The strong focus on the discovery of new forms of treatment represents a measure when it comes to trying to overcome this problem. The advent of immunotherapy has brought promising strategies with low toxicity, one of the major problems of other antineoplastic strategies. It is based on the use of the individual's immune system to fight cancer. One of the already approved strategies is the dendritic cell-based vaccines, which explore the ability of these cells to present tumor antigens (TAA) to produce an immune response by the effector T lymphocytes. Sipuleucel-T represents the first FDA approved anti-tumor vaccine based on this strategy against prostate cancer (PCa).

**Key-words:** Prostate Cancer, immunotherapy, anti-tumor vaccines, dendritic cells.

# ÍNDICE

## CAPÍTULO I

### VACINAS ANTI-TUMORAIS BASEADAS EM CÉLULAS DENDRÍTICAS NO CANCRO DA PRÓSTATA

ABREVIATURAS .....	V
RESUMO .....	VIII
ABSTRACT.....	IX
<b>1. CANCRO DA PRÓSTATA.....</b>	<b>2</b>
1.1. Introdução.....	2
1.2. Mecanismos de Carcinogénese no PCa.....	3
1.3. Imunologia Tumoral .....	5
<b>2. CÉLULAS DENDRÍTICAS .....</b>	<b>8</b>
2.1. Origem e diferenciação .....	8
2.2. Reconhecimento e processamento de antígenos.....	9
2.3. Maturação das DCs.....	10
2.4. Ativação da imunidade adaptativa.....	11
<b>3. IMUNOTERAPIA ANTI-TUMORAL COM DCs.....</b>	<b>12</b>
3.1. Vacinas ex-vivo .....	12
3.2. Vacinas in vivo .....	14
3.3. Vacinas de células de fusão DC-tumor .....	15
3.4. Segurança e eficácia .....	16
<b>4. SIPULEUCEL-T (PROVENGE) .....</b>	<b>18</b>
<b>5. CONCLUSÃO .....</b>	<b>22</b>

## **CAPÍTULO II**

### **RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA**

<b>ABREVIATURAS .....</b>	<b>25</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>26</b>
<b>2. ANÁLISE SWOT .....</b>	<b>27</b>
2.1 Pontos Fortes.....	27
2.2 Pontos Fracos .....	31
2.3 Oportunidades .....	32
2.4 Ameaças .....	33
<b>3. CASOS PRÁTICOS.....</b>	<b>35</b>
<b>4. CONCLUSÃO.....</b>	<b>36</b>

## **CAPÍTULO III**

### **RELATÓRIO DE ESTÁGIO NO CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO**

<b>ABREVIATURAS .....</b>	<b>38</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>39</b>
<b>2. CONTEXTUALIZAÇÃO DOS CENTROS DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO.....</b>	<b>40</b>
2.1 Resposta a consultas .....	41
2.2 Publicações.....	41
<b>3. ANÁLISE SWOT .....</b>	<b>42</b>
3.1 Pontos Fortes .....	42
3.2 Pontos Fracos .....	45
3.3 Oportunidades .....	46
3.4 Ameaças .....	48
<b>4. CONCLUSÃO.....</b>	<b>48</b>

<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>49</b>
<b>ANEXOS: .....</b>	<b>53</b>

# Capítulo I

**VACINAS ANTI-TUMORAIS BASEADAS EM CÉLULAS DENDRÍTICAS NO  
CANCRO DA PRÓSTATA**

## I. CANCRO DA PRÓSTATA

### I.1. Introdução

O cancro da próstata (PCa) é, na Europa, a neoplasia sólida mais comum com uma taxa de incidência de 214 casos em cada 1000 homens, ultrapassado os cancros pulmonar e colorretal. Afeta principalmente homens de idade mais avançada, pelo que representa uma grande preocupação no que respeita à saúde nos países desenvolvidos, atingindo nestes taxas muito superiores aos países em desenvolvimento.<sup>1</sup>

O diagnóstico do PCa é realizado com base no exame do toque retal (DRE), nível sérico do antígeno específico da próstata (PSA) e biópsia guiada por ultrassom transretal. O nível de PSA é um parâmetro contínuo, ou seja, o aumento do seu valor traduz-se numa maior probabilidade de existência da doença. Para além deste, existe ainda outro biomarcador que tem vindo a adquirir relevância no diagnóstico do PCa: o PCA 3, mRNA específico do PCa, medido no sedimento obtido da urina do paciente após massagem prostática. A biópsia é a técnica standardizada a partir da qual se obtém material biológico para examinação histopatológica, sendo a sua necessidade determinada com base nos parâmetros de diagnóstico apresentados, idade biológica do paciente, potenciais comorbilidades e consequências terapêuticas.<sup>1</sup>

Quanto aos métodos de tratamento, a escolha prende-se com o estágio da doença. Nos casos de PCa localizado, 80% são controlados com sucesso com recurso a cirurgia (prostatectomia) ou radiação.<sup>1,2</sup> Se existir metastização do tumor, os métodos referidos não conferem benefícios clínicos significativos. Dado que o desenvolvimento do PCa é, inicialmente, dependente de androgénios, a terapia de privação de androgénios (ADT) representa a opção terapêutica principal.<sup>2</sup> Embora, numa fase inicial deste tratamento, a maioria dos doentes responda favoravelmente, a tendência é a progressão para carcinoma da próstata metastático resistente à castração (mCRPCa)<sup>3</sup>, definido pelo crescimento do tumor independentemente dos níveis de testosterona inferiores a 50 ng/dl.<sup>4</sup> A resistência à ADT desenvolve-se, por norma, dentro de 2 anos<sup>2</sup> e os pacientes com esta condição têm uma esperança de vida de 24 a 48 meses.<sup>4</sup>

O Docetaxel é a abordagem quimioterapêutica de primeira linha para doentes com mCRPCa e tem benefícios comprovados na sua sobrevivência.<sup>3,4</sup> Ainda assim, o quadro clínico mais comum é a evolução da doença para uma forma resistente à quimioterapia<sup>3</sup> pelo que é necessária a compreensão dos mecanismos de sobrevivência das células tumorais às várias terapêuticas existentes, apostando em novas modalidades de tratamento que demonstrem



melhorias quer na qualidade quer na esperança de vida dos doentes.<sup>3</sup> A imunoterapia representa uma estratégia inovadora no tratamento de PCa avançado, estando já aprovada neste campo<sup>3</sup> uma vacina baseada em células dendríticas (DCs), a spiculeut-T, com benefícios comprovados na sobrevivência dos doentes, sem, no entanto, demonstrar resultados na regressão tumoral, alívio da sintomatologia ou atraso na progressão tumoral.<sup>4</sup>

O farmacêutico, enquanto profissional de saúde e dotado de conhecimento transversal medicamento e à própria patologia, reúne as características necessárias para integrar uma equipa multidisciplinar na área dos cuidados oncológicos, participando ativamente na instituição de esquemas terapêuticos e acompanhamento da evolução do doente.

A manipulação de agentes antineoplásicos, uma etapa crítica devido às estreitas margens terapêuticas e elevada toxicidade destes agentes, enquadra-se nas competências do farmacêutico. Para além de integrar esta etapa do processo, o farmacêutico deve também fazer o acompanhamento farmacoterapêutico dos doentes e participar no ajuste dos protocolos terapêuticos a cada caso, desempenhando um papel ativo na escolha de alternativas terapêuticas.

Enquanto especialista do medicamento, o farmacêutico encontra-se na vanguarda da inovação terapêutica e busca de novas formas de tratamento. A imunoterapia tem vindo a adquirir crescente importância na área da oncologia, tendo surgido com promissoras e ambiciosas formas de tratamento e combate tumoral.

## **1.2. Mecanismos de Carcinogénese no PCa**

As patologias malignas humanas, na sua maioria, surgem a partir a acumulação de alterações genéticas somáticas e epigenéticas em importantes genes reguladores.<sup>5,6</sup> Pressupõe-se que a acumulação destas alterações resulte de uma instabilidade genética, que parece estar na base da transformação maligna em cancros epiteliais humanos e nas suas lesões precursoras intraepiteliais. No entanto, os mecanismos moleculares subjacentes ao rearranjo cromossómico são ainda desconhecidos.<sup>5</sup>

Vários estudos já publicados relatam uma relação de causalidade entre a inflamação da próstata e o PCa. Pensa-se que algumas lesões da próstata podem ser desencadeadas pela exposição a certos fatores ambientais, como agentes infecciosos e carcinogéneos provenientes da dieta, e desequilíbrios hormonais, que proporcionam o desenvolvimento de inflamação crónica designada de atrofia inflamatória proliferativa (PIA), precursora da neoplasia intraepitelial

prostática (PIN) e PCa. Várias vias moleculares envolvidas no PCa estão também envolvidas em lesões PIA. Por exemplo, as proteínas codificadas por três genes supressores do tumor – NKX3-1, CDKN1B e PTNE, têm a sua expressão diminuída em lesões atróficas focais. Estes genes são altamente expressos no epitélio prostático normal, enquanto que no PCa a sua expressão é muito reduzida ou ausente.<sup>6</sup>

O silenciamento do gene GSTP1 classe  $\pi$  é a alteração genética mais comum reportada no PCa, estando presente em mais de 90% dos casos. O seu silenciamento resulta da hipermetilação das ilhas CpG na região promotora do gene e ocorre na maioria dos casos de PIN e PCa. GSTP1 não atua nem como oncogene nem como gene supressor do tumor uma vez que sua expressão induzida em linhagens de células de PCa não inibe o crescimento celular. Assim, GSTI atua como gene guarda. Este gene codifica a isoenzima citosólica glutathione S-transferase, importante na inativação de carcinogêneos eletrofílicos por conjugação com a glutathione. Deste modo, a perda de expressão de GSTP1 resulta numa maior suscetibilidade das células a danos acumulados por stress oxidativo.<sup>7</sup>

Uma das alterações do genoma mais frequentes é o encurtamento dos telómeros, cuja função se prende com a proteção e estabilização das extremidades cromossômicas contra a fusão cromossômica, quebra e rearranjos. Este fenómeno é uma alteração somática do DNA presente em lesões precursoras do tumor prostático, pelo que ocorre presumivelmente antes ou durante a fase invasiva da carcinogênese. Vários estudos demonstraram já que os telómeros tumorais são mais curtos do que os dos tecidos normais adjacentes, o que nos leva a concluir que a disfunção destas estruturas é um dos principais mecanismos que conduzem à instabilidade cromossômica.<sup>5</sup>

As mutações cromossômicas mais frequentes no PCa são perdas nos cromossomas 5q, 6q, 8p, 10q, 13q, 16q, 17p e 18q e amplificações nos cromossomas 7p, 7q, 8q, 9p e Xq. Os genes alvo destas mutações são o AR no cromossoma Xq, NKX3-1 no cromossoma 8p, PTNE no cromossoma 10q, FOXO1A no cromossoma 13q, CDH1 no cromossoma 16q, todos estes por perda, e ainda o gene MYC no cromossoma 8q, por amplificação. O cromossoma 21q pode também sofrer um rearranjo cromossômico, resultando na fusão dos genes TMPRSS2 e ERG.<sup>8</sup> (Anexo I)

A deleção cromossômica mais comum no PCa ocorre no cromossoma 8p<sup>8</sup> e está frequentemente presente num estágio precoce da doença mas é também encontrada em estados mais avançados. O gene NKX3-1 localiza-se no 8p21.2, é um gene supressor do tumor regulado por androgénios e tem como função regular diretamente várias enzimas que

controlam os níveis de espécies reativas de oxigénio (ROS).<sup>8,9,10</sup> A perda de um ou dos dois alelos do gene resulta numa aceleração e agravamento da tumorigénese.<sup>8,9</sup> NKX3-1 tem expressão reduzida em muitas das PIN e perde completamente a expressão na maioria dos PCa metastáticos.<sup>8</sup> Por conseguinte, o aumento do stress oxidativo, consequência da perda de expressão de NKX3-1, foi proposto como mecanismo de carcinogénese da próstata.<sup>10</sup>

As mutações no recetor de androgénios (AR) das células prostáticas representam um mecanismo que confere independência androgénica às células de PCa. A perda de função do gene AR, localizado no cromossoma X, resulta na síndrome de insensibilidade androgénica. A mutações genéticas nos AR são relativamente pouco frequentes em estádios precoces da doença mas adquirem maior relevância em tumores avançados e recorrentes. A mutação *missense* do codão 877 do mRNA dos AR caracteriza-se pela substituição do aminoácido treonina pela alanina e ocorre no domínio de ligação ao ligando, resultando numa diminuição da especificidade para o ligando, que por sua vez se traduz na capacidade de outras hormonas como progesterona, estrogénio e outros androgénios ativarem o recetor. Esta mutação confere uma vantagem às células tumorais durante a privação de androgénios, levando a um aumento do seu crescimento e sobrevivência relativamente a células que não possuem esta mutação.<sup>7,11</sup>

### **I.3. Imunologia Tumoral**

A transformação de uma célula dita normal para uma célula maligna é acompanhada pela produção de marcadores celulares de superfície, os antigénios associados ao tumor (TAA). Estes, por sua vez, são reconhecidos pelo sistema imunitário como *non-self*, iniciando-se deste modo, a resposta imunitária anti-tumoral.<sup>3</sup>

De acordo com vários estudos e ensaios já publicados, a progressão tumoral de diversos tipos de cancro está intimamente relacionada com o microambiente imunológico que envolve o tumor e, em particular, com a presença de infiltrado linfocitário tumoral (TIL), por sua vez caracterizado por diferentes fenótipos de células linfocíticas.<sup>12</sup> O microambiente tumoral é ainda composto por outras células do sistema imunológico, nomeadamente células de imunidade inata (macrófagos, mastócitos, neutrófilos, células supressoras mieloides, DCs e células NK) e os já referidos linfócitos (T e B), que constituem a imunidade adaptativa.<sup>13</sup>

As células dos sistema imunitário estão envolvidas na resposta inicial imediata em danos tecidulares e atuam quer na prevenção quer na facilitação da progressão tumoral<sup>3</sup>,

estabelecendo entre si comunicação, quer através de contacto direto, quer através da produção de citocinas e quimiocinas, o que lhes confere capacidade de intervir na modulação do desenvolvimento tumoral.<sup>13</sup>

A resposta imunológica é iniciada pelas células da imunidade inata. Os macrófagos são das primeiras células a ser recrutadas<sup>3</sup> e podem ser classificados em dois subtipos, as células M1, ativadas pelo INF- $\gamma$  e produtos microbiais, e que expressam altos níveis de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-12, IL-2) e moléculas do complexo major de histocompatibilidade (MHC); e células M2, induzidas *in vitro* por IL-4, IL-10 e IL-13, e que diminuem a expressão de MHC tipo II e IL-12 e têm uma maior expressão da citocina anti-inflamatória IL-10, pelo que têm uma atividade primariamente anti-inflamatória.<sup>3,13</sup> A relação entre a proporção dos dois tipos de macrófagos é influenciada por mediadores presentes no microambiente tumoral, nomeadamente citocinas, pelo que pode ser desequilibrada. Para além disso, os tumores podem desenvolver imunidade ao ataque pró-inflamatório inicial, induzindo a diferenciação dos macrófagos em células promotoras do tumor, designadas macrófagos imunossupressores associados ao tumor (TAM).<sup>3</sup> Os TAM têm, na sua maioria, um fenótipo do tipo M2 e atuam na promoção da angiogénese tumoral e remodelação tecidual, pelo que estão associados a um microambiente tumoral favorável ao crescimento do tumor.<sup>3,13</sup> No entanto, a maioria das citocinas promotoras do tumor são “citocinas do tipo M1”, enquanto que a IL-10, uma citocina associada aos macrófagos M2, pode ter um efeito supressor.<sup>13</sup>

As células NK são um tipo de linfócitos que reconhece as células alvo através de 2 mecanismos: *missing-self*, em que detetam a perda de moléculas MHC classe I, marcadores celulares de superfície e alterações inerentes a células danificadas e infetadas; e *altered-self*, mecanismo através do qual as células NK são ativadas por antigénios à superfície de células alteradas. Estas células são capazes de atuar contra células tumorais sem que para tal tenha ocorrido uma sensibilização prévia.<sup>3,14</sup>

As células apresentadoras de antigénios (APC), como os macrófagos e as DCs, estabelecem a ponte entre a imunidade inata e a imunidade adaptativa<sup>3</sup>. Após ativação pelo reconhecimento de antigénios, apresentam-nos às células T nos nódulos linfáticos induzindo a sua ativação.<sup>3</sup> São ainda responsáveis pela produção de citocinas e imunossupressão em tumores estabelecidos.<sup>13</sup>

Os neutrófilos, por sua vez, podem ter funções promotoras do tumor ou intervir na sua erradicação consoante o seu estado de diferenciação e presença de TGF- $\beta$ .<sup>13</sup>

As principais células efetoras da resposta imunológica ao cancro são os linfócitos T CD8+ (CTL). Uma vez ativados por antígenos provenientes de fragmentos peptídicos de TAA (resultantes da destruição tumoral inicial por células efetoras inatas), os CTL sofrem expansão clonal, dando origem a uma população de CTL específica para um antígeno tumoral, TAA.<sup>3</sup> É através deste processo que estas células são capazes de reconhecer e destruir as células tumorais.<sup>15</sup>

