



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Maria Teixeira Alves Rocha

Relatórios de Estágio sob a orientação do Dr. João Maia e da Dra. Catarina Coelho e Monografia intitulada “Vacinas de mRNA contra o Cancro” sob a orientação da Professora Doutora Fernanda Maria Fernandes Roleira, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

**Maria Teixeira Alves Rocha**

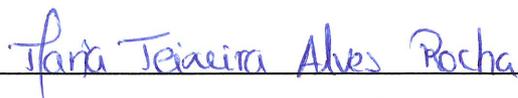
Relatórios de Estágio sob a orientação do Dr. João Maia e da Dra. Catarina Coelho e Monografia intitulada “Vacinas de mRNA contra o Cancro” sob a orientação da Professora Doutora Fernanda Maria Fernandes Roleira, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**Setembro de 2023**

Eu, Maria Teixeira Alves Rocha, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018274458, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Vacinas de mRNA contra o Cancro” apresentado 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, 1 de setembro de 2023.



---

(Maria Teixeira Alves Rocha)

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar, tenho a agradecer à minha orientadora, Professora Doutora Fernanda Roleira, por toda a disponibilidade e acompanhamento na escrita desta monografia.

Ao Dr. João Maia e a toda a equipa da Farmácia Machado, por me terem recebido de braços abertos, estando sempre disponíveis e prontos para me ajudar e ensinar.

À Dra. Catarina Coelho, a toda a equipa do Serviços Farmacêuticos e da ARS Centro por tudo o que me transmitiram e que sempre levarei comigo.

A todos os meus amigos, aos mais antigos e aos mais recentes, um grande obrigada por todo o apoio.

Um obrigada especial à Catarina, à Francisca, à Maria e à Mariana, por serem tão especiais.

À minha mãe, que sempre acreditou em mim, um gigante obrigada por todo o carinho, motivação e pelos sacrifícios que fez por mim.

A Coimbra e à Faculdade de Farmácia, que foram e sempre serão uma segunda casa.

Obrigada!

## Índice

### **Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

Listagem de Abreviaturas.....	7
1. Introdução.....	8
2. Análise SWOT.....	9
2.1. Pontos Fortes .....	9
2.1.1. Equipa .....	9
2.1.2. Localização .....	10
2.1.3. Sifarma 2000® e Sifarma – Módulo de Atendimento.....	10
2.1.4. Aconselhamento .....	10
2.1.5. Participação em Formações.....	11
2.1.6. Liga Portuguesa Contra o Cancro .....	11
2.1.7. Marketing Farmacêutico.....	12
2.2. Pontos Fracos .....	12
2.2.1. Medicamentos Manipulados .....	12
2.2.2. Denominação Comum Internacional e Nomes Comerciais.....	13
2.3. Oportunidades .....	13
2.3.1. Aplicação e Consolidação de Conhecimentos.....	13
2.3.2. Desenvolvimento de Competências Sociais.....	13
2.4. Ameaças .....	14
2.4.1. Rutura de Stocks.....	14
2.4.2. Superfícies de Venda Concorrentes.....	14
3. Casos Práticos.....	15
4. Considerações Finais .....	17

### **Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar**

Listagem de Abreviaturas.....	19
1. Introdução.....	20
2. Análise SWOT.....	21
2.1. Pontos Fortes .....	21
2.1.1. Organização do Serviço e Integração na Equipa.....	21
2.1.2. Atendimento de Hemoderivados.....	22
2.1.3. Atendimento de Psicotrópicos e Benzodiazepinas .....	22
2.1.4. Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento.....	23
2.1.5. Autonomia.....	24
2.2. Pontos Fracos .....	24
2.2.1. Escassez de Medicamentos e Produtos de Saúde .....	24
2.2.2. Falta de Conhecimento Acerca da Atividade Farmacêutica nos Cuidados de Saúde Primários.....	24
2.3. Oportunidades .....	25
2.3.1. Visitas a Unidades Funcionais.....	25
2.3.2. Apresentação Sobre o Consenso sobre Contraceção .....	25
2.4. Ameaças .....	25
2.4.1. Elevada Carga Laboral.....	25
3. Conclusão.....	26