Os linfócitos T CD4+ (linfócitos T *helper*) têm como principal função manter a expansão dos linfócitos T CD8+, embora também sejam capazes de intervir na erradicação de células tumorais.<sup>15</sup> Para além disso, estas células induzem a produção de anticorpos pelos linfócitos B, ativam macrófagos e secretam citocinas e quimiocinas que vão atuar no recrutamento e regulação de outros efetores imunológicos. Existem 4 subtipos de linfócitos T CD4+: as células T<sub>H1</sub>, envolvidas na imunidade intracelular; as células T<sub>H2</sub>, que participam na imunidade extracelular (humoral); as células T<sub>H17</sub>, que expressam IL-17; e, por último, as células T reguladoras (T<sub>reg</sub>), capazes de inibir as células T efetoras e manter tolerância imunológica.<sup>3</sup> As células T<sub>reg</sub>, regra geral, são encontradas em maiores proporções nos TIL, facto que está associado a um mau prognóstico da doença.<sup>3</sup>

A observação de um aumento da infiltração de linfócitos CCR7+ e a reduzida presença de linfócitos FoxP3+ e PD-1+ foi associada a melhores resultados na doença. O CCR7 é um recetor de quimiocinas expresso pelos CTL que, uma vez ligado às quimiocinas CCL-19 e CCL-21, produzidas por DCs ativadas e outras células inflamatórias, vai induzir a mobilização, pelos CTL, de efetores imunológicos.<sup>12</sup>

Por outro lado, as células T<sub>reg</sub> são linfócitos T imunossuppressores que expressam CD25, recetor de alta afinidade para IL-2, o fator de transcrição de FoxP3 que controla a expressão dos genes imunossuppressores e a molécula inibitória CTLA-4, sendo que CD25 e FoxP3 são importantes biomarcadores na sua identificação.<sup>12,15</sup> Outro estudo demonstrou que a atividade imunossupressora destas células é assegurada pela secreção de citocinas inflamatórias como TGF-β e IL-10.<sup>15</sup> A função dos linfócitos T<sub>reg</sub> é essencialmente evitar situações perigosas de reação exacerbada ou auto-imunidade durante infeções virais, inflamação crónica ou cancro, exercendo um forte *feedback* inibitório nos CTL hiperativos.<sup>12</sup>

O PD-1 é um recetor de *checkpoint* imune inibitório expresso pelas CTL durante a fase eferente da resposta imunológica.<sup>2,12</sup> A sua ligação a ligandos específicos, expressos em linhagens de células tumorais e células imunológicas inibitórias, vai induzir uma anergia reversível dos CTL e, a longo prazo, é responsável pela exaustão destas células, fenómeno que

representa um mecanismo de escape tumoral e conduz à resistência do tumor ao sistema imunológico.<sup>12</sup>

No entanto, as células  $T_{reg}$  que se pressupõe agirem maioritariamente no sentido pró-tumorogénico pela inibição da resposta imunológica anti-tumoral, podem também exercer funções anti-tumorais em determinados contextos ao inibirem a inflamação pró-tumoral. Na mesma linha de raciocínio, há evidências de que alguns subtipos de linfócitos T efetores encontrados em tumores sólidos estão envolvidos no processo de progressão e metastização tumoral, nomeadamente os CTL, linfócitos  $T_H1$  que produzem INF-  $\gamma$ , linfócitos  $T_H2$  e linfócitos  $T_H17$ .<sup>13</sup> É de salientar que o microambiente imunológico tumoral é o resultado de um processo dinâmico<sup>12</sup> e que diferentes citocinas podem promover ou inibir o desenvolvimento e progressão tumoral independentemente da sua fonte.<sup>13</sup> Através da ativação de vários efetores como NF- $\kappa$ B, AP-1, STAT E SMAD, fatores de transcrição e caspases, as citocinas controlam o ambiente inflamatório e imunológico quer favorecendo a imunidade tumoral (IL-12, TRAIL, INF-  $\gamma$ ) quer aumentando a progressão do tumor (IL-6, IL-17, IL-23) e têm também um efeito direto no crescimento tumoral e sobrevivência (TRAIL, FasL, TNF- $\alpha$ , ligandos EGFR, TGF- $\beta$ , IL-6).<sup>13</sup> Deste modo, o perfil de expressão de citocinas e quimiocinas do microambiente tumoral pode ser mais relevante do que o conteúdo celular específico.<sup>13</sup>

## **2. CÉLULAS DENDRÍTICAS**

### **2.1. Origem e diferenciação**

As DCs são APCs especializadas que desempenham um papel crucial na imunidade inata e adaptativa e atuam ainda na tolerância do sistema imunológico ao próprio organismo. São uma população heterogénea de células com origem na medula óssea que apresentam a capacidade de processar e apresentar antígenos às células T *naive*. No entanto, diferem em marcadores celulares de superfície, padrões migratórios, localização anatómica e produção de citocinas.<sup>16</sup>

Estas células são frequentemente classificadas em dois subgrupos com base na expressão da  $\beta$ -integrina CD11c: as células dendríticas miélóides (mDCs), que expressam CD11c; e as células dendríticas plasmocitóides (pDCs), que, por sua vez, não expressam CD11c. Inicialmente, pensava-se que estas duas subpopulações derivavam da mesma via de desenvolvimento, representando duas fases distintas da mesma, mas concluiu-se posteriormente que derivam de linhagens diferentes.<sup>17</sup>

As mDCs têm origem na linhagem mieloide, podendo estas ser divididas em subpopulações de acordo com a sua localização, como as células de Langerhans na epiderme e DCs da derme, DCs intersticiais que incluem as DCs do fígado e dos pulmões, DCs dos tecidos mucosos, DCs dos tecidos linfóides, entre outras.<sup>16</sup> São responsáveis pela produção de citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-12p70, pelo que ativam células T<sub>H1</sub> e T<sub>H17</sub>.<sup>18</sup>

As células dendríticas plasmocitóides (pDCs) derivam de uma linhagem diferente das mDCs, uma vez que as pré-pDCs não expressam a maioria dos marcadores expressos pelas mDCs e dependem da IL-3 para se diferenciarem em pDCs maduras mas não do fator estimulante das colónias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), como é o caso das mDCs. As pDCs encontram-se, normalmente, nos tecidos linfóides, como os nódulos linfáticos, baço, timo e medula óssea, e em circulação no sangue e produzem grandes quantidades de INF- $\alpha$  e INF- $\beta$ , em resposta a estímulos virais e bacterianos, conferindo-lhes importantes características antivirais. A estimulação das pDCs por CD40L e IL-3 promove a indução de resposta imunológica por células T<sub>H1</sub> e T<sub>H2</sub>. No entanto, ao contrário das mDCs, as pDCs não conseguem realizar apresentação cruzada de antígenos solúveis na ativação das CTL, característica que se pensa dever-se à sua menor capacidade fagocítica.<sup>19</sup>

## 2.2. Reconhecimento e processamento de antígenos

As DCs possuem vários tipos de recetores envolvidos na captação de antígenos, sendo eles do tipo FcR, recetores de manose, recetores do complemento e PRRs. Estes últimos incluem vários subtipos: os CLR (recetores de lectina tipo C), os TLR (recetores *Toll-like*) e as moléculas NOD (*nucleotide-binding oligomerization domain*). Estas células podem internalizar os antígenos através de diversos processos: a fagocitose, a endocitose e a pinocitose.<sup>20</sup>

A ligação com a imunidade adaptativa estabelece-se quando os linfócitos T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> reconhecem os péptidos apresentados pelas DCs através de moléculas do complexo major de histocompatibilidade MHC classe-I e MHC classe-II. As moléculas MHC classe-II fazem a apresentação de proteínas internalizadas. O processamento de antígenos exógenos tem lugar nos compartimentos fagossomal e endossomal através de proteases, sendo os péptidos resultantes posteriormente acoplados às moléculas MHC classe-II, presentes no mesmo compartimento. Segue-se a translocação destas moléculas até à superfície celular, posteriormente reconhecidas pelos linfócitos T CD4<sup>+</sup> *naive*. As moléculas MHC classe-I, por sua vez, apresentam apenas antígenos endógenos, sintetizados por APC. A digestão destes antígenos ocorre no proteossoma, sendo de seguida translocados para o retículo

endoplasmático, onde são acoplados às moléculas MHC classe-I e posteriormente reconhecidos pelos linfócitos T CD8+ *naive*.<sup>21</sup>

No entanto, existe uma exceção a este esquema de apresentação de antígenos. Em certas situações, antígenos exógenos podem ser apresentados aos linfócitos por moléculas MHC classe-I. Este processo é denominado apresentação cruzada de antígenos e é necessário para a iniciação de respostas imunológicas citotóxicas contra tumores, bactérias e vírus e ainda na tolerância a antígenos *self*.<sup>21</sup>

Os antígenos lipídicos, moléculas hidrofóbicas *self* e *non-self*, são apresentados pelas DCs através de outra classe de moléculas, as CDI, uma família MHC *I-like*. Os antígenos são posteriormente apresentados aos linfócitos T, em particular às células NKT.<sup>22</sup>

### 2.3. Maturação das DCs

Após a internalização e processamento do antígeno, as DCs sofrem mudanças fenotípicas e funcionais subsequentes à transformação de células que capturam antígenos para APCs.<sup>23</sup> As DCs imaturas passam por um processo de ativação que envolve o aumento de expressão de moléculas co-estimulatórias, nomeadamente CD54, CD80 e CD86, imunoproteossomas, moléculas MHC classe-I e classe-II e indução da expressão do recetor de quimiocinas 7 (CCR7).<sup>24</sup>

Numa fase seguinte, as DCs sofrem uma etapa de maturação na qual há uma redução da capacidade de fagocitose, um aumento do processamento e apresentação dos antígenos e inicia-se a migração para os tecidos linfoides onde vão estimular e ativar a resposta imune. A maturação pode ser induzida por agentes patogénicos que ativam PRRs, produtos libertados pela morte de células como proteínas de choque térmico, RNA e DNA bacterianos e virais, ou citocinas anti-inflamatórias como TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 e INF- $\alpha$ .<sup>24</sup>

A migração das DCs para os vasos linfáticos e órgãos linfoides secundários prende-se com uma alteração na expressão do perfil de quimiocinas e seus recetores. As DCs imaturas expressam recetores de quimiocinas inflamatórias, nomeadamente CCR1, CCR2, CCR5, CCR6 e CXCR1. Durante a maturação, diminuem a expressão destes recetores e aumentam a secreção constitutiva de quimiocinas e do seu recetor CCR7, sendo conduzidas até aos órgãos linfoides secundários, onde contactam com células T.<sup>23</sup>

Após atingirem o local onde vão contactar com os linfócitos T, as DCs maduras produzem elevadas quantidades de IL-12 que estimula quer a imunidade inata por células NK, quer a



imunidade adaptativa por células B e T, e resistem aos efeitos supressores da IL-10. Expressam ainda várias moléculas acessórias que participam na interação com os linfócitos T na medida em que favorecem a adesão e co-estimulação, como por exemplo ICAM-1/CD45 e LFA-3/CD58 e aumentam também a expressão de moléculas MHC.<sup>23</sup>

#### 2.4. Ativação da imunidade adaptativa

Após o contacto com antígeno, a ativação das células T é determinada pela intensidade e duração do contacto com as DCs, que, por sua vez, são fatores condicionados pela expressão de moléculas co-estimulatórias e MHC durante a maturação das células dendríticas. O reconhecimento específico dos antígenos por estas células é feito por meio dos FcR. As moléculas MHC, expressas à superfície das células dendríticas, determinam o fenótipo de células T ativado, sendo que as MHC classe-I apresentam os péptidos às células T CD8<sup>+</sup> e as MHC classe-II apresentam às células T CD4<sup>+</sup>. A interação entre as células dendríticas e as células T faz-se através da sinapse imunológica (IS) criada.<sup>24</sup>

As DCs secretam várias citocinas e o fenótipo exibido pelas células T CD4<sup>+</sup> *naive* vai depender do perfil de citocinas libertadas durante a ativação. A IL-12 vai estimular a ativação das células T<sub>H</sub>1, com libertação de INF- $\gamma$  e IL-2 e indução das células T CD8<sup>+</sup>. A estimulação das células T<sub>H</sub>2 é realizada através da ligação OX40 e estas são responsáveis pela produção de IL-4, IL-5 e IL-13 e induzem ainda a ativação das células B que, por sua vez, estão por vezes envolvidas em processos de auto-imunidade. As células T<sub>H</sub>17, que participam na potenciação dos neutrófilos e potenciam reações alérgicas auto-ímmunes, sofrem indução pela libertação de TGF- $\beta$ , IL-1 e IL-6. Finalmente, as células T<sub>reg</sub> são estimuladas pelo TGF- $\beta$  na ausência de citocinas pró-inflamatórias. Por outro lado, a expansão clonal, assim como as funções efetoras das células T CD8<sup>+</sup> dependem da ligação CD40 destas mesmas células.<sup>25</sup>

No que diz respeito às células B, as DCs participam na sua ativação uma vez que ativam, numa primeira instância, as células T CD4<sup>+</sup> que são responsáveis pela estimulação do crescimento das células B, com produção de anticorpos. As DCs foliculares, encontradas nos nódulos linfáticos, vão formar complexos antígeno-anticorpo com as células B, assegurando a continuidade da sua estimulação e, por consequência, dando origem às células B de memória.<sup>24</sup>

As células dendríticas ativam também as células NK através da secreção de IL-12, IL-15 e INF tipo I, sendo que a IL-12 estimula a sua atividade citolítica. Por último, as DCs participam ainda

na ativação nas células NKT pela apresentação de antígenos de natureza lipídica através de moléculas CDI.<sup>24</sup>

Para além da sua função enquanto APCs, as DCs atuam na prevenção reações de auto-imunidade através da indução quer de tolerância central, pela potenciação da apoptose de linfócitos T auto-reativos no timo, que de tolerância periférica, pela estimulação de células T<sub>reg</sub>.<sup>25</sup>

### **3. IMUNOTERAPIA ANTI-TUMORAL COM DCs**

O conceito de tirar proveito das propriedades do sistema imunológico no combate ao cancro data de há mais de dois séculos. No entanto, face às dificuldades na aplicação eficaz do mesmo em contexto terapêutico real, a imunoterapia como tratamento no cancro é uma realidade recente.<sup>26</sup>

As estratégias de imunoterapia têm por base a resposta imunológica dos linfócitos T no combate anti-tumoral. De acordo com a sua estratégia de ação, a imunoterapia anti-tumoral pode ser dividida em ativa e passiva. A imunoterapia passiva recorre duas estratégias: anticorpos monoclonais que modulam imunologicamente as células T e transferência adotiva de células T. A imunoterapia ativa baseia-se em vacinas anti-tumorais de DCs carregadas com TAAs. Este género de terapia tem como pilares as propriedades intrínsecas das DCs enquanto potentes e especializadas APCs, potenciando uma resposta anti-tumoral por parte de células T específicas dos TAAs.<sup>26</sup>

#### **3.1. Vacinas ex-vivo**

As vacinas de DCs *ex vivo* representam o método de administração de DCs mais utilizado, sendo que as DCs usadas neste tipo de terapia podem ser autólogas – as mais utilizadas, ou alogénicas. As DCs alogénicas são normalmente obtidas de um dador saudável através de diferenciação de células mononucleares do sangue periférico (PBMC). Embora sejam menos utilizadas, existem evidências que defendem que os antígenos leucocitários humanos (HLA) alogénicos constituem um forte sinal imunogénico e, por conseguinte, desempenham um papel na ativação da imunidade antitumoral.<sup>27</sup>

Dado que as DCs circulantes representam apenas 1% das PBMC, as DCs usadas neste tipo de vacinas são usualmente obtidas através de precursores como monócitos CD14+ e

progenitores hematopoiéticos CD34+, por um processo denominado leucaferese.<sup>28</sup> As DCs derivadas dos monócitos (moDCs) são as mais amplamente utilizadas neste método. Os monócitos CD14+ são isolados e é induzida a sua diferenciação em DCs imaturas através de cultura com GM-CSF e IL-4 num período de 5 a 6 dias.<sup>26</sup> Por outro lado, os precursores CD34+, antes da realização da leucaferese, são mobilizados a partir da medula óssea por exposição a GM-CSF. Posteriormente, estas células são submetidas a cultura celular com GM-CSF, Flt3L e TNF- $\alpha$ , diferenciando-se em moDCs, DCs de fenótipo semelhante às células de Langerhans e células mieloides em diferentes fases de diferenciação.<sup>29</sup>

O passo seguinte na elaboração das vacinas é a maturação, uma vez que as DCs imaturas têm fraca capacidade de desencadear uma resposta imunológica. Neste sentido, estas células são expostas a um meio de cultura rico em citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) durante 2 dias. A fase final do processo prede-se com o carregamento das DCs com TAAs imunogénicos. Esta etapa do processo pode ser realizada tanto em DCs imaturas como em DCs maduras.<sup>26</sup> No entanto, há que ter em atenção que dos TAAs, apenas uma pequena percentagem é, de facto, imunogénica e nem todos estão ligados à rejeição tumoral. Quanto ao método de carregamento das DCs com antigénios, vários são praticados: DCs pulsadas com TAAs (estes podem ser isolados ou recombinantes), transfeção de mRNA tumoral para as DCs, transdução das DCs com genes que codificam TAAs e ainda carregamento das DCs com lisados de células tumorais ou células tumorais apoptóticas. Nenhum deste procedimentos foi associado à indução de toxicidade específica.<sup>29</sup>