### **Parte III – Vacinas de mRNA contra o Cancro**

Listagem de Abreviaturas.....	28
-------------------------------	----

Resumo .....	29
Abstract .....	30
1. Introdução .....	31
2. Cancro.....	31
3. Imunoterapia .....	34
3.1. Sistema Imunitário .....	34
3.2. Diferentes Tipos de Imunoterapia.....	34
4. Vacinas de mRNA: Mecanismo e “Design”.....	35
4.1. Conceito e Evolução.....	35
4.2. “Design”.....	36
4.2.1. Antígenos Tumorais .....	36
4.2.1.1. Tumor-Associated Antigens (TAA) .....	37
4.2.1.2. Tumor-Specific Antigens (TSA).....	38
4.2.2. Vetores Nanolipídicos .....	39
4.3. Mecanismo de Ação .....	41
5. Ensaios Clínicos.....	42
5.1. Cancro Pancreático.....	43
5.1.1. Conclusões .....	44
6. Vantagens e Desafios .....	44
6.1. Vantagens.....	45
6.2. Desafios.....	45
6.2.1. Segurança e Aprovação .....	46
7. Perspetivas Futuras.....	46
8. Papel do Farmacêutico .....	47
9. Conclusão .....	47
10. Bibliografia .....	49

# **Parte I**

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

## Listagem de Abreviaturas

**DCI** - Denominação Comum Internacional

**FM** – Farmácia Machado

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

**IPO** – Instituto Português de Oncologia

**MM** – Medicamentos Manipulados

**MSRM** – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

**PVLF** – Produto de Venda Livre em Farmácias

**SifarmaMA** – Sifarma - Módulo de Atendimento

**SWOT** – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

## I. Introdução

Na farmácia comunitária, os utentes encontram um local de primeiro contacto com profissionais de saúde quando necessitam de aconselhamento. Isto deve-se, em grande parte, ao facto de as farmácias serem um local de fácil acesso e reduzido tempo de espera, quando comparado com outros locais de prestação de serviços de saúde. Para além disto, a relação de confiança e proximidade com os farmacêuticos, leva a que recorram ao aconselhamento farmacêutico para inúmeras situações, com a convicção de que o serviço farmacêutico é de qualidade. Associado a tudo isto, a gratuitidade do serviço também detém uma grande influencia.

O farmacêutico comunitário é, por isto, um grande agente de saúde pública, contribuindo em diversas áreas como no acompanhamento e gestão da terapêutica medicamentosa, na determinação de parâmetros bioquímicos, contribuindo para a deteção precoce de problemas de saúde, e também na promoção de estilos de vida mais saudáveis. Atualmente, ao contrário do que a generalidade pensa, na farmácia estão disponíveis inúmeros serviços complementares, colocando-se de parte a ideia de que numa farmácia só se dispensam medicamentos.

O principal ponto de diferenciação do profissional farmacêutico relativamente aos restantes profissionais de saúde é o elevado e profundo conhecimento que tem sobre o medicamento em todas as suas vertentes. Destaca-se, então, o seu papel fundamental na promoção do uso correto e responsável do medicamento, que deve ser articulado com os restantes profissionais de saúde para a promoção de vidas mais saudáveis.

A elaboração deste relatório prende-se com a realização do estágio curricular em Farmácia Comunitária para a conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Coimbra. O estágio decorreu na Farmácia Machado, em Coimbra, sob a orientação do Dr. João Maia, com início a 9 de janeiro e finalizado a 28 de abril de 2023, por um total de 648 horas.

Este relatório foi elaborado segundo uma análise SWOT (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats* – Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades, Ameaças) sobre o meu percurso de estágio.

## 2. Análise SWOT

*Tabela 1 - Análise SWOT.*

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none"><li>• Equipa;</li><li>• Localização;</li><li>• Sifarma 2000® e SifarmaMA;</li><li>• Aconselhamento;</li><li>• Participação em Formações;</li><li>• Liga Portuguesa Contra o Cancro;</li><li>• Marketing Farmacêutico.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Medicamentos Manipulados;</li><li>• DCI e Nome Comercial.</li></ul>
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"><li>• Aplicação e Consolidação de Conhecimentos;</li><li>• Desenvolvimento de Competências Sociais.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Rutura de Stocks;</li><li>• Superfícies de Venda Concorrentes.</li></ul>

### 2.1. Pontos Fortes

#### 2.1.1. Equipa

A equipa é constituída por 4 farmacêuticos e 1 técnico, os quais me receberam da melhor forma e foram uma fonte de aprendizagem durante todo o estágio. A infinita disponibilidade para me ajudarem e a cooperação de todos nas diversas tarefas e procedimentos estimularam um enorme crescimento pessoal. A abertura a todas e quaisquer dúvidas que surgissem diariamente, ajudaram a modelar a minha confiança, traduzindo-se na qualidade do meu aconselhamento farmacêutico.

A postura de todos fez-me perceber a importância do relacionamento farmacêutico-utente e como tal se traduz na satisfação do utente. A personalização do atendimento é uma das principais ferramentas que ajuda na fidelização do utente.

## **2.1.2. Localização**

A FM localiza-se na zona central de Celas, perto dos principais locais de prestação de serviços de saúde da área – Hospital da Universidade, IPO e centros de saúde. Para além disto, também se situa perto do polo III da Universidade de Coimbra, sendo uma zona muito movimentada por diversos tipos de pessoas.

Tal facto permitiu-me ter um contacto com uma grande variedade de utentes, desde os habituais aos passageiros, incluindo também estrangeiros.

## **2.1.3. Sifarma 2000<sup>®</sup> e Sifarma – Módulo de Atendimento**

Nos 3 meses iniciais de estágio, para todas as atividades de *backoffice* e para o atendimento ao balcão, o Sifarma 2000<sup>®</sup> era o programa informático utilizado. Durante o mês de abril, foi feita a mudança para o programa mais atualizado, o SifarmaMA.

Isto permitiu-me aprender a trabalhar confortavelmente com os dois programas, aprendendo a utilizar as diferentes ferramentas disponíveis e até mesmo a utilizar os dois complementarmente.

A partir da mudança de programa, todas as diversas atividades de *backoffice*, como a receção de encomendas e gestão de campanhas promocionais, passaram a ser feitas no SifarmaMA.

Por ter trabalhado com os dois módulos, sendo estes tão diferentes, adquiri versatilidade, que poderá ser muito relevante para o futuro profissional.

## **2.1.4. Aconselhamento**

O aconselhamento prestado por todos os profissionais, não só relacionado com medicamentos, mas também com a parte dermocosmética, permitiu-me adquirir muitos conhecimentos nesta área.

Através da observação de vários atendimentos, reforcei o meu conhecimento numa componente mais prática e real, aplicada às situações mais habituais de procura de aconselhamento farmacêutico. Estas situações muitas vezes prendem-se com a sazonalidade de determinados problemas, como o aparecimento de tosse e constipações, mais típico nos meses de inverno e, por isso, as situações com as quais mais contactei e talvez as que mais levam os utentes à farmácia.

### **2.1.5. Participação em Formações**

Para que seja feito um bom aconselhamento, é necessário conhecer o produto que vamos recomendar e, por isto, a grande variedade de produtos de venda livre existentes na FM colocou-se como um dos meus problemas iniciais.

Assim sendo, a oportunidade de assistir a diversas formações permitiu reforçar conhecimentos e até mesmo adquirir conhecimentos totalmente novos, nomeadamente no campo da dermocosmética. Quer fossem formações para a apresentação de produtos inovadores ou apenas para reforçar as ideias sobre os produtos já no mercado, foram excelentes oportunidades de aprendizagem.

Pessoalmente, houve um grande enriquecimento profissional, que se traduz num aconselhamento de confiança.

As ações de formações são sempre benéficas para qualquer profissional farmacêutico, que deve privilegiar a informação atualizada, uma vez que a área da saúde se encontra em constante evolução.

### **2.1.6. Liga Portuguesa Contra o Cancro**

A FM possui um acordo com a Liga Portuguesa Contra o Cancro, em que a instituição comparticipa os tratamentos de utentes nestas situações. Deste modo, quando um utente se faz acompanhar de um descritivo devidamente assinado, os medicamentos são-lhe dispensados isentos de custo na FM.

Assim sendo, diariamente realizava múltiplos destes atendimentos, que requeriam de alguns procedimentos extra. Tal permitiu que contactasse com medicamentos psicotrópicos de diferentes vias de administração para tratamento da dor. A saída de medicamentos psicotrópicos de uma farmácia deve fazer-se acompanhar do preenchimento de dados sobre o utente a que se destina, assim como quem efetivamente vem levantar a medicação. Este documento, devidamente assinado, deve ser guardado pois a farmácia pode ser alvo de uma fiscalização sobre o INFARMED, sendo que tem de justificar todas as saídas destes medicamentos.

Para além da vertente profissional, também foi uma oportunidade muito enriquecedora a nível humanitário.

## **2.1.7. Marketing Farmacêutico**

Durante o estágio tive a oportunidade de observar a utilização das práticas de marketing farmacêutico com o objetivo de aumentar as vendas, mas também de aproximar e fidelizar os utentes à farmácia.

Estas práticas incluem a disposição de produtos ao longo de lineares apelativos e junto aos balcões de atendimento, elaboração de promoções e a divulgação de produtos sazonais. O marketing farmacêutico está mais associado aos PVLV e aos produtos dermocosméticos.

De outra forma, também durante o atendimento é possível recorrer ao marketing farmacêutico numa vertente mais ativa, existindo por isso as vendas cruzadas. Estas consistem na sugestão de produtos relacionados e/ou complementares aos que o utente solicita, sendo que tal nunca entra em conflito ou prejudica o utente. Não só é benéfico para a potencialização das vendas de determinado produto, como também institui um sentimento de confiança no ato do aconselhamento farmacêutico, o que se pode traduzir na satisfação e fidelização do utente.