Após o processo de elaboração das vacinas, segue-se a administração ao doente. A escolha da via de administração é um passo crítico uma vez que condiciona a migração das DCs até aos nódulos linfáticos, existindo várias opções associadas a diferentes taxas de sucesso neste aspeto: intravenosa, intradérmica e intranodal.<sup>26</sup> A vacinação intradérmica, embora induza também uma resposta imunológica, foi associada a uma menor taxa de eficácia relativamente às outras duas vias uma vez que as DCs acabam por se localizar nos pulmões, baço, fígado e medula óssea em vez de nos nódulos linfáticos. A via intradérmica é a mais utilizada, sendo as células injetadas perto de nódulos linfáticos superficiais. No entanto, esta opção apresenta a desvantagem de a maioria das DCs morrerem no local de injeção, com apenas uma percentagem a chegar eficazmente aos nódulos linfáticos. A injeção intranodal objetiva a obtenção de um maior número de DCs nos nódulos linfáticos. Contudo, a sua maior eficácia relativamente à via intradérmica ainda não foi inequivocamente comprovada.<sup>26</sup>

Outra das variáveis farmacológicas ainda não completamente padronizada é a dose de administração. A dose máxima das vacinas é, por norma, condicionada pelo número de DCs

produzidas pelo processo de leucaferese, não havendo ainda informação conclusiva no que respeita às doses máximas toleráveis e, conseqüentemente, quanto à relação entre a dose e a toxicidade. Foi já demonstrada a existência de uma relação positiva entre a dose total de DCs e os resultados clínicos concretos, apoiando a premissa de que o estabelecimento da dosagem apropriada é um fator crítico e relevante para o sucesso da terapêutica. Ainda assim, dados recolhidos de vários ensaios clínicos sustentam a evidência de que as vacinas de DCs têm eficácia comprovada mesmo em doses baixas.<sup>26</sup>

### **3.2. Vacinas in vivo**

As vacinas de DCs preparadas por cultura *ex vivo* apresentam inúmeras vantagens, de entre as quais se destacam o facto de poder ser escolhido um subtipo específico de DCs no qual se vão carregados os antigénios, a estimulação destas células é realizada *ex vivo* contornando a possibilidade de ativação sistémica de outras APCs e, por fim, o seu estado de ativação pode ser confirmado antes da administração. Posto isto, são também significativas as desvantagens desta estratégia: uma das maiores barreiras que apresenta é a necessidade de preparação de vacinas de DCs específicas para cada doente, o que se traduz num processo moroso e trabalhoso; por outro lado, a preparação destas vacinas implica elevados custos, tornando-a acessível a um número restrito de pessoas; para além disso, as DCs carregadas com os antigénios em cultura *ex vivo* demonstraram dificuldade em migrar eficazmente até aos nódulos linfáticos.<sup>30</sup>

O carregamento direto *in vivo* de antigénios nas DCs representa uma estratégia alternativa na imunoterapia baseada em DCs que permite contornar vários obstáculos do processo anteriormente apresentado.<sup>30</sup>

Vários estudos pré-clínicos demonstraram que este processo de entrega direta de antigénios às DCs induz uma resposta humoral, sendo que para a estimulação de uma resposta celular é necessária a administração concomitante de um estímulo de maturação ou ativação de DCs.<sup>30</sup>

Uma das estratégias utilizadas no direcionamento de antigénios para as DCs são os anticorpos monoclonais. Os anticorpos biespecíficos possuem a capacidade de reconhecer o antigénio e o recetor específicos das DCs, induzindo potentes respostas humorais. Os CLR<sub>s</sub> são os recetores das DCs mais utilizados nesta estratégia. O interesse relativo aos anticorpos prende-se com o aumento da especificidade do processo de direcionamento, uma vez que a especificidade dos diversos subtipos de DCs modula e controla a resposta imune potenciada.<sup>30</sup>

Outro processo de apresentação de antígenos às DCs são as nanovacinas. Trata-se de nanocomplexos que funcionam como sistemas de entrega de antígenos e estímulos imunes, importantes na ativação das DCs e células T. O tamanho destes sistemas condiciona a sua distribuição: as nanopartículas de menores dimensões (<100 nm) são transportada pelo líquido intersticial para os nódulos linfáticos, interagindo com as DCs aí residentes. Por outro lado, as nanopartículas de maiores dimensões (>500 nm) são fisicamente retidas na pele contactando com as DCs da pele e monócitos, migrando posteriormente para os nódulos linfáticos. As nanopartículas com um tamanho intermédio podem sofrer os dois processos.<sup>31</sup>

Um fator importante na crucial das nanovacinas é a eficácia com que atingem as DCs de modo a carregarem os antígenos. Existem dois processos de direcionamento destes sistemas para as DCs. No direcionamento passivo, as nanopartículas são direcionadas para locais abundantes em DCs, tirando proveito da capacidade natural destas células fagocitarem elementos estranhos ao organismo. Já no direcionamento ativo, as nanovacinas contêm, para além dos antígenos, ligandos específicos dos recetores de superfície das DCs de modo a aumentar a sua eficácia.<sup>31,32</sup> É frequente as nanopartículas estarem revestidas por anticorpos à superfície que aumentam a especificidade para determinados recetores de DCs, o que contorna a desvantagem de ativação sistémica de outras APCs e toxicidade. Para além disto, estes sistemas contêm ainda adjuvantes que participam na maturação das DCs.<sup>28</sup>

A utilização de adjuvantes prende-se com a potenciação das respostas imunológicas específicas para os antígenos, podendo atuar por aumento da qualidade, magnitude ou duração da resposta. Nas vacinas de DCs, particularmente, a integração de adjuvantes tem como objetivo a maturação e ativação das respostas imunológicas.<sup>30</sup>

### **3.3. Vacinas de células de fusão DC-tumor**

O número limitado de TAAs conhecidos disponíveis para serem carregados em DCs e posterior apresentação e a sua imunogenicidade variável são das maiores limitações dos processos apresentados anteriormente. Associado a estes factos está a capacidade do tumor para alterar a expressão de antígenos de modo a escapar às respostas imunológicas contra os TAAs.<sup>33,34</sup>

Um processo alternativo na imunoterapia tumoral baseada em DCs são as vacinas baseadas em células criadas através da fusão de DCs e células tumorais autólogas inteiras, as chamadas células de fusão DC-tumor.<sup>33,35</sup> Uma vez que a célula tumoral faz parte do sistema, as células de fusão são capazes de processar um vasto leque de TAAs, de entre os quais antígenos ainda

não identificados e que podem ter interesse imunogénico. Assim, as células de fusão atuam como eficientes APCs que expressam tanto TAAs conhecidos como não identificados através de molécula MHC classe I e II.<sup>33</sup>

As células de fusão estimulam respostas anti-tumorais por parte das células T auxiliares e citotóxicas apresentando antígenos internalizados e sintetizados pela própria célula, respetivamente.<sup>34</sup>

Em ensaios clínicos de fase I realizados em pacientes com mieloma múltiplo, as vacinas de células de fusão DC-tumor induziram eficazmente respostas imunológicas celulares contra células tumorais e respostas imunológicas humorais direcionadas contra TAAs, tendo sido observado, na maioria dos pacientes, uma estabilização da doença.<sup>34</sup> No processo de fabrico das vacinas, recorreu-se à leucaferese para isolar PBMC da medula óssea, tendo sido posteriormente postas em cultura com GM-CSF e IL-4 durante 5 a 7 dias. Numa fase seguinte, o processo de maturação foi induzido por cultura com TNF- $\alpha$  durante 2 a 3 dias. Seguiu-se a cultura das DCs com células tumorais na presença de polietilenoglicol (PEG). A quantificação de células de fusão foi feita através da percentagem de células que expressavam marcadores específicos das DCs e células do tumor.<sup>34,35</sup>

Esta estratégia de vacinação provou ser bem tolerada pelos pacientes, não induzindo evidências significativas de autoimunidade.<sup>34</sup> No entanto, uma das maiores limitações desta técnica é a dificuldade em obter amostras significativas de células tumorais autólogas devido às complicações técnicas na cultura celular das mesmas. Numa tentativa de contornar este obstáculo, recorre-se a linhas celulares tumorais alogénicas, uma abordagem apoiada pela evidência de que as células tumorais alogénicas partilham vários TAAs com as células tumorais autólogas.<sup>33</sup> Por outro lado, as DCs autólogas podem exibir uma diminuição da sua capacidade funcional pro influência do microambiente tumoral. Desta forma, é possível recorrer-se a DCs alogénicas de doadores saudáveis para solucionar este problema.<sup>35</sup>

### **3.4. Segurança e eficácia**

A vacinação com DCs tem por base a indução de células T específicas de determinados antígenos tumorais para que reconheçam e erradiquem as células tumorais. No entanto, devido à falta de standardização, são vários os protocolos de vacinação e, embora todos tenham demonstrado sucesso em termos de imunogenicidade, ainda está por definir claramente a melhor via de administração, doses e frequência de injeção.<sup>28</sup>

Numa perspetiva teórica, a imunoterapia no cancro, nomeadamente as vacinas baseadas em DCs, tem aplicabilidade nos mais diversos tipos de cancro. No entanto, na prática clínica a realidade é diferente e apenas alguns tipos de cancro foram testados para este tipo de abordagem. Este facto deve-se a algumas dificuldades práticas nos ensaios clínicos, de entre as quais se destacam a limitação de conhecimento no que respeita a TAAs imunogénicos ou a dificuldade em conseguir amostras tumorais suficientemente robustas quando se recorre a lisados tumorais para conceção das vacinas, e ainda as diferentes eficácias de migração das DCs nas diferentes vias de administração.<sup>28</sup>

Nas últimas décadas foram levados a cabo inúmeros ensaios clínicos relativos a vacinas baseadas em DCs no tratamento do cancro em que se estabeleceu e comprovou que as vacinas são eficazes na indução de respostas imunológicas específicas para determinados antígenos. No entanto, estes resultados não se refletem num aumento significativo na sobrevivência dos doentes.<sup>30</sup>

Dos ensaios clínicos realizados neste âmbito, poucos foram os que chegaram à fase III, em parte porque as vacinas baseadas em DCs ainda não atingiram o potencial desejado, mas principalmente porque se trata de um processo que acarreta elevados custos. No sentido de alcançar uma maior aplicabilidade clínica, é necessário estabelecerem-se claramente os protocolos de elaboração das vacinas de modo chegarmos a um produto bem estabelecido e reproduzível. Atualmente é elevada a relação custo-benefício das vacinas baseadas em DCs e outras terapias celulares mas têm sido implementadas medidas nos processos no sentido de contrariar esta tendência. Um exemplo disso é a criopreservação das DCs após colheita, maturação e ativação de modo a evitar este passo a cada administração, resultando numa diminuição dos custos envolvidos.<sup>28</sup>

A segurança deste tipo de intervenção tem sido alvo de estudo e está bem documentada em vários ensaios clínicos de fase I e II.<sup>28</sup> Os efeitos secundários subjacentes às vacinas baseadas em DCs são mínimos e, na sua maioria, autolimitados, sendo que a maioria se prende com sintomas gripais, febre e reações locais no local de injeção. No que diz respeito à toxicidade, são raros os relatos de casos que envolvem toxicidade superior a grau 2 num esquema terapêutico de monoterapia com este tipo de vacinas.<sup>28,36</sup>

#### 4. SIPULEUCEL-T (PROVENGE)

A sipuleucel-T é a primeira vacina baseada em imunoterapia celular autóloga para o cancro, tendo sido aprovada pela FDA em 2010. A Dendreon Corporation, EUA, é a empresa detentora da patente da vacina concebida para pacientes assintomáticos ou que apresentam sintomas mínimos de mCRPCa, uma vez que não evidencia efeitos diretos no cancro. No campo da imunoterapia, esta vacina representa a única opção disponível que demonstrou resultados no aumento da sobrevivência do doente.<sup>37</sup> Num contexto mais abrangente, existem dois agentes de quimioterapia com eficácia comprovada no aumento da sobrevivência dos pacientes – docetaxel e carbitaxel.<sup>37</sup> No entanto, a sua administração é frequentemente adiada até ao aparecimento de sintomas devido à toxicidade demonstrada, pelo que a sipuleucel-T representa uma solução de crescente interesse.<sup>38</sup>

A sipuleucel-T toma partido da fosfatase ácida prostática (PAP), um antigénio expresso por mais de 95% dos adenocarcinomas pancreáticos e que apresenta uma elevada especificidade para a próstata.<sup>37</sup> O objetivo terapêutico é a estimulação de células T específicas de PAP para o reconhecimento e combate das células tumorais que expressam este antigénio. Para tal, a vacina é desenhada a partir de uma proteína de fusão, denominada PA2024, que resulta da conjugação da PAP recombinante e GM-CSF recombinante.<sup>38</sup>

Numa fase inicial, são obtidas PBMC autólogas através de leucaferese, posteriormente incubadas com a proteína de fusão. O GM-CSF, um ativador das células imunológicas, vai induzir o crescimento e ativação das APCs, estimulando paralelamente a expressão de outras moléculas com atividade imunológica, de entre as quais citocinas e moléculas co-estimuladoras. As APCs, por sua vez, internalizam e processam o PAP para futura apresentação às células T.<sup>37,38</sup> De modo a contornar o microambiente imunossupressor gerado pelas células tumorais *in vivo*, este processo é realizado *ex vivo*.<sup>37</sup>

Após ativação e cerca de 40 horas de incubação com PA2024, as APCs maduras, designadas APC8015, são lavadas para remover a proteína de fusão e suspensas numa solução estéril designada Lactared Ringer's Injection USP de modo a serem injetadas no paciente novamente.<sup>37,38</sup>

A libertação da sipuleucel-T ocorre de acordo com certas especificações como os resultados de esterilidade e a contagem de células que preconiza, pelo menos, 50 milhões de células CD54+.<sup>38</sup>



Além das APCs maduras carregadas com PAP que constituem o princípio ativo, a vacina contém ainda outros tipos de células, nomeadamente células T, células B e células NK numa mistura final que é condicionada pelo produto resultante da leucaferese. Deste modo, as APCs ativadas *ex vivo* promovem a ativação de células T *ex vivo* ao longo do processo de cultura e *in vivo* após a infusão da vacina.<sup>38</sup>

No total, são realizadas três leucafereses, cada uma correspondente a uma dose da vacina.<sup>38</sup> O tratamento consiste, assim, em três ciclos e tem uma duração de cerca de 4 semanas. Cada ciclo compreende duas fases – na primeira, o paciente é submetido a uma leucaferese num centro de recolha aprovado. As células obtidas são posteriormente maturadas no produto final em instalações específicas para o efeito e, finalmente, administradas novamente no paciente por infusão após 3 dias.<sup>37</sup> O produto obtido da primeira leucaferese é então administrado no terceiro dia do esquema terapêutico, sendo que para as segunda e terceira doses, este processo é realizado novamente, por norma, no décimo quarto e vigésimo oitavo dias. É de mencionar que as duas últimas doses da vacina diferem substancialmente da primeira uma vez que, embora o processo de obtenção seja idêntico, a quantidade de APCs ativadas e células T específicas de PAP aumenta progressivamente a cada dose. Consequentemente, no final do processo, a sipuleucel-T apresenta-se como um produto heterogéneo com variações de dose para dose no esquema terapêutico de cada doente.<sup>38</sup>

O ensaio clínico de fase III D9902B – *IMPACT (Immunotherapy Prostate Adenocarcinoma Treatment)* foi responsável pela aprovação da sipuleucel-T pela FDA. Este foi precedido de dois outros ensaios clínicos de fase III – D9901 e D9902A, que lhe serviram de base. Os três casos tratam-se de ensaios randomizados, em dupla ocultação e controlados por placebo.<sup>38</sup>

O primeiro ensaio clínico, D9901, publicado em 2006 contou com 127 participantes. Os critérios de aceitação especificavam uma sobrevivência expectável de, no mínimo, 3 meses, os participantes não podiam ter sido submetidos a mais de duas linhas de quimioterapia, sendo que a última sessão deveria ter ocorrido há mais de 3 meses, não podia haver historial de doença visceral ou fraturas no esqueleto apendicular e, finalmente, os pacientes não podiam ter sido submetidos a sessões de radioterapia há menos de 1 ano. O ensaio realizou-se com base numa proporção de 2:1 para a administração de sipuleucel-T e de placebo, sendo que as administrações eram feitas em 3 ciclos separados nas semanas 0, 2 e 4.<sup>37</sup> O tempo médio de progressão da doença foi o principal objeto de estudo e os resultados obtidos foram de 11,7 semanas para o grupo submetido a sipuleucel-T e 10,0 semanas no grupo controlo. Contudo, os resultados não demonstraram ser estatisticamente significativos.<sup>37,38</sup> A sobrevivência global média obtida para o grupo tratado com sipuleucel-T foi de 112 semanas, enquanto que para o

grupo controlo foi de 93 semanas, o que se traduz num aumento de 4,5 meses a favor da sipuleucel-T. Os resultados obtidos para este parâmetro, por sua vez, apresentaram já significado estatístico.<sup>38</sup>

Posteriormente foi realizado um segundo ensaio clínico, D9902A, que utilizou os mesmos critérios de seleção do primeiro ensaio, recorrendo a 98 participantes.<sup>37</sup> O tempo médio de progressão da doença obtido para o grupo exposto a sipuleucel-T foi de 10,9 semanas e para o grupo controlo foi de 9,9 semanas e a sobrevivência global média foi de 15,7 meses e 9,0 meses para o grupo tratado com sipuleucel-T e para o grupo controlo, respetivamente. Para além destes resultados, este ensaio concluiu ainda que a sobrevivência no ano 3 era cerca de 50% mais elevada no grupo de sipuleucel-T, com 32% para o grupo da vacina e 21,2% para o grupo controlo.<sup>38</sup>