## **2.2. Pontos Fracos**

### **2.2.1. Medicamentos Manipulados**

Contactei apenas duas vezes com receitas para MM, sendo que se tratavam de pomadas para uso tópico. O aparecimento esporádico destas receitas, aliado ao facto de não se produzir manipulados na FM, faz com que considere isto como um dos pontos fracos do meu estágio. Nestas duas situações tive de reencaminhar o utente para a farmácia mais perto que realizasse a preparação de manipulados.

Deste modo, não tive oportunidade de participar na preparação destes medicamentos, não tendo tido contacto com as regras para a sua preparação, nem com a legislação que lhe compete.

A realidade atual é que este serviço não disponibilizado por diversas farmácias devido aos custos elevados do procedimento e devido ao limitado número de prescrições. Deste modo, irá haver o desperdício de muitas matérias-primas devido aos prazos de validade.

## **2.2.2. Denominação Comum Internacional e Nomes Comerciais**

Uma das principais dificuldades que enfrentei durante o atendimento, foi a correlação entre a DCI e o nome comercial do medicamento. Muitas vezes, o nome comercial apresentava uma maior importância para o utente, pelo que o nome do princípio ativo poderia causar confusão e desconfiança.

De outra forma, a diferença entre princípio ativo e nome do medicamento também é problemático para o utente, quando são confrontados com receitas médicas escritas por princípios ativos. Era necessário fazer o esclarecimento de que compete ao doente optar entre o medicamento genérico ou o de marca e que ambos são, efetivamente, o que lhes foi receitado.

O nome do princípio ativo era mais utilizado por estrangeiros, que procuravam PVLF semelhantes aos do seu país.

Com o avançar do estágio, com a ajuda não só do sistema informático, como também de toda a equipa farmacêutica, foi-me sendo possível ultrapassar estas dificuldades.

## **2.3. Oportunidades**

### **2.3.1. Aplicação e Consolidação de Conhecimentos**

A componente prática do estágio permite estimular o raciocínio lógico para a resolução de problemas, mais concretamente aconselhar o utente.

Durante os 5 anos de curso aprendemos todos os conceitos teóricos que nos servirão como base estrutural para o nosso desenvolvimento profissional, mas a componente prática é essencial para a consolidação destes e para desenvolvermos o nosso pensamento crítico. A experiência é, também ela, uma importante fonte de informação e ensinamentos e, consequentemente de crescimento profissional.

### **2.3.2. Desenvolvimento de Competências Sociais**

A farmácia comunitária permite estabelecer um contacto direto com a população, não fosse a sua principal função a prestação de serviços em prol da saúde pública.

Diferentes pessoas e diferentes situações exigem diferentes abordagens e, por isso, a forma como comunicamos pode ser decisiva num atendimento. A linguagem deve ser sempre

adaptada ao utente, para que a literacia em saúde seja sempre acessível a todos, independentemente do grau de escolaridade.

Como profissionais de saúde, devemos garantir que a informação que transmitimos é clara, já que a saúde do utente está dependente da nossa capacidade de comunicar. Esta área é pouco desenvolvida ao longo do curso e, por isso, o estágio foi uma ferramenta essencial de aprendizagem.

## **2.4. Ameaças**

### **2.4.1. Rutura de Stocks**

Durante o período de estágio, houve muitos medicamentos que entraram em rutura de *stock*. Efetivamente, não se pode associar o problema apenas a um grupo de medicamentos utilizados para o controlo de certa doença, já que a problemática afetou um grande número de diferentes formulações.

Talvez a mais notória tenha sido a falta de medicação para o controlo da Diabetes Tipo II, mas também a antibioterapia e a contraceção foram afetadas, entre outras. Na sua maioria, a falta de *stock* nos armazenistas, que por consequente se refletia nas farmácias, era justificada pela falta de produção por parte dos laboratórios.

### **2.4.2. Superfícies de Venda Concorrentes**

A localização da FM é privilegiada pela sua localização central em celas, mas, por outro lado, existem várias outras farmácias nas redondezas. Tal facto pode dificultar a fidelização dos utentes, devido ao vasto mercado de oferta existente. Deste modo, há uma descredibilização do atendimento por parte do utente, que o compara com o prestado na sua farmácia habitual, dificultando a realização do nosso trabalho.

Atualmente, o mercado *online* também se coloca como talvez o maior competidor de todos os negócios de menor dimensão, pelos preços que oferecem. Tal também se verifica no comportamento do utente que se vê confrontado com valores extremamente competitivos *online*, acabando por descredibilizar a farmácia e consequentemente o aconselhamento farmacêutico que prestamos.

### **3. Casos Práticos**

#### **Caso Prático 1**

Uma jovem estrangeira na casa dos 20 anos dirigiu-se à FM trazendo no seu telemóvel uma frase traduzida que dizia “micção frequente e ardor”. Primeiro, perguntei há quanto tempo tinha estes sintomas, ao qual respondeu que fazia um dia, e seguidamente questionei se tinha alguma doença ou se tomava alguma medicação habitual, o qual negou.