Os dois ensaios clínicos apresentados têm como falha comum o objetivo primário de estudo – o tempo médio de progressão da doença, na vez de apresentarem como foco a sobrevivência global média.<sup>37</sup>

D9902B foi o terceiro ensaio clínico de fase III realizado para a sipuleucel-T e permitiu a aprovação da vacina pela FDA.<sup>38</sup> O estudo contou com 512 participantes que cumpriam determinados critérios: doença progressiva assintomática ou com sintomas mínimos, uma pontuação de 0 ou 1 na escala do *Eastern Cooperative Oncology Group*, qualquer pontuação na escala de Gleason, e não podiam apresentar metástases viscerais, fraturas ósseas patológicas, compressão da medula espinhal ou tratamento com glucocorticoides sistémicos, radiação, cirurgia e tratamento sistémico para PCa nos meses anteriores (à exceção de castração cirúrgica ou médica). Os participantes foram randomizados numa proporção de 2:1 para a administração de sipuleucel-T e placebo, sendo que receberam um total de 3 administrações em intervalos de 2 semanas.<sup>37,38</sup> Cada dose foi administrada por infusão 3 dias após a leucaferese.<sup>37</sup> O ensaio apresentou uma percentagem de redução de 22% no risco de morte relativo em comparação com o grupo controlo.<sup>37</sup> IMPACT apresentou ainda uma sobrevivência média global de 25,8 meses para o grupo tratado com sipuleucel-T e 21,7 meses para o grupo administrado com placebo, o que se reflete num aumento de 4,1 meses na sobrevivência média correspondente ao tratamento com a vacina.<sup>37,38</sup> No que diz respeito ao tempo médio de progressão da doença, à semelhança do que se verificou nos ensaios anteriores, não foram obtidos resultados com uma diferença estatística significativa.<sup>37</sup> (Anexo 2)

Quanto aos dados relativos à segurança, a sipuleucel-T foi bem tolerada nos 3 ensaios clínicos.<sup>37</sup> Os efeitos adversos mais frequentes relatados consistiram maioritariamente em calafrios, pirexia e fadiga, com uma intensidade mínima a moderada, estando relacionados com reações agudas associadas à infusão.<sup>37,38</sup> Os efeitos relatados ocorreram, por norma, dentro de 1 dia após a infusão e a maioria foi resolvida dentro de 2 dias.<sup>38</sup> As reações adversas graves (grau 3) foram pouco frequentes e incluíram as relatadas anteriormente e ainda astenia, dispneia, hipoxia, broncoespasmos, tonturas, cefaleias, hipertensão, dores musculares, náuseas e vômitos.<sup>37,38</sup> No que diz respeito à adesão terapêutica, nenhum dos estudos revelou taxas elevadas de descontinuidade por parte dos participantes.<sup>37</sup> (Anexo 3)

São, contudo, ainda necessários estudos no sentido de aumentar a eficácia da sipuleucel-T, tendo em consideração a eficácia comparativa com outras opções terapêuticas e a sua toxicidade limitada. Algumas medidas com potencial para aumentar a eficácia da vacina consistem em: aumentar o número de doses administradas de modo a potenciar o alcance da resposta imunológica; iniciar o tratamento numa fase mais precoce da doença visando aumentar o tempo de resposta contra um número mais limitado de células tumorais; implementar esquemas terapêuticos que combinam a vacina com outros agentes com potencial para estimular e acelerar a resposta imune.<sup>38</sup>

Apresentam-se, de seguida, alguns agentes com eficácia imunoterapêutica: IL-7 (fator de crescimento das células T) aumenta o número de células T *naive*; IL-15 (fator de crescimento das células T) aumenta o crescimento e proliferação das células T; ligando CD40 e outros ligandos ativam as APCs e DCs; Flt-3 aumenta o número de APCs; adjuvantes como IL-12 potenciam a resposta das células T; anti-CD137 e outros agonistas ativam e estimulam as células T; inibidores de *immune checkpoint* das células T anti-CTLA4 e anti-PD1; anti-IL-10, anti-TGF- $\beta$  outros agentes inibem e neutralizam células tumorais e citocinas imunossupressoras.<sup>38</sup>

De um modo geral, uma grande parte dos pacientes submetidos a sipuleucel-T terá, num estágio mais avançado da doença, de recorrer a quimioterapia. No entanto, a vacina trás consigo a perspectiva de um aumento da sobrevivência num estado precoce do mCRPCa, sendo uma mais valia nas opções terapêuticas disponíveis. Neste sentido, uma das questões que se impõe é a determinação específica da altura mais indicada para a inserção da vacina na terapêutica da doença. É de consenso geral que a sipuleucel-T deve anteceder a quimioterapia. Todavia, pacientes previamente submetidos a quimioterapia não são excluídos da administração da vacina, especialmente nos casos em que a doença se apresenta ainda estável. Muitos dos pacientes administrados com agentes quimioterápicos continuam a tomar prednisona em doses baixas como componente deste tratamento. Contudo, devido a

potenciais efeitos nefastos no sistema imunológico, os corticosteroides não foram incluídos nos ensaios clínicos de sipuleucel-T e devem ser interrompidos antes da toma da mesma.<sup>38</sup> Apesar das vantagens comprovadas, a disponibilidade da vacina à população é ainda bastante limitada pelo elevado custo – 140,536 dólares americanos, perante o ganho de 0,37 anos de vida ajustados por qualidade. Análises económicas já realizadas revelam que a vacina não é ainda custo-efetiva.<sup>37</sup>

## 5. CONCLUSÃO

O PCa é o tipo de cancro mais comum entre a população masculina e representa a segunda maior causa de morte por cancro, logo a seguir ao cancro do pulmão. Quanto às opções terapêuticas, estas dependem do estado de avanço da doença aquando do diagnóstico. Ainda assim, mesmo nos casos em que a doença é detetada num estado precoce, a tendência é a evolução para mCRPCa, que se apresenta como virtualmente intratável.

A intensão de explorar das potencialidades do sistema imunológico do próprio indivíduo no tratamento do cancro remonta ao século XVIII. No entanto, os primeiros avanços concretos neste campo com resultados na prática clínica são recentes.

O crescente entendimento científico acerca do papel crucial dos diferentes efetores imunológicos no combate tumoral, nomeadamente no que diz respeito ao microambiente imunológico e tumoral que regula a sua função efetora e mecanismos que levam ao seu recrutamento e ativação resultou num vasto leque de terapias com eficácia comprovada baseadas na resposta imunológica anti-tumoral desencadeada por estes efetores. As DCs, em particular, devido ao papel central que desempenham no reconhecimento das células tumorais, levando à sua subsequente eliminação por células efetoras, têm adquirido crescente interesse nas últimas décadas no campo da imunoterapia tumoral. Neste sentido, o surgimento das vacinas anti-tumorais baseadas em células dendríticas representa um importante marco nos recentes avanços em imunoterapia.

Se por um lado as estratégias de imunoterapia emergentes representam novas e interessantes perspectivas de tratamento, é também certo que há ainda um longo caminho a percorrer neste campo uma vez que nenhuma das opções atualmente disponíveis despoletou uma resposta completamente satisfatória. Posto isto, têm sido vários os esforços no sentido de aperfeiçoar os protocolos de produção de vacinas baseadas em DCs. Para além disso, mais e melhores resultados podem ser alcançados através da combinação de estratégias de imunoterapia com

outras formas de terapia, potenciando a atividade anti-tumoral das células do sistema imunológico.

O surgimento da sipuleucel-T em 2010, com impacto na sobrevivência dos doentes, veio alterar a conjuntura clínica do mCRPCa. Embora seja difícil determinar objetivamente a esperança de vida, esta vacina alargou a sobrevivência média de, até então, cerca de 20 meses.

A consciencialização de que as células imunológicas desempenham um importante papel na evolução do PCa levou a um investimento na descoberta de novas formas de terapias baseadas nestas células, de entre as quais vacinas terapêuticas, inibidores de *checkpoint* e moduladores imunológicos, anticorpos monoclonais entre outros. Atualmente são vários os ensaios clínicos em curso relativos a novas formas de imunoterapia, nomeadamente novas vacinas. (Anexo 4)

O advento da imunoterapia tumoral abre-nos então novas portas e novos desafios no mundo da oncologia, com estratégias promissoras e resultados clínicos comprovados. Ainda assim, são necessários esforços no sentido de melhorar as opções terapêuticas já existentes e explorar novos caminhos neste campo.

# Capítulo II

**RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA**

(Farmácia Central)

## **ABREVIATURAS**

**FFUC** – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM** – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

## I. INTRODUÇÃO

O início de uma nova etapa trás consigo um receio e ansiedade característicos, mas também uma vontade de abraçar o desconhecido e investir em novas experiências. Foi assim que, após quatro anos e meio de formação teórica na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, iniciei o primeiro contacto com o mundo profissional – agora sim, como futura farmacêutica. Esta nova fase trouxe consigo novos desafios e novas metas que me incentivaram a trabalhar na busca da excelência enquanto futura profissional.

Após a extensa aprendizagem teórica, eis o momento em que nos deparamos com as vastas vertentes da profissão. Confesso que, inicialmente, a farmácia comunitária não era uma área que me despertava particular interesse, talvez pelo pouco contacto que tive com o ramo – apenas um estágio de verão de cerca de três semanas. Os quatro meses de estágio na farmácia Central, em Coimbra em muito contribuíram para uma mudança de perspetiva. Se iniciei esta etapa com o estigma de que a farmácia comunitária não seria a vertente profissional na qual encontrava a minha vocação, saí com a certeza de que trabalhar nesta área me permitiria atingir a minha realização profissional e, em parte, pessoal pela possibilidade de, de alguma forma, ter um papel ativo na saúde e bem-estar de alguém.

Serve o presente relatório para expor, através de uma análise SWOT, uma análise crítica da minha experiência de estágio, descrevendo aquilo que retiro como pontos fortes (*Strengths*) e pontos menos favoráveis (*Weaknesses*), as oportunidades que me proporcionou (*Opportunities*) e as ameaças que encontrei (*Threats*).



## 2. ANÁLISE SWOT

<p><b>PONTOS FORTES</b></p> <p>Plano de estágio</p> <p>Equipa técnica e profissional</p> <p>Organização por grupos farmacológicos</p> <p>Aproximação ao utente</p> <p>Localização da farmácia</p> <p>Formação contínua</p> <p>Diversidade de serviços prestados</p>	<p><b>PONTOS FRACOS</b></p> <p>Preparação de manipulados</p> <p>Faixa etária da maioria dos utentes</p> <p>Número de estagiários concomitantes</p>
<p><b>OPORTUNIDADES</b></p> <p>Participação em ações de formação</p> <p>Participação na gestão interna de produtos e campanhas</p> <p>Colaboração com um lar de 3ª idade</p>	<p><b>AMEAÇAS</b></p> <p>Farmácias circundantes e superfícies de venda de MNSRM</p> <p>Falta de confiança no atendimento por estagiários</p> <p>Plano curricular de MICF</p>

### 2.1 Pontos Fortes

#### Plano de estágio

O primeiro ponto forte que destaco no meu estágio curricular em farmácia comunitária é a organização de um plano de estágio desenhado para acompanhar o ritmo individual de cada estagiário. De facto, no meu primeiro dia de estágio em que me foi explicado o fundamento teórico de cada uma das funções que viria a desempenhar durante os quatro meses, foi-me também transmitido que não haveria um prazo estipulado para cada uma delas. Neste sentido, e porque cada pessoa tem um ritmo de trabalho e aprendizagem diferente, foi-me dada a liberdade de me adaptar e familiarizar com as diferentes vertentes de trabalho, sem descurar o apoio contínuo e incessante da equipa técnica. Este facto revelou-se verdadeiramente importante para uma maior autonomia na realização das tarefas, uma vez que me foi cedido o tempo necessário, sem a pressão de corresponder a prazos convencionados, para aplicar em contexto real os conhecimentos e práticas teóricas adquiridas nos quatro anos e meio de formação académica.

Dito isto, o meu plano de atividades teve início no *backoffice* da farmácia, com a receção de encomendas e aprovisionamento de produtos – estabeleci o primeiro contacto com o *stock*

de medicamentos e distribuidores da farmácia, o que me possibilitou a associação dos princípios ativos aos nomes comerciais dos medicamentos; iniciei a adaptação ao sistema informático SIFARMA 2000® e familiarizei-me com o processo de armazenamento dos produtos.

Seguiu-se o primeiro contacto com o doente no gabinete com a medição de parâmetros fisiológicos e bioquímicos. Aqui realizei a medição da pressão arterial, glicémia, colesterol total e triglicéridos. O ambiente mais intimista do gabinete possibilitou-me uma abordagem mais próxima ao utente, permitindo-me uma interação mais dinâmica e livre da pressão do atendimento ao balcão em que procurei perceber o historial da doença e a medicação tomada, tentando estabelecer um aconselhamento farmacoterapêutico personalizado e adaptado às necessidades específicas de cada pessoa.

O passo seguinte foi, então, o atendimento ao balcão – algo que me despertava um certo receio pela falta de experiência profissional, mas que foi facilitado pela realização das funções anteriores. Este foi, sem dúvida, o aspeto de maior relevância durante toda a experiência. Esta etapa foi, naturalmente, precedida e acompanhada de uma aprendizagem contínua e contextualização no que toca à postura profissional, resposta a às necessidades individuais, capacidade de comunicação e adaptação da abordagem às características do utente e às mais diversas situações. Considero que um bom profissional não se faz apenas do conhecimento teórico e destaco, neste sentido, a possibilidade de desenvolver uma componente humanística de aproximação e empatia com a pessoa do outro lado do balcão – um aspeto determinante no interesse por esta vertente profissional.

Posteriormente, e após a familiarização com todas estas funções, tive a oportunidade de acompanhar a faturação, um processo que envolve alguma burocracia e no qual tive contacto com alguns aspetos que me eram menos familiares como os diferentes planos de comparticipação e as organizações envolvidas, validação de diferentes tipos de receitas e outros parâmetros.

Outro dos aspetos que em grande parte contribuiu para a minha autonomia foi a possibilidade de adaptar o meu horário de estágio às minhas necessidades, permitindo-me uma gestão mais eficiente do meu tempo.

## **Equipa técnica e profissional**

Outro dos aspetos que ressalto do meu estágio, e de forma alguma menos importante que o primeiro, foi a equipa técnica que me acompanhou deste o momento da minha chegada. Trata-se de uma equipa jovem e constituída por pessoas altamente profissionais e com uma forte componente humanística que, desde o início promoveu uma integração total e contínua na dinâmica de trabalho. O espírito de tolerância e entreatajuda promovido no ambiente profissional, disponibilidade incessante para responder às mais pequenas dúvidas e o apoio contínuo na realização de todas as tarefas foram os pilares necessários para me desafiar constantemente a saber mais prezando, ainda assim, a minha autonomia de trabalho.

## **Organização por classes farmacológicas**

A farmácia Central não possui robot e tem como método organizacional o armazenamento dos medicamentos em gavetas, por classe farmacológica. Dada a minha falta de experiência profissional e visto não estar acostumada aos nomes comerciais dos medicamentos, este aspeto permitiu-me perceber a vasta gama de produtos com que a farmácia lida, associando progressivamente o princípio ativo e patologia ao nome comercial dos medicamentos e, no caso dos medicamentos genéricos, perceber também o grande número de laboratórios disponíveis para o mesmo medicamento bem como a fidelização dos utentes a um determinado laboratório. Para além disso, permitiu-me ainda ter noção dos produtos com maior rotatividade, identificando mais facilmente as necessidades do grosso dos utentes da farmácia.

Se, por um lado, senti alguma dificuldade inicial em associar os nomes comerciais e alguns princípios ativos às gavetas correspondentes, por outro lado, esta forma de organização revelou-se uma mais valia no atendimento ao público, uma vez que me permitiu identificar mais facilmente os medicamentos prescritos por nome comercial e agilizou o contacto com o utente visto ter mais consciência da vasta gama de oferta. Para além disso, tínhamos sempre disponível um prontuário terapêutico para esclarecer qualquer dúvida e o auxílio do sistema informático.

## **Aproximação ao utente**

A farmácia Central tem um público de utentes muito característico, a sua maioria numa faixa etária mais avançada, sendo uma grande parte fidelizada e frequente. Este facto permitiu-nos

estabelecer uma certa relação de proximidade e conhecer as patologias individuais e medicação habitual de alguns deles, acompanhando de perto o historial de cada pessoa. A empatia que se foi criando permitiu também uma maior confiança no meu trabalho enquanto estagiária, tanto da minha parte como da parte dos utentes que, na sua maioria, se revelaram recetivos ao esclarecimento de qualquer dúvida tolerantes face à inevitável falta de experiência profissional. Para além disso, a maioria dos utentes são pessoas idosas e, quase consequentemente, polimedicadas o que torna o meu papel enquanto profissional de saúde mais complexo e estimulante, procurando estar atenta a eventuais casos de interações farmacológicas e possíveis inconformidades terapêuticas.

Foi ainda bastante gratificante constatar que grande parte do público recorre à farmácia como primeiro contacto com profissionais de saúde para aconselhamento e acompanhamento, depositando na equipa técnica elevada confiança e valorização da opinião profissional.

### **Localização da farmácia**

A farmácia Central tem uma localização privilegiada – a baixa de Coimbra, ponto de passagem de inúmeros turistas e pessoas vindas de fora que nos permitem lidar com diferentes tipos de situações e nos põem à prova diariamente. De entre os vários casos com que me deparei, muitos deles diziam respeito a utentes de passagem que nos traziam medicamentos de outros países e pretendiam encontrar o similar, ou aconselhamento para a melhor opção disponível na eventualidade de não nos ser possível a cedência ou de não existir em Portugal o produto que procuravam.

### **Formação contínua**

A aquisição de conhecimentos teóricos ao longo da formação académica fornece-nos a bagagem necessária para desempenhar funções nas várias vertentes e ramos da profissão, distinguindo-nos de outros profissionais de saúde pela complexa e versátil componente teórica intrínseca. No entanto, os 5 anos de faculdade não são suficientes para a concretização eficiente da atividade profissional e cabe a cada um a busca contínua do conhecimento e atualização técnica e científica. A minha breve passagem pelo mundo da farmácia comunitária permitiu-me, numa primeira instância, a solidificação e maior domínio do saber teórico. Contudo, é-nos diariamente exigido um conhecimento muito mais vasto e concreto para dar resposta às variadas situações que se fazem chegar constantemente. Para além do constante

ensinamento que recebi da equipa técnica, participei também em formações prestadas por comerciais de várias marcas no espaço da farmácia e ainda várias formações promovidas por laboratórios acerca da gama de produtos que ofereciam e das patologias para as quais estes se destinavam, algo que considerei bastante proveitoso.

### **Diversidade de serviços prestados**

Para além da clássica dispensa de medicamentos, a farmácia realiza também a medição de parâmetros bioquímicos, como sendo a medição da glicémia, pressão arterial, colesterol total e triglicéridos. Dada a grande proximidade com os utentes e a frequente visita à farmácia, é possível acompanhar de perto a evolução de uma grande parte. Para além disso, e fora do leque das competências do farmacêutico, a farmácia oferece ainda a possibilidade de acompanhamento e planeamento nutricional através de consultas de nutrição com uma profissional da área.

## **2.2 Pontos Fracos**

### **Preparação de Manipulados**

Devido à escassez de pedidos nesse sentido, e porque a indústria farmacêutica responde eficazmente às necessidades dos utentes, a preparação de manipulados é uma prática que está a cair em desuso. Assim, a farmácia Central não realiza a preparação de manipulados, quer se trate de fórmulas magistrais ou preparados oficinais, pelo que não me foi possível o contacto com a manipulação galénica.

### **Faixa etária da maioria dos utentes**

Se por um lado destaco como aspeto positivo a faixa etária avançada da maioria dos utentes da farmácia pela questão da polimedicação e comorbilidades, que estimulam a aplicação e busca de novos conhecimentos, este facto trás também algumas inconveniências no sentido em que limita o público alvo e, conseqüentemente, o *stock* da farmácia. Deste modo, o contacto com áreas como a dermocosmética ou outras áreas de ação fulcral do farmacêutico, como o aconselhamento de métodos contraceptivos de emergência, foi mais escasso, uma vez que uma população envelhecida não apresenta tanto interesse ou necessidade neste campo face aos problemas de saúde que muitas vezes são múltiplos. Visto que a procura de produtos de

cosmética é pouco significativa e, conseqüentemente, o *stock* disponível é limitado, não me foi possível contactar com a grande diversidade de produtos disponível ou desenvolver uma maior competência para o aconselhamento neste campo.

### **Número de estagiários concomitantes**

Apesar de ser vantajoso o apoio e partilha da experiência com colegas, sentindo, muitas vezes as mesmas dificuldades e receios, o que possibilita e estimula o espírito de interajuda, nem sempre é possível um aproveitamento máximo de todo o tempo de estágio uma vez que nem sempre há funções a desempenhar para todos os estagiários. No entanto, na maior parte do meu tempo de estágio a farmácia contava apenas com duas estagiárias, que considero ser o número ideal uma vez que permite a partilha de experiências e o auxílio mútuo que referi acima, havendo simultaneamente a possibilidade de ambas estarmos ocupadas a tempo inteiro.

## **2.3 Oportunidades**

### **Participação em ações de formação**

A realização do estágio em farmácia comunitária possibilitou-me o acesso a várias formações promovidas por diversos laboratórios da indústria farmacêutica em horário extralaboral e por delegados de informação médica durante o horário de funcionamento da farmácia. A grande maioria tinha como objetivo dar a conhecer aprofundadamente os produtos dos respetivos laboratórios, com todas as suas funcionalidades e gama de aplicabilidade – o que nos permite estar a par da evolução da oferta do mercado, elucidando-nos ainda acerca das patologias a que se destinavam. Além disso, durante a formação temos a possibilidade de colocar questões diretamente aos representantes dos laboratórios que, à partida, estão muito mais aptos a esclarecer qualquer aspeto. Este tipo de iniciativa revelou-se bastante vantajosa no momento do atendimento ao público dado que nos dotou de bases mais sólidas para um melhor entendimento e aconselhamento, quer relativamente aos fármacos, quer à própria doença.

Considero, por isso, que este tipo de formação é uma mais-valia no desenvolvimento profissional do farmacêutico pela constante renovação e atualização dos conhecimentos técnicos e científicos.

## **Participação na gestão interna de produtos e campanhas**

Durante os quatro meses de estágio tive a oportunidade de participar na gestão interna relativa à exposição de determinados produtos de acordo com a época sazonal e campanhas promocionais de determinados laboratórios. De facto, as necessidades e interesses dos utentes são também moldados e variam ao longo do ano com a mudança de estações, condições climáticas, entre outros fares. No início do meu período de estágio, mês de abril, encontrávamo-nos no início da primavera e, com ela, vêm também as reações a alérgenos pelo que interessa ter em exposição produtos que atenuem sintomas de reações alérgicas, sinusite, entre outros problemas que advém deste período. Posteriormente, o espaço de atendimento ao público sofreu uma nova reorganização para exposição de produtos solares e cuidados relacionados com a exposição ao sol, procurando, novamente, responder às necessidades dos utentes em cada momento. Para além das habituais alterações dos expositores de acordo com a época em que nos encontramos, participei ainda na organização do espaço subsequente a várias campanhas promocionais de vários laboratórios, estudando novamente quais as que tinham maior interesse e quais os locais mais indicados para exposição.

## **Colaboração com uma instituição de repouso de 3ª idade**

A farmácia Central trabalha em parceria com uma instituição de repouso que reúne serviço de lar de idosos e unidade de cuidados continuados. Como tal, recebemos solicitações constantes de cedência de medicamentos mediante receita médica, na sua maioria receitas manuais, grande parte associada a diferentes planos de comparticipação, o que me permitiu ter um maior contacto com este tipo de prescrição médica. Para além da cedência de medicamentos, participei também no sistema de organização de receitas por utente e método de pagamento. Uma vez mais, contactei de perto com casos de comorbilidades e polimedicação, permitindo-me perceber a necessidade de boas bases teóricas para a interpretação de eventuais interações medicamentosas.

## **2.4 Ameaças**

### **Farmácias circundantes e superfície de venda de MNSRM**

A farmácia Central situa-se num local privilegiado pelos razões acima já referidas. No entanto, a localização tem também algumas desvantagens pela quantidade de farmácias que se encontram nas proximidades – a Rua da Sofia conta com três farmácias concorrentes e uma

superfície de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM). Este aspeto condiciona a fidelização dos utentes, que muitas vezes recorrem às várias farmácias e, de certa forma, não aceitam que diferentes equipas têm diferentes dinâmicas de trabalho.

Para além das farmácias, como já mencionei, existe também um estabelecimento de venda de MNSRM nas imediações. Os aliciantes preços praticados por estas superfícies ameaçam, muitas vezes, a capacidade de concorrência das farmácias, acabando por desviar parte do público. Contudo, as farmácias são constituídas por equipas técnicas especializadas, dotadas de conhecimento científico e preparadas para o aconselhamento e acompanhamento do utente, algo que outros pontos de venda não podem oferecer.

### **Falta de confiança no atendimento por estagiários**

Algo com que me deparei durante todo o período de estágio, foi o receio geral demonstrado pelo público no atendimento por um estagiário. Se por um lado, como referi anteriormente, ao longo do tempo se foi desenvolvendo uma maior relação de proximidade com alguns utentes mais frequentes que possibilitou a criação de uma relação de maior confiança no meu trabalho, foram também várias as pessoas que se mostraram relutantes em ser atendidas por mim. A iniciação do atendimento ao público é, por si só, um momento de insegurança e receio para o estagiário, representando, por ventura, o maior desafio no estágio em farmácia comunitária. O contacto direto com o utente exige uma capacidade de discernimento e adaptação às mais diversas situações e características do utente, procurando dar resposta de forma imediata às necessidades de quem nos procura. Reconheço, também, que esta é uma reação natural face à minha falta de experiência profissional e visto existirem no mesmo espaço pessoas mais qualificadas e familiarizadas com a situação do utente disponíveis para o atendimento.

De modo geral, salvo raras exceções, esta foi uma situação facilmente contornável visto que a maioria das pessoas, apesar da natural ansiedade, se mostraram disponíveis e recetivas a ser atendidas por um estagiário.

### **Plano curricular de MICF**

O plano curricular de MICF é bastante completo, munindo-nos das capacidades necessárias para uma eficiente resposta no momento do atendimento do utente. No entanto considero que há determinadas áreas que não são suficientemente exploradas, de entre as quais destaco



a dermocosmética e preparações de uso veterinário. Apesar da existência destas unidades curriculares, sinto que não somos suficientemente preparados no que toca a um contexto simulado de prática profissional, carecendo da exploração de uma componente mais prática e de aconselhamento. Neste sentido, uma das dificuldades que senti foi o aconselhamento relativo a estas áreas.

Por outro lado, considero que seria relevante a exploração da componente prática integrada no plano curricular, apostando em mais estágios nas mais diversas áreas de ação do farmacêutico ao longo dos quatro anos e meio de formação teórica. Ainda assim, a realização prévia de um estágio de verão em farmácia comunitária tornou-me mais apta na realização das tarefas durante o estágio curricular.

### **3. CASOS PRÁTICOS**

#### **CASO PRÁTICO I**

Um senhor de cerca 40 anos dirigiu-se à farmácia queixando-se de que sofria de diarreia há 1 dia e, visto estar num período com várias reuniões de trabalho tinha bastante urgência na resolução imediata do problema. Comecei por averiguar a existência de mais sintomas, como febre, dores abdominais e presença de sangue nas fezes, tendo obtido uma resposta negativa em todos os casos. Para além disso, o senhor não sofria de qualquer outra doença.

Perante esta situação, e uma vez que não se tratava de um problema persistente, aconselhei a toma de um medicamento à base cloridrato de loperamida, que prolonga o tempo de trânsito intestinal. Trata-se de comprimidos orodispersíveis, pelo que não é necessária a toma acompanhada da ingestão de líquidos.

Informei que deveria fazer a toma inicial de 2 comprimidos, seguida da toma de 1 comprimido após cada evacuação líquida, numa dose máxima de 8 comprimidos diários (16 mg), sendo que o medicamento deveria ser interrompido após a primeira dejeção sólida.

Uma vez que o problema tinha surgido no dia anterior não haveria, em princípio, comprometimento da flora bacteriana intestinal, aconselhei a ingestão frequente de líquidos.

## **CASO PRÁTICO 2**

Uma jovem de cerca de 20 anos apresenta-se na farmácia com uma receita que prescrevia Fosfomicina 3000 mg para o tratamento de uma infeção urinária. A utente queria também algo para alívio dos sintomas, pelo que sugeri um medicamento à base de extrato de folhas de *Arctostaphylos uva-ursi* que atua no alívio dos sintomas, atenuando o aumento da frequência e sensação de ardor ao urinar.

Aconselhei ainda a ingestão abundante de líquidos para reduzir o risco de infeção e a introdução de um produto adequado à flora bacteriana vaginal nos hábitos de higiene, alertando ainda para outras medidas higiénicas que ajudam a prevenir o surgimento de infeções urinárias.

### **4. CONCLUSÃO**

Como balanço global do estágio curricular em farmácia comunitária, considero que a minha experiência na farmácia Central foi bastante positiva e enriquecedora, permitindo-me a consolidação dos conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do meu percurso académico e adquirir novas competências revestidas de enorme importância no meu sucesso profissional futuro.

A oportunidade de contactar com o dia-a-dia de um farmacêutico comunitário trouxe-me a possibilidade de perceber o verdadeiro alcance do seu papel enquanto profissional de saúde, os desafios quotidianos e a necessidade de constante atualização e renovação de conhecimentos para um exercício em pleno das suas funções.

De entre todos os pontos fortes que retiro da minha passagem pela farmácia, destaco o contacto com uma equipa de profissionais multifacetados que acompanharam de perto todo o meu trabalho e me incentivaram a querer fazer mais e melhor. A todos eles deixo o meu agradecimento pelo acompanhamento e disponibilidade durante todo o período e pelo exemplo de profissionalismo.

Foi, de facto, gratificante poder constatar uma evolução no meu trabalho ao longo dos quatro meses de estágio, com o progressivo aumento da minha autonomia e autoconfiança que se refletiram num maior à-vontade e maior gosto na realização das tarefas. Reconheço, no entanto, que tenho ainda um longo caminho a percorrer e que os maiores desafios estão ainda para chegar.

# Capítulo III

**RELATÓRIO DE ESTÁGIO NO CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO**

(Centro de Informação do Medicamento, Ordem dos Farmacêuticos)

## **ABREVIATURAS**

**CIM** – Centro de Informação do medicamento

**FFUC** – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**OF** – Ordem dos Farmacêuticos

## I. INTRODUÇÃO

Findos os quatro anos e meio de aprendizagem teórica do MICF pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, surge a primeira oportunidade de por em prática a bagagem de conhecimentos adquiridos ao longo deste percurso e contactar com o mercado de trabalho em contexto simulado de prática profissional.

Para além do estágio em Farmácia Comunitária, a FFUC oferece a possibilidade da realização de um estágio adicional noutra ramo farmacêutico. A escolha deste estágio levantou-me algumas dúvidas uma vez que quase todas as áreas de ação do farmacêutico me despertam interesse e curiosidade. A Indústria Farmacêutica e a Farmácia Hospitalar eram, no entanto, as áreas que considerava mais apelativas. Uma vez que realizei, ainda que por um curto período de tempo, um estágio de verão em Farmácia Hospitalar num programa de estágios no estrangeiro, decidi optar por um estágio curricular na Indústria Farmacêutica, numa área que, no entanto, não era a mais óbvia – o CIM. Esta escolha deveu-se, sobretudo, ao facto de não estar muito familiarizada com a realidade dos centros de informação do medicamento, facto que me levou a querer saber mais sobre o papel do farmacêutico nesta via profissional.

O presente relatório é relativo ao estágio que realizei no período de 8 de janeiro a 29 de março do presente ano, sob a orientação da Dr.<sup>a</sup> Aurora Simón, diretora técnica do CIM, com o apoio da Dr.<sup>a</sup> Ana Paula Mendes, farmacêutica no CIM.

Este relatório pretende, através de uma análise SWOT, demonstrar aquilo que o estágio representou para mim, todas as mais valias que me ofereceu e os aspetos que reconheço como menos positivos, descrevendo os conhecimentos que adquiri – integrados no plano de estudos de MICF, e a minha experiência pessoal.

## 2. CONTEXTUALIZAÇÃO DOS CENTROS DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO

O Centro de Informação do Medicamento (CIM) da Ordem dos Farmacêuticos (OF) foi criado em 1984 com o objetivo de proporcionar a todos os profissionais de saúde e, em última instância, à população em geral, informação imparcial e de qualidade respeitante ao medicamento. O CIM é atualmente constituído por uma equipa de três elementos: a Dr. Aurora Simón, que desempenha funções de diretora técnica, a Dr. Ana Paula Mendes, farmacêutica, e ainda pela Fernanda Silva, que integra o secretariado.

Este tipo de serviço surgiu no sentido de fazer frente à crescente necessidade de informação acerca de medicamentos, dado o aumento exponencial do número de fármacos e a complexidade da terapêutica nas últimas décadas.<sup>39</sup> Paralelamente a estes fatores, também a informação científica e biomédica disponível tem vindo a crescer a um ritmo impossível de acompanhar,<sup>3</sup> tornando-se rapidamente obsoleta.<sup>39</sup> Isto levanta alguns obstáculos como a necessidade de filtrar a informação e de discernir a fiabilidade das fontes, o que se torna incompatível com a prática profissional diária.<sup>39</sup>

O farmacêutico surge no contexto dos centros de informação como especialista da informação, dotado de capacidades para procurar sistematicamente e avaliar com espírito crítico o conhecimento, situá-lo numa perspetiva clínica e comunicá-lo eficazmente.<sup>40</sup>

Os objetivos dos CIM passam por fornecer informação especializada e independente sobre medicamentos em tempo útil, que promova o seu uso racional e sirva de suporte à tomada de decisões terapêuticas;<sup>40</sup> apoiar os profissionais na procura, acesso e seleção de fontes de informação, incentivando a busca de informação imparcial e independente;<sup>39</sup> fomentar uma formação contínua e atualização de conhecimentos, auxiliando particularmente o farmacêutico no exercício de todas as vertentes das suas funções.<sup>39</sup>

As principais atividades desempenhadas nos centros de informação, particularmente no CIM da OF, são a resposta a consultas, a edição do boletim de informação, informação e formação contínua ao serviço da Farmácia e informação a outros profissionais de saúde.<sup>39</sup>

Dentro destas, aquelas com as quais tive um contacto mais próximo foram as respostas a consultas e elaboração de publicações, nomeadamente uma e-Publicação na qual participei na redação.