Dado ter alguma dificuldade em comunicar em inglês, tentei explicar da forma mais clara que os sintomas pareciam corresponder aos de uma infeção urinária e, por isto, aconselhei a toma de um suplemento à base de arando vermelho, o Cistisil®. Expliquei que deveria tomar 1 comprimido de 12 em 12 horas e ir bebendo muita água, sendo que, mesmo os sintomas melhorando, deveria terminar a caixa. Informei também que se estes persistissem ou piorassem deveria ser vista por um médico.

#### **Caso Prático 2**

Jovem dirige-se à farmácia à procura de um gel que encontrou na internet para a irritação vulvar, tratando-se do Ginecanescalm® Gel. Este produto não se encontra fisicamente comercializado em Portugal, sendo apenas possível de obter em sites de parafarmácias espanholas. Está recomendado para vários tipos de irritação como a pós-depilatória ou a causada pelo uso de roupa sintética, pelo que não é para tratar nenhum tipo de infeção.

Perguntei, então, se tinha algum outro sintoma, como corrimento anormal ou odor intenso, pelo que respondeu que não, podendo assim ser excluído o caso de infeção. Por esta razão, recomendei o uso da loção de higiene íntima Lactacyd Pharma® Sensitive, frisando a importância do uso diário da mesma.

#### **Caso Prático 3**

Uma mãe procura um produto que seja indicado para as aftas para a sua filha. Após colocar algumas questões, fiquei a saber que a filha tinha 16 anos, tinha apenas uma afta incomodativa e não tinha outros problemas de saúde.

Como se tratava de uma afta pontual e localizada, descartei a hipótese do uso de um colutório. Como tinha menos de 18 anos, não poderia utilizar o filmogel da Urgo®, que protege as aftas de agressões exteriores. Por tudo isto, recomendei a utilização do gel Bexident® Aftas para aplicação 3 a 4 vezes por dia, diretamente sobre a lesão. Esclareci que após a aplicação do

mesmo se deve evitar comer ou beber durante 30 minutos e que se deve utilizar o produto até que os sintomas desaparecessem.

## **Caso Prático 4**

Uma senhora com 60 anos dirige-se à farmácia à procura de produtos que ajudem com as rugas e a falta de firmeza da sua pele. Referiu que após a menopausa tem uma sensação de repuxamento, o que lhe é desconfortável e, por isso, procura alguns produtos que lhe tragam conforto. Perguntei se tinha alguma rotina de cuidados, ao que respondeu que colocava um hidratante diariamente, seguido de proteção solar.

Perante isto, apresentei-lhe alguns produtos da marca SkinCeuticals®, começando por lhe apresentar o sérum à base de ácido hialurónico, *H.A. Intensifier*, e também o *Eye Balm* para olhos e o creme de rosto *Triple Lipid Restore*. Referi que todos os produtos poderiam ser utilizados de manhã e de noite na seguinte ordem: sérum, creme de olhos e por fim creme de rosto. Reforcei, ainda, a importância do uso do protetor solar, por cima do creme de rosto. Dos produtos que apresentei, decidiu adquirir o sérum e o creme de olhos, já que não utilizava nenhum produto similar na sua rotina.

## **Caso Prático 5**

Ainda em pleno inverno, um homem na casa dos 40 anos dirigiu-se à farmácia queixando-se que tinha tosse há uns dias. Referiu que tinha expetoração, mas que tinha dificuldade em libertar.

Para além disto, não tinha nenhum outro sintoma, nem nenhum outro problema de saúde, referindo mesmo que raramente fica doente e que não toma nenhuma medicação habitual.

Para esta situação recomendei comprimidos efervescentes de acetilcisteína, que ajudariam a fluidificar o muco, ajudando na libertação da expetoração. Referi que deveria tomar 1 por dia, à noite, dissolvendo o comprimido num copo de água. Associado a isto, deveria ir bebendo água durante o dia, para ajudar na fluidificação do muco.

## 4. Considerações Finais

Todas as 648 horas de estágio foram momentos de aprendizagem que me fizeram crescer a nível profissional e a nível pessoal. Este estágio proporcionou-me a oportunidade de aplicar todos os conhecimentos adquiridos ao longo do curso, para além de ter sido uma excelente fonte de aprendizagem.

Efetivamente, aprendi tudo desde as tarefas de *backoffice*, onde me familiarizei com a gestão de uma farmácia, passando pelos serviços farmacêuticos prestados, até à parte do atendimento e aconselhamento do utente. Todos os conhecimentos adquiridos no decorrer dos dias foram uma mais-valia para o culminar da minha formação académica.