## 2.1 Resposta a consultas

Uma das principais atividades do CIM, talvez a atividade com maior visibilidade, é a resposta aos pedidos de informação por parte de diversos profissionais de saúde, na sua maioria farmacêuticos. Esta atividade constitui um tipo de informação denominada de informação passiva, ou seja, a informação fornecida surge no seguimento de um pedido prévio.<sup>41</sup>

A resposta a consultas é um processo que contempla um protocolo de respostas próprio. Este inicia-se com a receção da consulta, importando neste ponto a obtenção de todos os dados que permitam identificar completamente o consultante e o problema remetido.<sup>41,42,43</sup>

A elaboração da resposta propriamente dita pressupõe a recolha intensiva e avaliação crítica de informação, com uma pesquisa sistemática, sequencial e eficiente da literatura.<sup>42</sup> Nesta etapa do processo deve sempre considerar-se o tipo de utente, tendo em mente os conhecimentos previsíveis de cada um e para que necessita da informação.<sup>41,42,44</sup>

Segue-se, naturalmente, a comunicação da resposta. Neste ponto, deve estabelecer-se uma comunicação direta com o consultante, evitando intermediários que podem ocasionar erros.<sup>41,42</sup> A comunicação será, inicialmente, oral, seguindo-se uma resposta escrita que deve fazer-se acompanhar pelas respetivas referências bibliográficas.<sup>42</sup>

Nos casos em que não foi possível encontrar uma resposta à pergunta remetida, devem ser transmitidas ao consultante as fontes bibliográficas consultadas.<sup>42</sup>

Deve fazer-se o seguimento da consulta sempre que necessário, tentando perceber se a resposta foi de encontro às necessidades do consultante ou se é necessário ainda fornecer informação.<sup>42,44</sup>

## 2.2 Publicações

As publicações lançadas pelo CIM constituem uma forma informação ativa, ou seja, são documentos publicados que proporcionam informação não solicitada relativa a áreas de interesse ou em que foram detetadas carências. Têm como objetivo contribuir para a atualização técnica e/ou científica do farmacêutico na temática do medicamento ou na área da farmacoterapia. De facto, um dos deveres do farmacêutico no exercício da sua profissão é atualização técnica e científica do próprio face à constante evolução das ciências farmacêuticas e médicas, de forma a que possa desempenhar conscientemente as suas atividades.<sup>45</sup>

As publicações do CIM com mais relevância são o Boletim do CIM e as e-Publicações, ambas publicadas no portal da OF.

### 3. ANÁLISE SWOT

<b>Pontos Fortes</b> Plano de estágio Nº de estagiários por período de estágio Desenvolvimento de estratégias de pesquisa e espírito crítico na leitura científica Aprofundamento dos conhecimentos na PubMed Autonomia Língua Inglesa	<b>Pontos Fracos</b> Curta duração do estágio Plano curricular de MICEF
<b>Oportunidades</b> Elaboração de uma e-Publicação Participação na sessão “CIM à tarde na Sociedade Farmacêutica” Contacto com diferentes bases de dados/motores de busca Participação nas Jornadas de Farmácia Hospitalar	<b>Ameaças</b> Setor de difícil acesso

#### 3.1 Pontos Fortes

##### Plano de estágio

O plano do estágio foi desenhado no sentido de permitir inicialmente uma integração e contextualização naquilo que são as atividades diárias desempenhadas no CIM, evoluindo posteriormente para a realização das mesmas.

Deste modo, o meu estágio iniciou-se com a introdução do conceito de Centros de Informação do Medicamento, até à data por mim pouco conhecido. Para tal foram-me disponibilizados vários documentos de leitura acerca do papel do farmacêutico enquanto especialista de informação, os diferentes tipos de informação bibliográfica, estratégias de pesquisa nas diferentes bases de dados, o papel da ética profissional neste ramo farmacêutico e, por fim, aquilo em que consiste cada uma das atividades realizadas.



Após esta contextualização, seguiu-se a introdução à componente prática. Comecei por contactar com a base de dados informática do CIM, onde são fichados artigos de interesse de algumas fontes bibliográficas, maioritariamente revistas profissionais e científicas. Neste ponto realizei ainda a seleção de artigos de interesse para serem inseridos nesta plataforma, permitindo-me perceber o tipo de informação que tem relevância para as atividades do CIM, nomeadamente para a resposta a consultas vindas de diversas áreas do setor da saúde.

Assim que me familiarizei com a dinâmica de funcionamento do departamento, bem como com os vastos recursos ao dispor do CIM, iniciei também a resposta a consultas, uma das atividades mais importantes. Neste ponto destaco como aspetos essenciais o contacto com as diferentes fontes bibliográficas, a pesquisa sistemática e intensiva de informação e a compreensão da dinâmica de interação com os diversos profissionais de saúde que diariamente enviam as suas questões. Esta atividade exigiu espírito crítico e coerência na elaboração das respostas, procurando ser o mais objetiva possível e fornecendo sempre toda a informação necessária.

Mais tarde participei na realização de uma e-Publicação subordinada ao tema “Estomatite Aftosa Recorrente” divulgada na secção do CIM do portal da OF.

### **Número de estagiários por período de estágio**

Durante cada período de estágio (3 meses) o CIM tem apenas um(a) estagiário(a). Considero que este aspeto é vantajoso na medida em que, dada a limitação de espaço físico e recursos (apenas existia um computador disponível), tornar-se-ia impossível a exploração da componente prática na mesma extensão, algo que se iria refletir na qualidade e no proveito do estágio.

### **Desenvolvimento de estratégias de pesquisa e espírito crítico na leitura científica**

Todas as atividades que realizei durante o estágio no CIM tiveram por base uma pesquisa bibliográfica de informação. De facto, a informação disponível para um determinado tema é, na maioria das vezes, demasiado extensa, o que pode gerar alguma dificuldade no processo de seleção. A informação está disponível em inúmeros locais e, em primeiro lugar, há que distinguir aqueles que são fidedignos dos que não oferecem robustez no que diz respeito à origem da informação. Como tal, foi-me necessário desenvolver estratégias de busca de

acordo com as fontes de informação que tinha à disposição, sendo que, para tal, foram-me disponibilizados no início do estágio alguns documentos sobre o tema de forma a perceber como devo orientar a procura de informação.

A pesquisa deve seguir uma abordagem sistemática e progressiva, começando em fontes mais gerais e daí partindo para as fontes mais específicas.<sup>41</sup> De um modo geral, a pesquisa inicia-se pela consulta de livros, que constituem as fontes terciárias de informação. Estes contêm a maioria da informação necessária, sendo o melhor ponto de partida, especialmente quando não se possuem conhecimentos sobre o tema abordado.<sup>41</sup> Dentro das fontes terciárias existem ainda as bases de dados de medicamentos a texto completo, como Micromedex, LexiComp, entre outras, e os artigos de revisão.<sup>39</sup>

Quando a informação obtida não é suficiente, podemos recorrer às fontes secundárias de informação, que consistem em sistemas de índice (só com informação bibliográfica) ou de resumo (com um breve resumo da literatura primária).<sup>39</sup>

As fontes primárias são constituídas pelos estudos de investigação (originais) e artigos científicos e são o recurso de informação mais actualizado.<sup>41</sup>

Uma vez escolhidas as fontes certas, é necessário diferenciar aquilo que é relevante para o tema que estamos a tratar, estabelecendo um objetivo e procurando responder àquilo que motivou a pesquisa.

Este é sem dúvida um aspeto que contribuiu para a minha formação profissional e que certamente será uma mais valia no futuro exercício da profissão.

### **Aprofundamento dos conhecimentos na PubMed**

A PubMed é, de facto, a base de dados científica com que mais tive contacto durante os 5 anos de formação académica, se não mesmo a única dentro do género. No entanto, após um contacto muito mais direto e regular com a mesma ao longo do estágio, apercebi-me de que o que sabia acerca das potencialidades desta base de dados era muito pouco face a todas as ferramentas de pesquisa que oferece.

Antes de iniciar a componente prática de pesquisa, foi-me facultado um documento para consulta acerca das estratégias de pesquisa na PubMed, que mais tarde tive a oportunidade de por em prática. Antes de mais, fiquei a conhecer mais sobre esta fonte de informação científica e a origem dos artigos nela publicados, bem como os critérios para a sua publicação. Para além

disso, aprendi também sobre a utilidade de outras ferramentas da plataforma que permitem direcionar e refinar a pesquisa.

Toda esta informação revelou-se vantajosa, posteriormente, na realização de pesquisa bibliográfica. Para além disso, são estratégias fundamentais que me ajudaram na pesquisa de informação para a realização da monografia.

### **Autonomia**

Desde início que me foi atribuído um espaço de trabalho individual, com uma secretária e um computador à disposição, o que contribuiu bastante para a realização das tarefas de forma autónoma. O facto de me ter sido designado um computador e uma secretária facilitou desde logo a integração e contribuiu para a dinamização do estágio, permitindo uma vertente mais prática.

### **Língua Inglesa**

A língua inglesa representa, nos dias de hoje, a forma de comunicação universal, sendo o idioma de eleição na comunidade científica. O estágio permitiu-me um contacto intensivo com o inglês no que diz respeito à leitura de literatura científica, desde livros a artigos científicos, permitindo familiarizar-me com uma linguagem mais técnica, que sempre representou uma barreira na interpretação da leitura em inglês. Considero que o domínio desta língua é uma ferramenta fundamental na carreira profissional, reconhecendo que estou mais preparada neste aspeto para o meu futuro enquanto profissional.

## **3.2 Pontos Fracos**

### **Curta duração do estágio**

Embora seja uma excelente oportunidade o facto de podermos realizar um estágio adicional ao de Farmácia Comunitária, na minha opinião 3 meses (no caso dos estágios em Indústria Farmacêutica) não são suficientes para uma integração eficiente. Na minha perspetiva, 6 meses seria o período de tempo ideal para aprofundarmos os conhecimentos adquiridos e desenvolvermos competências importantes para nós enquanto futuros profissionais.

## **Plano curricular do MICF na FFUC**

Ao longo dos quatro anos e meio de formação teórica vamos adquirindo conhecimentos que nos preparam e conferem a bagagem necessária para estarmos aptos a exercer a profissão nas diversas áreas profissionais do farmacêutico. Neste sentido, vamos tomando consciência ao longo deste percurso das diferentes áreas de ação e saídas profissionais em que o farmacêutico está inserido. No entanto, tendo em conta as várias opções profissionais, reconheço que seria incomportável contemplá-las a todas no plano curricular.

Não obstante, penso que seria pertinente abordar os Centros de Informação do Medicamento ao longo dos 5 anos de formação dada a sua crescente relevância face aos serviços que prestam.

### **3.3 Oportunidades**

#### **Elaboração de uma e-Publicação para publicar no portal da OF**

Durante o estágio tive a oportunidade de participar na realização de uma e-Publicação subordinada ao tema “Estomatite aftosa recorrente”. O objetivo da publicação foi fornecer informação técnica e científica acerca do tema aos profissionais de saúde, em particular ao farmacêutico, abordando a etiopatogenia, epidemiologia, medidas não farmacológicas e farmacológicas aplicáveis à patologia, bem como o papel do farmacêutico face a este problema. O processo iniciou-se com a pesquisa bibliográfica de informação relativa ao tema. Para tal, recorri em primeiro lugar a livros disponíveis na biblioteca do CIM, procurado mais tarde informação em bases de dados como a Pubmed, o Drugdex e UpToDate, por exemplo. Seguiu-se a seleção de artigos científicos com informação pertinente e atualizada.

Uma vez selecionado o material a partir do qual iria recolher informação, passei à leitura integral do mesmo e separação dos diferentes capítulos e artigos por relevância e importância, ou seja.

Sucedeu-se, então, a escrita propriamente dita da e-Publicação. Neste ponto, destaco a necessidade de associar rigorosamente a escrita às diferentes referências bibliográficas, distinguindo minuciosamente as referências que diziam respeito a cada conceito abordado, algo que nunca tinha feito de maneira integral anteriormente. Finda a redação do documento, seguiu-se a retificação e formatação para que pudesse ser disponibilizada no portal da OF.

Considero que esta foi uma das atividades mais importantes em que participei no decorrer do estágio uma vez que me permitiu o contacto com uma realidade que desconhecia, a da redação de documentos técnicos para a classe profissional e o rigor e pesquisa intensiva que lhe estão associados. Para além disso, foi uma excelente forma de iniciação e possibilidade para esclarecer algumas dúvidas em relação à redação da monografia, considerando que me tornou mais apta à elaboração da mesma. Destaco ainda como aspeto positivo a possibilidade de aprofundar os meus conhecimentos sobre o tema e a autonomia que me foi permitida na redação da mesma, sob a supervisão da Dr.<sup>a</sup> Aurora Simón, o que tornou esta experiência ainda mais enriquecedora. (Anexo 5)

### **Participação nas Jornadas de Farmácia Hospitalar**

A convite da Dr.<sup>a</sup> Aurora Simón, tive a oportunidade de assistir à 10<sup>a</sup> edição das Jornadas de Farmácia Hospitalar, sobre o tema "Novos caminhos para os desafios de hoje", que decorreram nos dias 23 e 24 de fevereiro. Esta oportunidade teve particular relevância para mim uma vez que a Farmácia Hospitalar me desperta bastante interesse e, uma vez que não me foi possível estagiar na área, tive a possibilidade de conhecer mais acerca da mesma e perceber a realidade de um de um farmacêutico hospitalar e quais os problemas mais relevantes que estes enfrentam. Para além disso, fiquei a saber um pouco mais sobre conceitos que desconhecia, como o *Antimicrobial Stewardship* - um programa de gestão para o uso racional de antibióticos em contexto hospitalar, e a sua aplicabilidade em Portugal face à escassez de meios e recursos, bem como alguns casos práticos na área da infeciologia e oncologia, o que foi bastante elucidativo.

De um modo geral, penso que esta experiência contribuiu para a minha contextualização relativamente a esta área profissional.

### **Participação na sessão “CIM à tarde na sociedade farmacêutica”**

No dia 7 de março decorreu na sede da OF em Lisboa uma sessão do “CIM à tarde na sociedade farmacêutica” subordinada à síndrome do olho seco e contou com a presença da Dr. Ondina Martins, farmacêutica hospitalar e autora da edição “Síndrome do Olho Seco” do Boletim do CIM, que veio falar sobre a sua experiência em contexto profissional sobre o tema e esclarecer algumas dúvidas em relação ao mesmo.

Esta sessão possibilitou-me ter uma noção acerca desta patologia e quais as medidas farmacológicas existentes, bem como as preparações magistrais utilizadas em meio hospitalar e em que contexto se aplicam.

### **3.4 Ameaças**

#### **Setor de difícil acesso**

Embora seja uma área de crescente importância, os Centros de Informação do Medicamento são uma área de difícil acesso dado o seu espaço número em Portugal. Assim, embora seja, a meu ver, uma saída profissional de bastante interesse, penso que será difícil enveredar por esta área.

## **4. CONCLUSÃO**

A atividade do farmacêutico, nos dias de hoje, não se restringe apenas ao conhecimento intrínseco ao medicamento, havendo a necessidade de o articular com o papel cada vez mais interventivo junto do doente enquanto profissional de saúde. A busca intensiva e a renovação contínua do conhecimento conferem aos CIM um papel preponderante na conjuntura atual do mundo profissional, fazendo chegar aos mais diversos ramos farmacêuticos informação atualizada e pertinente, impulsionando a evolução do farmacêutico enquanto profissional de saúde e tornando a sua área de ação mais abrangente.

A realização do estágio curricular ofereceu-me a possibilidade de contactar de perto com esta vertente profissional relativamente recente e que, à partida, não seria a mais óbvia. Considero que o estágio no CIM da OF contribuiu para um alargar das minhas perspetivas em relação ao mercado de trabalho e ainda conhecer mais detalhadamente outros ramos farmacêuticos, pelo contacto que este estágio me permitiu com farmacêuticos de outras áreas. Para além disso, contribuiu ainda para o reforço da minha formação teórica pelas pesquisas que realizei, nomeadamente na farmacoterapia e em alguns aspetos mais virados para a área tecnologia farmacêutica, como sendo a preparação de formulações magistrais.

Em suma, considero que o estágio no CIM contribuiu bastante para a minha formação enquanto futura farmacêutica, tendo-me permitido um primeiro contacto com o mercado de trabalho bastante enriquecedor. Esta foi, sem dúvida, uma experiência que trouxe novas perspetivas futuras, incentivando-me a trabalhar para as alcançar.