Ao adquirirmos experiência, desenvolvemos muito o nosso pensamento lógico, conseguindo construir a ponte entre o que estudámos, com as tarefas concretas e reais inerentes à profissão farmacêutica. Este estágio estimulou, ainda, o crescimento progressivo das minhas competências pessoais, como responsabilidade, iniciativa, organização e comunicação.

A equipa da Farmácia Machado desempenhou um papel crucial, por toda a orientação que me deram, pelos ensinamentos que me transmitiram e também por demonstrarem o valor e importância do farmacêutico comunitário. Terminei o estágio com um sentimento de concretização pessoal, por ter cumprido os meus objetivos. A profissão farmacêutica exige uma aprendizagem contínua e, por isso, estou ciente de que o conhecimento que levo comigo tem de ser continuamente estimulado.

# **Parte II**

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

## Listagem de Abreviaturas

**AA** – Armazéns Avançados

**ACeS** – Agrupamento de Centros de Saúde

**ARS** – Administração Regional de Saúde, I. P.

**GFM** – Gabinete de Farmácia e Medicamento

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

**SF** – Serviços Farmacêuticos

**SGICM** – Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento

**SWOT** – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*

**UAC** – Unidade de Alcoologia de Coimbra

**UCC** – Unidade de Cuidados na Comunidade

**UDC** – Unidade de Desabituação de Coimbra

**UF** – Unidade Funcional

**UNF** – Unidade de Saúde Familiar

**URAP** – Unidade de Recursos Assistenciais Partilhados

**USP** – Unidade de Saúde Pública

## I. Introdução

O farmacêutico hospitalar exerce um conjunto de atividades em instituições como hospitais, centros de saúde ou em serviços relacionados. A atividade farmacêutica engloba a aquisição e gestão de medicamentos, bem como a preparação e distribuição dos mesmos.

As Administrações Regionais de Saúde, I. P. (ARS) são organizações públicas, cuja sua principal missão é garantir o acesso de todos a cuidados de saúde primários. Existem 5 sedes que dividem o território nacional por regiões, sendo elas a ARS Norte, ARS Centro, ARS Lisboa e Vale do Tejo, ARS Alentejo e ARS Algarve. Cada uma subdivide-se em serviços descentralizados com autonomia administrativa, designados por Agrupamentos de Centros de Saúde (ACeS), pertencentes ao Serviço Nacional de Saúde.

Assim, a ARS Centro encontra-se subdividida por 6 ACeS: Baixo Vouga, Dão Lafões, Baixo Mondego, Pinhal Interior Norte, Cova da Beira e Pinhal Litoral, cujos nomes advêm da área geográfica que delimitam. Dentro de cada ACeS, existe um conjunto de Unidades Funcionais (UFs), que prestam serviços de saúde primários. Estas UFs subdividem-se em Unidades de Saúde Familiar (USFs), Unidades de Cuidados de Saúde Personalizados (UCSPs), Unidades de Cuidados na Comunidade (UCCs), Unidades de Saúde Pública (USPs) e, ainda Unidades de Recursos Assistenciais Partilhados (URAPs). Para além destas, na ARS Centro existem ainda outras UFs como a Unidade de Alcoologia de Coimbra (UAC) e a Unidade de Desabilitação de Coimbra (UDC). A subdivisão em UFs prende-se com os serviços que aí são prestados.

Parte integrante dos Serviços Farmacêuticos da ARS Centro, o Gabinete de Farmácia e Medicamento (GFM), coordenado pela Dra. Catarina Coelho, abrange as diversas áreas de intervenção farmacêutica.

Realizei o estágio neste departamento, no Gabinete de Farmácia e Medicamento dos Serviços Farmacêuticos da ARS Centro, entre os dias 2 de maio e 28 de junho de 2023, sob a orientação da Dra. Catarina Coelho.

Neste relatório apresento uma avaliação crítica relativa ao meu estágio, através de uma análise SWOT (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats* – Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades, Ameaças).

## 2. Análise SWOT

Tabela 1 - Análise SWOT.

<b>Pontos Fortes</b>	<b>Pontos Fracos</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Organização do Serviço e Integração na Equipa;</li><li>• Atendimento de Hemoderivados;</li><li>• Atendimento de Psicotrópicos e Benzodiazepinas;</li><li>• Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento;</li><li>• Autonomia.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Escassez de Medicamentos e Produtos de Saúde;</li><li>• Falta de Conhecimento Acerca da Atividade Farmacêutica nos Cuidados de Saúde Primários.</li></ul>
<b>Oportunidades</b>	<b>Ameaças</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Visitas a Unidades Funcionais;</li><li>• Apresentação sobre o Consenso sobre Contraceção.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Elevada Carga Laboral.</li></ul>

### 2.1. Pontos Fortes

#### 2.1.1. Organização do Serviço e Integração na Equipa

No primeiro dia do estágio foi-me explicado, de uma forma global, o Sistema de Aprovisionamento e Gestão dos SF. Foi-me apresentado todo o espaço físico e explicado a forma como estava organizado, seguindo-se a entrega de normas orientadoras e documentação sobre o estágio que, mais pormenorizadamente, me elucidou sobre os objetivos e funções dos SF dos Cuidados Primários, integrados na ARS Centro.

A excelente receção por parte de toda a equipa foi também muito importante. A simpatia, a ajuda e a boa disposição por parte de todos foram essenciais para o meu crescimento profissional e pessoal.

## **2.1.2. Atendimento de Hemoderivados**

Durante o estágio colaborei na preparação para distribuição de um dos hemoderivados ao encargo dos SF, a Imunoglobulina Anti-D, para administração em grávidas com 28 semanas de gestação, normalmente.

O circuito tem início com a chegada do papel da requisição, preenchido pelo médico, com os dados da grávida devidamente identificados, assim como a data prevista para administração, de forma direta ou indireta, pela recorrendo ao número de semanas de gestação à data ou à data prevista para o parto.

Após a análise dos dados apresentados, cabe aos SF completar a informação em falta no requerimento, relativa ao registo de distribuição, quantidade, lote, laboratório e número de certificado de libertação do lote pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED). Juntamente com a Imunoglobulina a ser enviada, devidamente identificada com o nome da utente e com a UF a que se destina, segue o duplicado da requisição completamente preenchida.

Este é um processo bastante rigoroso, que envolve muita responsabilidade por parte de todos os profissionais envolvidos no circuito e com várias etapas de verificação, para assegurar que não haja requisições repetidas.

Algumas requisições chegam com bastante tempo de antecedência tendo em conta a data para administração e, por isso, para uma melhor gestão, envia-se a Imunoglobulina apenas no mês destinado à administração da mesma.

## **2.1.3. Atendimento de Psicotrópicos e Benzodiazepinas**

Os estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas são medicamentos sujeitos a um controlo apertado, integrando, assim, um circuito rigoroso. Os registos relativos a estes medicamentos são feitos segundo um modelo designado de “Anexo X”. O seu armazenamento é reforçado, num armário próprio, de acesso restrito a profissionais farmacêuticos.

Cada UF possui um *stock* predefinido adaptado às suas necessidades, sendo que nem todas as unidades possuem este tipo de medicamentos. Aquando da administração, o enfermeiro responsável de cada UF faz o registo do consumo no Anexo X, sendo que diferentes princípios ativos, dosagens ou formas farmacêuticas requerem o preenchimento de diferentes anexos. Para um correto preenchimento, tem de se indicar o nome ou as iniciais do doente, o número da cama/processo, a quantidade administrada e a data, seguindo-se uma rubrica. Para além

disto, também é necessário a assinatura do médico responsável, bem como o seu número mecanográfico e a data.

Após a entrada do anexo nos SF da ARS Centro, segue-se a conferência dos dados apresentados por um farmacêutico, posteriormente preenchendo no anexo o lote e a validade dos medicamentos que serão enviados para reposição da quantidade pedida. O original do documento permanece nos SF da ARS Centro para futuramente ser arquivado, sendo que o duplicado é enviado para a UF para também eles poderem arquivar o registo.

Após a conferência e preenchimento de dados, segue-se o atendimento por parte do farmacêutico em que, juntamente com os medicamentos, é enviado um novo Anexo X preenchido com a substância ativa, forma farmacêutica, dosagem, código e UF a que se destina, para substituição do anterior anexo.

Poder aprender mais sobre este circuito, permitiu-me compreender o rigor e a responsabilidade que cada profissional de saúde tem, de forma a haver um maior controlo no fornecimento e utilização destas substâncias.

## **2.1.4. Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento**

O facto de possuírem um programa informático como o SGICM, auxilia em muito a execução de todas as tarefas diárias. Este sistema informático pretende clarificar e simplificar o circuito do medicamento, recorrendo ao armazenamento de registos de forma digital.

Ainda que muitos dos processos recorrem à utilização de impressos, o programa continua a apresentar-se como uma mais-valia, já que tem também funções complementares que o diferenciam: controlo dos *stocks*, permite supervisionar a rotação de medicamentos e produtos de saúde e permite executar todas as tarefas a nível administrativo. A verificação de lotes e validades, assim como a satisfação de pedidos feitos pelas UFs também são todos validados por via informática.

Efetivamente, a utilização de um sistema informático complementar e prático, facilitou muito o meu processo de aprendizagem.