## Bibliografia

1. HEIDENREICH, A., BASTIAN, P. J., BELLMUNT, J., BOLLA, M., et al. - EAU guidelines on prostate cancer. Part I: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent - Update 2013. *Eur. Urol.* **65**, (2014) 124–137.
2. STRASNER, A. and KARIN, M. - Immune Infiltration and Prostate Cancer. *Front. Oncol.* **5**, (2015).
3. REN, R., KOTI, M., HAMILTON, T., GRAHAM, C. H., et al. - A primer on tumour immunology and prostate cancer immunotherapy. *J. Can. Urol. Assoc.* **10**, (2016) 60–65.
4. RYAN, C. J., SMITH, M., BONO, J., MOLINA, A., et al. - Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* **368**, (2013) 138–148.
5. MEEKER, A. K., HICKS, J. L., PLATZ, E. A., MARCH, G. E., et al. - Telomere shortening is an early somatic DNA alteration in human prostate tumorigenesis. *Cancer Res.* **62**, (2002) 6405–6409.
6. MARZO, A., PLATZ, E., SUTCLIFFE, S., XULL, J., et al. - Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer.* (2007), **7**, 256–269.
7. MEIERS, I., SHANKS, J. H. and BOSTWICK, D. G. - Glutathione S-transferase pi (GSTPI) hypermethylation in prostate cancer: Review 2007. *Pathology* **39**, (2007) 299–304.
8. SARAMAKI, O. and VISAKORPI, T. - Chromosomal aberrations in prostate cancer. *Front. Biosci.* **12**, (2007) 3287–3301.
9. HICKS, J., GOGGINS, M., EBERHART, C. G., MARZO, A. M., et al. - NKX3.I as a Marker of Prostatic Origin in Metastatic Tumors, *Am. J. Surgery*, **34**, (2011) 1097–1105.
10. MARTINEZ, E. E., DARKE, A. K., TANGEN, C. M., GOODMAN, P. J., et al. - A functional variant in NKX3.I associated with prostate cancer risk in the Selenium and Vitamin e Cancer Prevention Trial (SELECT). *Cancer Prev. Res.* **7**, (2014) 950–957.
11. SARAON, P., JARVI, K. and DIAMANDIS, E. P. - Molecular alterations during progression of prostate cancer to androgen independence. *Clin. Chem.* **57**, (2011) 1366–1375.
12. NARDONE, V., BOTTA, C., CARAGLIA, M., MARTINO, C., et al. - Tumor infiltrating T lymphocytes expressing FoxP3, CCR7 or PD-I predict the outcome of prostate cancer patients subjected to salvage radiotherapy after biochemical relapse. *Cancer Biol. Ther.* **17**, (2016) 1213–1220.
13. GRIVENNIKOV, S. I., GRETEN, F. R. and KARIN, M. - Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell* **140**, (2010) 883–899.

14. HUNTINGTON, N. D. - NK cell recognition of unconventional ligands. *Immunol. Cell Biol.* **92**, (2014) 208–209.
15. DAVIDSSON, S., OHLSON, A. L., ANDERSSON, S. O., FALL, K., MEISNER, A., et al. - CD4 helper T cells, CD8 cytotoxic T cells, and FOXP3+regulatory T cells with respect to lethal prostate cancer. *Mod. Pathol.* **26**, (2013) 448–455.
16. WU, L. and LIU, Y. J. - Development of Dendritic-Cell Lineages. *Immunity* **26**, (2007) 741–750.
17. DONAGHY, H., POZNIAK, A., GAZZARD, B., QAZI, N., et al. - Patients with HIV-I infection correlates with HIV-I RNA virus load Brief report Loss of blood CD11c $\alpha$  myeloid and CD11c $\Delta$  plasmacytoid dendritic cells in patients with HIV-I infection correlates with HIV-I RNA virus load. **98**, (2012) 2574–2576.
18. OLIVEIRA, T. G., BORGES, O., and CRUZ, M.T. - Anti-tumor immunotherapy dendritic cells. *Acta Farmacêutica Portuguesa.* **2**, (2013) 105–119.
19. MCKENNA, K., BEIGNON, A. and BHARDWAJ, N. - Plasmacytoid Dendritic Cells : Linking Innate and Adaptive Immunity MINIREVIEW Plasmacytoid Dendritic Cells : Linking Innate and Adaptive Immunity. *J. Virol.* **79**, (2005) 17–27.
20. KANAZAWA, N. - Dendritic cell immunoreceptors: C-type lectin receptors for pattern-recognition and signaling on antigen-presenting cells. *J. Dermatol. Sci.* **45**, (2007) 77–86
21. SAVINA, A. and AMIGORENA, S. - Phagocytosis and antigen presentation in dendritic cells. *Immunol. Rev.* **219**, (2007) 143–156.
22. GIRARDI, E. and ZAJONC, D. M. - Molecular basis of lipid antigen presentation by CD11d and recognition by natural killer T cells. *Immunol Rev* **250**, (2012) 167–179.
23. WU, Y., WANG, L. and ZHANG, Y. - Dendritic cells as vectors for immunotherapy of tumor and its application for gastric cancer therapy. *Cell. Mol. Immunol.* **1**, (2004) 351–356.
24. SABADO, R. L., BALAN, S. and BHARDWAJ, N. - Dendritic cell-based immunotherapy. *Cell Res.* **27**, (2017) 74–95.
25. CHUNG, C. Y. J., YSEBAERT, D., BERNEMAN, Z. N. and COOLS, N. - Dendritic cells: cellular mediators for immunological tolerance. *Clin. Dev. Immunol.* **2013**, (2013) 972865.
26. ANGUILLE, S., SMITS, E. L., BRYANT, C., VAN ACKER, H. H., et al. - Dendritic Cells as Pharmacological Tools for Cancer Immunotherapy. *Pharmacol. Rev.* **67**, (2015) 731–753.
27. CONSTANTINO, J., GOMES, C., FALCÃO, A., CRUZ, M. T., et al. - Antitumor dendritic cell-based vaccines: lessons from 20 years of clinical trials and future perspectives. *Transl. Res.* **168**, (2016) 74–95.



28. BOL, K. F., SCHREIBELT, G., GERRITSEN, W. R., DE VRIES, I. J. M. and FIGDOR, C. G. - Dendritic cell-based immunotherapy: State of the art and beyond. *Clin. Cancer Res.* **22**, (2016) 1897–1906.
29. CONSTANTINO, J., GOMES, C., FALCÃO, A., NEVES, B., M., *et al.* - Dendritic cell-based immunotherapy: a basic review and recent advances. *Immunol. Res.* **65**, (2017) 798–810.
30. ACKEN, P. J. and FIGDOR, C. G. - Targeted antigen delivery and activation of dendritic cells in vivo: Steps towards cost effective vaccines. *Semin. Immunol.* (2011), 23, 12–20.
31. PAULIS, L. E., MANDAL, S., KREUTZ, M. and FIGDOR, C. G. - Dendritic cell-based nanovaccines for cancer immunotherapy. *Curr. Opin. Immunol.* (2013), 25, 389–395.
32. KLIPPSTEIN, R. and POZO, D. - Nanotechnology-based manipulation of dendritic cells for enhanced immunotherapy strategies. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.* (2010), 6, 523–529.
33. TAKAKURA, K., KAJIHARA, M., ITO, Z., OHKUSA, T., *et al.* - Dendritic-tumor fusion cells in cancer immunotherapy. *Discov Med* **19**, (2015) 169–174.
34. ROSENBLATT, J., VASIR, B., UHL, L., BLOTTA, S. *et al.* - Vaccination with dendritic cell/tumor fusion cells results in cellular and humoral antitumor immune responses in patients with multiple myeloma. *Blood* **117**, (2011) 393–402.
35. AVIGAN, D., ROSENBLATT, J. and KUFEL, D. - Dendritic/tumor fusion cells as cancer vaccines. *Semin. Oncol.* **39**, (2012) 287–295.
36. DRAUBE, A., GONZÁLEZ, N., MATTHEUS S., BRILLANT, C. *et al.* - Dendritic cell based tumor vaccination in prostate and renal cell cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* **6**, (2011) no pagination.
37. GRAFF, J. N. and CHAMBERLAIN, E. D. - Sipuleucel-T in the treatment of prostate cancer: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evid.* (2014) | doi:10.2147/CE.S54712.
38. CHEEVER, M. A. and HIGANO, C. S. - PROVENGE (sipuleucel-T) in prostate cancer: The first FDA-approved therapeutic cancer vaccine. *Clin. Cancer Res.* **17**, (2011) 3520–3526
39. SIMÓN, A. Informação de medicamentos. **2013**. Acessível no Centro de Informação do Medicamento, Lisboa, Portugal.
40. HARPER, M. and AMERSON, A. - Introduction to the concept of Medication Information. In *Drug Information: a guide for pharmacists*. Estados Unidos da América: The McGraw-Hill Companies, Inc., **2006**, ISBN: 0-07-110548-4. p. 1-5.

41. MENDES,A. - Protocolo de respostas a consultas. In: Jornadas de Farmácia Hospitalar, I, Lisboa. I Jornadas de Farmácia Hospilar.
42. SIMÓN, A. - Manual de Procedimentos CIM. **2018**. Acessível no Centro de Informação do Medicamento, Lisboa, Portugal.
43. NATHAN, J., and GIM, S. - Responding to drug information requests. Am J Health-Syst Pharm. 66, **(2015)**, 706-711.
44. ASHP Guidelines on the Provision of Medication Information by Pharmacists. Am J Health-Syst Pharm. 53, **(1996)**, 1843-1845.
45. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, actual. [Acedido a 20 março 2018] Disponível na Internet: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo\\_deontologico\\_da\\_of\\_4436676175988472c14020.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf).
46. CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO - e-Publicações [Acedido a 14 Março 2018]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/e-publicacoes/>.

## Anexos:

**Anexo I:** Alterações somáticas genéticas e epigenéticas mais comuns no PCs (adaptada de Marzo, A., Platz, E., Sutcliffe, S. *et al.*, 2007)

Gene	Localização	Descrição
<b>Genes supressores do tumor</b>		
<b>CDKN1B</b>	12p13.1 – p12	Codifica o inibidor da cinase dependente de ciclina p27; é frequente a perda de um alelo em tumores primários
<b>NKX3.1</b>	8p21.2	Codifica a proteína homeobox restrita da próstata que inibe o crescimento das células epiteliais prostáticas; é frequente a perda de um alelo em tumores primários
<b>PTEN</b>	10q23.31	Codifica o homólogo da tensina e fosfatase, que inibem a proliferação celular e aumentam a apoptose; é frequente a perda de um alelo em tumores primários; mutações são mais frequentes em lesões metastáticas
<b>TP53</b>	17p13.1	Funções de supressão tumoral, incluindo interrupção do ciclo celular em resposta a danos no DNA, senescência em resposta a disfunção dos telómeros e indução de apoptose; mutações frequentes em PCa avançado
<b>Oncogenes</b>		
<b>MYC</b>	8q24	Fator de transcrição que regula vários genes envolvidos na proliferação celular, senescência, apoptose e metabolismo celular. Os níveis de mRNA estão frequentemente aumentados em todos os estados da doença através de mecanismos desconhecidos. Amplificações de baixo nível no <i>locus</i> de MYC são comuns em estados avançados da doença
<b>ERG</b>	21q22.3	Novo oncogene proposto para o PCa. São comuns deleções ou rearranjos cromossômicos em todos os estados da doença
<b>ETV1-4</b>	7p23.3 19q13.12 1q21, -q23 17q21.31	Codifica os fatores de transcrição <i>ETS-like</i> 1-4, novos oncogenes propostos para o PCa. Rearranjos cromossômicos são comuns em todos os estados da doença
<b>AR</b>	Xq11-12	Codifica o recetor de androgénios. A proteína é expressa na maioria dos PCa, e o <i>locus</i> é amplificado

		ou mutado em estados mais avançados da doença ou PCa refratário à terapêutica hormonal
		<b>Genes de guarda</b>
<b>GSTPI</b>	11q13	Codifica a enzima que catalisa a conjugação da glutationa reduzida com substratos eletrofílicos; tem como função a destoxificação de carcinogéneos; é inativada em mais de 90% dos cancros por hipermetilação somática da ilha CpG
<b>Disfunção dos telómeros</b>	Parte terminal do cromossoma	Contribui para a instabilidade cromossómica; telómeros encurtados são encontrados em mais de 90% de lesões PIN e PCa

**Anexo 2:** Ensaios Clínicos relativos ao impacto da sipuleucel-T em combinação com outros agentes ativos (adaptada de Cheever, M. A. e Higano, C. S., 2011)

<b>Estudo</b>	<b>Objeto de estudo</b>	<b>Ensaio clínico</b>
<b>Sipuleucel-T com ou sem radioterapia em doentes com mCRPCa</b>	Objetivo primário: estudo de fase II randomizado/viabilidade Objetivo secundário: resposta imunológica e segurança	NCT01807065
<b>Radioterapia em pacientes com mCRPCa tratados com sipuleucel-T</b>	Objetivo primário: resposta imunológica Objetivo secundário: segurança e resposta clínica	NCT01833208
<b>Sipuleucel-T com ou sem tasquinimod em pacientes com mCRPCa</b>	Objetivo primário e secundário: Estudo randomizado de fase II/resposta imunológica e resposta clínica	NCT02159950
<b>Estudo de fase II de sipuleucel-T e indoximod em pacientes com PCa refratário</b>	Ensaio de fase II randomizado (sipuleucel-T + indoximod <i>versus</i> indoximod) Objetivo primário: resposta imunológica Objetivo secundário: resposta clínica	NCT01560923
<b>Ensaio de fase II randomizado de sipuleucel-T em combinação com bloqueio de CTLA-4 imediato <i>versus</i> atrasadas no PCa</b>	Ensaio de fase II randomizado Objetivo primário: resposta imunológica e segurança Objetivo secundário: resposta clínica	NCT01804465
<b>Sipuleucel-T, CT-011 e ciclofosfamida para PCa em estado avançado</b>	Ensaio de fase II randomizado Objetivo primário: viabilidade Objetivo secundário: resultados clínicos	NCT01420965
<b>Provenge com ou sem vacina booster de DNA pTVG-HP</b>	Ensaio de fase II randomizado para sipuleucel-T com ou sem	NCT01706458

	vacina <i>booster</i> de DNA pTVG-HP Objetivo primário: resposta clínica	
<b>Terapia biológica com ou sem terapia com vacina em pacientes com mCRPCa</b>	Ensaio de fase II randmizado para sipuleucel-T ou sipuleucel-T seguida de IL-7 recombinante humana glicosilada Objetivo primário: resposta imunológica Objetivo secundário: respostas imunológicas, segurança e resposta clínica	NCT01881867

**Anexo 3:** Efeitos adversos ocorridos nos 3 ensaios clínicos descritos no grupo administrado com sipuceucel-T e no grupo controlo (adaptada de Cheever, M. A. e Higano, C. S., 2011).

<b>Efeito Adverso</b>	<b>Ensaio clínico</b>	<b>Percentagem no grupo sipuleucel-T (grau ≥ 3)</b>	<b>Percentagem no grupo controlo (grau ≥ 3)</b>
<b>Calafrios</b>	IMPACT	54,1 (1,2)	12, (0)
	D9901/D9902A	57,8 (4,8)	7,9 (0)
<b>Pirexia</b>	IMPACT	29,3 (0,3)	13,7 (1,8)
	D9901/D9902A	32,0 (2,0)	6,6 (0)
<b>Cefaleias</b>	IMPACT	16,0 (0,3)	4,8 (0)
	D9901/D9902A	19,0 (1,4)	6,6 (0)
<b>Mialgia</b>	IMPACT	9,8 (0,6)	4,8 (0)
	D9901/D9902A	NR	NR
<b>Sintomas gripais</b>	IMPACT	9,8 (0)	3,6 (0)
	D9901/D9902A	NR	NR
<b>Hipertensão</b>	IMPACT	7,4 (0,6)	3,0 (0)
	D9901/D9902A	NR	NR
<b>Efeitos adversos reportados apenas num estudo</b>			
<b>Dor crescente</b>	IMPACT	5,0 (0)	2,4 (0)
<b>Vómitos</b>	D9901/D9902A	10,9 (0,7)	2,6 (0)
<b>Dispneia</b>	D9901/D9902A	10,9 (3,4)	2,6 (1,3)
<b>Astenia</b>	D9901/D9902A	14,3 (0)	3,9 (0)
<b>Hiper-hidrose</b>	IMPACT	5,3 (0)	0,6 (0)

**Anexo 4:** Ensaios clínicos de imunoterapia baseada em vacinas no PCa (adaptada de Strasner, A. e Karin, M., 2015).

<b>Vacinas terapêuticas</b>	<b>Descrição</b>	<b>Resposta</b>
<b>Sipuleucel-T (Provenge)</b>	Vacina de DCs estimuladas com uma proteína de fusão resultante de GM-CSF e PAP, como TAA	Comprovada correlação entre o título do anticorpo PAP e a sobrevivência do paciente mas não com a resposta proliferativa das células T ao PAP
<b>PROSTVAC-VF</b>	Antigénio PSA + 3 moléculas co-estimulatórias entregues em vetores virais	
<b>GVAX</b>	Linhas celulares de PCa irradiadas (LNCaP e PC3) desenhadas para expressar GM-CSF	Apenas foram detetadas repostas à vacina mediadas por anticorpos
<b>NCT00583752</b>	Vacina de adenovírus/PSA para PCa recorrente após terapia local	Pendente
<b>NCT00583024</b>	Vacina de adenovírus/PSA para PCa refratário à terapia hormonal	Pendente
<b>NCT01875250</b>	Enzalutamide em monoterapia ou em combinação com PROSTVAC/TRICOM em PCa não metastático e sensível à terapia hormonal	Pendente
<b>DNA-PAP e DNA-PSA</b>	Vacinas baseadas em DNA	2 de 3 pacientes nos grupos de maior dosagem tiveram o tempo de duplicação do PSA aumentado e aumento dos níveis de linfócitos T produtores de INF- $\gamma$ específicos de PSA
<b>ProstAtak</b>	Vetor adenoviral que expressa timidina cinase do Herpes vírus específico	



---

para células tumorais é  
seguido da administração  
de valaciclovir (valtrex)

---

A estomatite aftosa recorrente é uma das patologias mais frequentes que afeta a mucosa oral, provocando lesões ulcerosas agudas e recidivantes.



## Estomatite aftosa recorrente

DATA 2018-04-03 AUTORES Ana Baptista, *Estagiária finalista do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas*; Aurora Simón, *Diretora técnica do CIM*

A estomatite aftosa recorrente (EAR) é uma das patologias mais frequentes que afeta a mucosa oral, provocando lesões ulcerosas agudas e recidivantes.<sup>1-3</sup> Ocorre tipicamente no tecido móvel não queratinizado,<sup>2,4-6</sup> nomeadamente na superfície interna dos lábios, na mucosa oral, na língua e no palato mole.<sup>4,7,8</sup>

As lesões, designadas como úlceras aftosas ou aftas, apresentam um aspeto de cor amarela acinzentada centralmente, com contorno eritematoso e são bem delimitadas, possuindo uma forma redonda ou oval e tamanho variável.<sup>2-6,8</sup>

A EAR recorrente pode apresentar-se em três formas clínicas diferentes, sendo elas:

- EAR menor: as lesões apresentam menos de 1 cm de diâmetro.<sup>4-6,8</sup> São a forma mais frequente, representando 80% dos casos.<sup>3</sup> Apresentam cura espontânea em 7-14 dias sem deixar lesões cicatrizantes.<sup>5</sup>
- EAR maior: as lesões têm mais de 1 cm de diâmetro,<sup>3,5,6,8</sup> aparecendo normalmente uma a duas feridas de cada vez,<sup>1,9</sup> profundas e mais dolorosas. Deixam cicatriz após a cura.<sup>3,5</sup>
- Úlceras herpetiformes: as lesões são pequenas (1-2 mm diâmetro),<sup>8,9</sup> aparecem sob a forma de múltiplas úlceras (até 100), podem coalescer e formar grandes úlceras de forma irregular.<sup>1,3,10</sup> Ao contrário das úlceras herpéticas, estas não são precedidas de vesículas e não contêm células infetadas com vírus.<sup>3</sup>

As úlceras diferem das lesões herpéticas uma vez que, embora possam apresentar inicialmente um aspeto semelhante, as lesões causadas por vírus herpes aparecem também nas zonas queratinizadas imóveis da boca, ou seja, no palato duro e nas gengivas.<sup>5</sup>

A EAR afeta mais de 20% dos adultos,<sup>8,11</sup> mas a percentagem varia consoante a etnia e a classe socioeconómica, sendo mais

comum nas classes sociais mais elevadas<sup>1,4-6</sup>, e tem maior incidência nos indivíduos de raça branca<sup>1,5</sup> e nas mulheres.<sup>4,5</sup> Cerca de metade dos doentes têm recidivas em períodos não superiores a 3 meses.<sup>1,2,4</sup> Evidencia ainda um ligeiro predomínio no outono e primavera.<sup>1</sup>

A EAR é de etiologia desconhecida. Os fatores apontados como causas mais prováveis na origem da EAR são os fatores genéticos<sup>6,8,10-13</sup> (evidências de história familiar parecem estar presentes em cerca de 40% dos doentes que sofrem desta patologia)<sup>3,4</sup> e os fatores imunológicos (foram detetadas alterações a nível da imunidade,<sup>1,2,5-8,13</sup> sobretudo no que respeita à imunidade celular<sup>1,13</sup>).

Existem fatores que se pensa que possam precipitar o aparecimento destas lesões:

- Stress psicológico e ansiedade – parecem ser fatores precipitantes em indivíduos predispostos e suscetíveis.
- Défices de ferro, zinco, vitaminas do complexo B e ácido fólico.<sup>3-8,12</sup>
- Alergias alimentares.<sup>4-6</sup>
- Fatores hormonais – EAR tem sido associada ao ciclo menstrual.<sup>3,5,12</sup>
- Traumatismos físicos locais – aparelhos de ortodôncia,<sup>1,4</sup> próteses dentárias mal ajustadas<sup>9</sup>, mordeduras da bochecha,<sup>4,11</sup> escovas de dentes muito duras,<sup>4,12</sup> alimentos duros.<sup>1</sup>
- Fatores químicos – presença de lauril sulfato sódico usado como detergente em certos dentífricos e fármacos como o nicorandilo, anti-inflamatórios não esteroides,<sup>2,3,5,6</sup> fenobarbital, inibidores da enzima de conversão de angiotensina como, por exemplo, o captopril,<sup>3,5,13</sup> bloqueadores adrenérgicos beta,<sup>5,6</sup> vareniclina, antiviricos, imunomoduladores ou antitumorais.<sup>13</sup>
- Infecções da mucosa oral – possível envolvimento de espécies de *Streptococcus* na etiologia da EAR.<sup>3,6</sup>

## Estomatite aftosa recorrente

DATA 2018-04-03 | AUTORES Ana Baptista, Estagiária finalista do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas;  
Aurora Simón, Diretora técnica do CIM

O tabagismo parece atuar como fator protetor contra as aftas,<sup>4,5</sup> possivelmente pelo aumento da queratinização da mucosa.<sup>3</sup>

O diagnóstico é feito com base na história clínica e na aparência da lesão.<sup>13</sup> O aspeto da lesão deve ser cuidadosamente avaliado (localização, número, duração, grau de desconforto e comprometimento das atividades normais), devendo também ser considerado o historial do paciente (ocorrências anteriores, medicação, alergias, hipersensibilidade a alimentos, resposta a tratamentos anteriores e fatores que precipitem o aparecimento das lesões). Deve ainda ter-se atenção à presença de sinais e sintomas extra-orais.<sup>5</sup>

Os exames laboratoriais são feitos quando se suspeita de associação a uma doença sistémica, como é o caso da síndrome de Behçet, síndrome MAGIC (úlceras orais e genitais com cartilagem inflamada), doenças inflamatórias intestinais como a doença de Crohn e a colite ulcerosa, doença celíaca, HIV/SIDA ou neutropenia cíclica.<sup>3,6,8</sup>

### Aconselhamento farmacêutico

O doente deve ser informado de que as aftas não são contagiosas e que, na maioria dos casos, são autolimitadas e não necessitam de tratamento.<sup>12</sup>

Devem ser transmitidas ao doente as medidas não farmacológicas e, relativamente aos fármacos, devem ser explicados os possíveis efeitos adversos, contraindicações e precauções de utilização.<sup>4</sup>

O **tratamento não farmacológico** compreende hábitos higiénicos e algumas medidas preventivas:

- Utilização de pastas de dentes sem detergentes iónicos (como o lauril sulfato de sódio) ou sem nenhum detergente;<sup>5,8</sup>
- Reforçar a higiene oral para evitar infeções bacterianas secundárias, utilizando escovas de dentes de cerdas suaves para não agravar as lesões;<sup>8,12</sup>
- Bochechar uma solução salina;<sup>4,9,12</sup>
- Evitar alimentos demasiado quentes, muito condimentados, ácidos ou duros e bebidas alcoólicas e carbonatadas;<sup>4,5,12</sup>
- Aplicação de gelo diretamente nas lesões por períodos de 10 minutos pode proporcionar alívio temporário da dor. Por outro lado, o calor deve ser evitado uma vez que favorece a proliferação bacteriana.<sup>4</sup>

### Quando encaminhar um paciente para o médico:

- Quando as aftas duram mais de 2 semanas,<sup>4,11</sup> ou quando surgem mais de 3 episódios por ano;
- Quando as aftas são grandes (maiores do que 1 cm);
- Quando a dor é de tal ordem que não permite realizar as atividades mais básicas, como comer;
- Quando se suspeita da relação com a toma de algum medicamento;
- Quando estão associadas a febre, erupções cutâneas, diarreia, dor de cabeça, nódulos no pescoço ou na virilha, mobilidade dentária sem explicação, ou obstrução nasal;<sup>12</sup>

### Tratamento Farmacológico

Uma vez que, como referido anteriormente, a etiologia da EAR é ainda desconhecida, o tratamento é apenas sintomático. Os principais objetivos passam pelo alívio da dor, acelerar a cura das úlceras, diminuir a frequência e severidade do seu aparecimento,<sup>4,5,8</sup> e prevenir complicações, como infeções bacterianas secundárias.<sup>4</sup> Deve recordar-se, no entanto, que as aftas, na sua maioria, são situações autolimitadas, ainda que recidivantes.<sup>7</sup>

### Casos de estomatite menos severos e menos frequentes

Em casos não complicados, juntamente com medidas de higiene oral, costuma ser suficiente a terapêutica tópica.<sup>8,13</sup> Esta consiste na aplicação de substâncias com efeito anestésico, anti-inflamatório, antimicrobiano ou cicatrizante-protetor.

Os **protetores tópicos orais** são substâncias farmacologicamente inertes que protegem a área afetada através de uma camada protetora, diminuindo a fricção e possibilitando o alívio temporário da dor. Estes produtos podem ser usados sob a forma de pasta, filme aderente, adesivo ou discos solúveis criando uma barreira. Alguns destes produtos têm sido usados em combinação com anestésicos orais.<sup>4</sup>

O **ácido hialurónico** é usado no tratamento das aftas pelas sua ação analgésica e propriedades protetoras e cicatrizantes. É utilizado tanto sozinho, como em associação com outras substâncias, como é o caso do aloé vera, que possui um efeito calmante e cicatrizante, e/ou a povidona, com ação protetora e desinfetante. São também utilizados produtos constituídos apenas por gel de aloé, mucilagem de alteia e/ou outros extratos vegetais, havendo ainda produtos de polímeros sintéticos.<sup>13</sup>

Os **anestésicos locais** reduzem a sensibilidade dolorosa,<sup>7</sup> permitindo um alívio temporário da dor (benzocaína, lidocaína).<sup>5-8</sup>

Colutórios com **antisépticos**, como a cloro-hexidina em solução ou gel a 0,1-0,2%,<sup>1,7-10</sup> são usados para evitar uma sobreinfeção das lesões.<sup>7,9</sup> No entanto, o uso excessivo pode causar manchas nos dentes e na língua<sup>5</sup>, ainda que temporárias.<sup>9</sup> Há também referência ao uso de triclosan<sup>1,5,10</sup> e hexetidina.<sup>7</sup>

O **amlexanox**, usado na forma de pasta a 5%, exhibe também propriedades anti-inflamatórias,<sup>2,5,8</sup> inibindo a formação e libertação de mediadores inflamatórios dos mastócitos e neutrófilos.<sup>5</sup> Este fármaco facilita o processo de cura da úlcera aftosa<sup>2,6,10</sup> e atua no alívio da dor e diminuição do eritema e tamanho da lesão,<sup>10</sup> mas não reduz a sua frequência.<sup>5</sup> São também usados outros anti-inflamatórios não esteroides tópicos, como a benzidamina.<sup>7,9</sup>

Em casos leves a moderados, os **corticosteroides de aplicação tópica** são um tratamento de primeira linha, que reduz a componente inflamatória associada à formação da lesão.<sup>5,8</sup> Tornam-se mais efetivos se usados numa fase precoce,<sup>2,6,8</sup> diminuindo a duração e gravidade das lesões sem, no entanto alterarem a frequência.<sup>1,2</sup>

## Estomatite aftosa recorrente

DATA 2018-04-03 | AUTORES Ana Baptista, Estagiária finalista do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas; Aurora Simón, Diretora técnica do CIM

Existe referência à utilização de preparações de triamcinolona, clobetasol, dexametasona,<sup>5,8,10</sup> ou fluocinolona.<sup>1,10</sup> Os corticosteroides tópicos são administrados como preparações para aplicação oral como comprimidos de dissolução oral, colutórios, geles ou pomadas com Orabase.<sup>1,6,7,8,10</sup> Os doentes devem ser instruídos sobre a forma de aplicação correta e sobre a necessidade de aplicação moderada para diminuir o risco de ocorrência de efeitos adversos.<sup>6</sup>

Se necessário, pela intensidade da dor, pode ser tomado um **analgésico**, sendo os mais usados o ibuprofeno e o paracetamol.<sup>12,13</sup> O ácido acetilsalicílico não deve ser retido na boca ou colocado no local da lesão antes de engolido, uma vez que pode provocar uma queimadura química, danificando o tecido.<sup>4</sup>

Doentes com evidências de deficiências nutricionais podem observar uma melhoria dos sintomas com o suplemento apropriado.<sup>8</sup>

### Casos de estomatite aftosa severa

A prescrição de tratamentos sistémicos pode ser necessária num reduzido número de doentes.<sup>6</sup> Nos casos mais severos as terapêuticas tópicas podem não ser suficientes, aconselhando-se geralmente a associação de corticosteroides sistémicos,<sup>8</sup> como a prednisona.<sup>1,5,6,8</sup> Tem sido administrada, por exemplo, em doses de 20 a 40 mg por dia, durante 4 a 7 dias, aliviando o desconforto e acelerando o desaparecimento da úlcera. Na maioria dos casos é suficiente tratamento tópico associado ao uso intermitente de prednisona, até 3 vezes por ano.<sup>8</sup>

Os **antibióticos** são usados também em casos mais severos de estomatite aftosa quando os doentes apresentam períodos entre crises de 2 a 3 meses ou uma sequência quase ininterrupta de lesões.<sup>7</sup> São habitualmente prescritas tetraciclina.<sup>5-7</sup>

Para doentes que não respondem ao tratamento intermitente com corticosteroides sistémicos, ou quando estes são contraindicados, têm sido propostas **terapêuticas de segunda linha**.

A **colquicina** é usada no tratamento da EAR severa e síndrome de Behçet.<sup>8</sup> Muitos pacientes não toleram este fármaco devido aos efeitos adversos gastrointestinais.<sup>5,8</sup> Tem uma janela terapêutica estreita devido à possibilidade de provocar mielossupressão, hepatotoxicidade e diminuição da contagem de células espermáticas.<sup>6</sup>

A **dapsona** é utilizada na EAR severa e síndrome de Behçet.<sup>8</sup> Tem propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias, inibindo a atividade quimiotática dos neutrófilos.<sup>5</sup>

Uma associação **colquicina/dapsona** pode ser mais efetiva do que ambos os agentes separados,<sup>5,8</sup> e pode diminuir-se a dose de cada fármaco, minimizando os potenciais efeitos adversos.<sup>8</sup>

A **talidomida**, com propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras, é usada apenas para o tratamento de aftas major em doentes HIV-positivos. Os graves efeitos adversos limitam o seu uso.<sup>5,6,8</sup>

Os benefícios da utilização de **pentoxifilina** são limitados,<sup>8</sup> exibindo também um perfil de efeitos adversos grave, incluindo arritmias,<sup>5</sup> pelo que a sua utilização é restrita a doentes que não respondem a outras terapias.<sup>10</sup>

O **montelucaste** pode diminuir a dor e melhorar o processo de cicatrização. A **ciclosporina** é usada no tratamento de úlceras mucocutâneas em doentes com síndrome de Behçet, podendo ser efetiva na EAR severa. No entanto, o tratamento prolongado é contraindicado.<sup>8</sup>

### Referências bibliográficas

- Vinals H, Ferre J. Estomatite aftosa recorrente. *Postgrad Med*. 2006; 26(2): 73-80.
- Weinberg M, Segelnick S. Management of Common Oral Sores. *Dermatology*. 2013 [acedido a 12/02/2018]; 38(6): 43-48. Disponível em: <https://www.uspharmacist.com/article/management-of-common-oral-sores>
- Preeti L, Magesh K, Rajkumar K, Karthik R. Recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2011 [acedido a 12/02/2018]; 15(3): 252-256. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3227248/>
- Krinsky D. *Handbook of Nonprescription Drugs*. 17<sup>th</sup> ed. Washington: American Pharmacists Association, 2012.
- Messadi D, Younai F. Aphthous ulcers. *Dermatol Ther*. 2010 [acedido a 12/02/2018]; 23: 281-290. Disponível em: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=3&sid=daab5171-bb5e-48db-95cc-ea0e6c8c80eb%40sessionmgr4010>
- Akintoye O, Martin S. Recurrent Aphthous Stomatitis. *Dent Clin North Am*. 2014 [acedido a 12/02/2018]; 58(2): 281-297. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3964366/pdf/nihms550882.pdf>
- Aftas. *Panorama Actual Med*. 2010; 336: 663-66.
- Brice S. Recurrent aphthous stomatitis. UpToDate®. Last updated Sep 2017. Disponível em: <https://www.uptodate.com>
- Harding M. Mouth Ulcers. Patient. 2016 Ago 31 [acedido a 12/02/2018]. Disponível em: <https://patient.info/health/mouth-ulcers-leaflet>
- Guallar I, Soriano Y, Lozano A. Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A literature review. *J Clin Exp Dent*. 2014 [acedido a 21/03/2018]; 6(2): e168-e174. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4002348/>
- Pray W. *Nonprescription Product Therapeutics*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- Baos, V, Faus Dáder, MJ (eds.). *Protocolos de Indicación Farmacéutica y Criterios de Derivación al Médico en Síntomas Menores*. Madrid: GIAP, 2008. 2008. [acedido a 12/02/2018]. Disponível em: <http://www.atenciónfarmacéutica-ugr.es>
- Del Arco J. Curso básico sobre Patologías digestivas. Tema 1. Estomatitis aftosa. *Farmacia Profesional*. 2016 [acedido a 21/03/2018]; 30:30-5. Disponível em: <http://www.elsevier.es/pt-revista-farmacia-profesional-3-articulo-curso-basico-sobre-patologias-digestivas--X0213932416474606>