## **2.1.5. Autonomia**

Durante o meu percurso pelo GFM, tive a oportunidade de acompanhar o trabalho farmacêutico nas suas diversas funções, começando progressivamente a realizar algumas tarefas, com supervisão.

Com o decorrer do tempo, senti uma maior autonomia para a realização das mesmas, o que se refletiu de forma muito positiva, pois permitiu-me assimilar melhor os conhecimentos, muitas vezes baseado na tentativa e erro. O sentimento de responsabilidade e a confiança na realização das tarefas foram pontos muito positivos.

O facto de me terem disponibilizado todo o material necessário para trabalhar, facilitou o cumprimento das metas.

## **2.2. Pontos Fracos**

### **2.2.1. Escassez de Medicamentos e Produtos de Saúde**

O procedimento de aquisição dos medicamentos e dispositivos médicos é maioritariamente feito por concurso público. A seleção do fornecedor para cada posição do concurso é feita com base nas estipulações definidas e tendo em conta o valor mais economicamente rentável. Ora, este último critério restringe muito as oportunidades de aquisição, já que poderão existir propostas cujas vantagens terapêuticas justifiquem o preço mais elevado. Todas estas estipulações poderão levar à obtenção de posições desertas, onde não foi adjudicado nenhum fornecedor e, tudo isto leva à escassez e à necessidade de rateamento de medicamentos.

Para além disso, também existem problemas relacionados com o atraso no desenvolver dos processos de aquisição.

### **2.2.2. Falta de Conhecimento Acerca da Atividade Farmacêutica nos Cuidados de Saúde Primários**

Quando iniciei o estágio, sabia muito pouco sobre a profissão farmacêutica no setor dos cuidados de saúde primários. Considero que isto foi um dos principais pontos a desenvolver, visto que esta é uma área muito vasta onde o conhecimento farmacêutico pode ser enquadrado.

## **2.3. Oportunidades**

### **2.3.1. Visitas a Unidades Funcionais**

No âmbito da implementação de Armazéns Avançados (AA), tive a possibilidade de visitar duas UFs: UCC Castelo de Penela e UCSP Tábua. Estas visitas tornaram-se uma mais-valia, pois permitiram desenvolver uma visão mais abrangente do funcionamento da UF e como é que a responsabilidade farmacêutica se enquadra no plano funcional.

Com a implementação de Armazéns Avançados, pretende-se que haja um maior controlo nos gastos de saúde, já que todos os pedidos mensais de material passarão a ser automáticos, através do programa SGCM. Para tal acontecer, na UF terão de dar baixa de todo os gastos, para poderem ser futuramente repostos na rota mensal.

A visita teve início com a averiguação dos stocks e da organização dos medicamentos e dispositivos médicos e, depois de todo o material de farmácia e clínico ter sido verificado, houve uma demonstração das funcionalidades do programa informático.

### **2.3.2. Apresentação Sobre o Consenso sobre Contraceção**

Tive a oportunidade de elaborar uma apresentação baseada no Consenso sobre a Contraceção, de 2020, onde me foi possível aprofundar conhecimentos sobre a área.

Foram explorados todos os tipos de contraceção – métodos contraceptivos e métodos predictivos -, as suas indicações e contraindicações, as dosagens existentes, como devem ser iniciados e tomados e também como proceder em caso de esquecimento.

Temas como a contraceção de emergência, a sua eficácia e qual o método mais adequado à situação, são pouco conhecidos pelos utentes e, por isso, o farmacêutico tem um papel fundamental como profissional de saúde em educar a população.

## **2.4. Ameaças**

### **2.4.1. Elevada Carga Laboral**

O facto de apenas existir uma farmacêutica responsável por cada ACeS e a necessidade de deslocação duas vezes por semana à Farmácia Central, em associação com a elevada carga de trabalho, obriga à realização de trabalho extralaboral. Tudo isto pode levar a um atraso na resolução de pedidos, exigindo um grande esforço da parte dos profissionais farmacêuticos.

Perante isto, considero que me mostrei sempre disponível para ajudar na realização de qualquer tarefa, no entanto a minha formação mostrou-se pouco suficiente em algumas situações.

Ainda que muito ocupadas, todas as excelentes profissionais se mostraram sempre disponíveis para ajudar.

### **3. Conclusão**

Está comprovado que a aprendizagem é mais eficaz quando adquirida através da experiência. Deste modo, o meu estágio na ARS Centro, ainda que curto, foi-me muito benéfico para a minha progressão profissional e também para o meu crescimento pessoal.

Os farmacêuticos hospitalares têm um papel muito importante, garantindo que toda a população tenha acesso à prestação de cuidados de saúde primários, pelas funções que desempenham na gestão, preparação e distribuição de medicamentos. Independentemente das diversas áreas de atuação, os objetivos mantêm-se: intervir de forma mais próxima, científica e organizada com as UFs para garantir uma prestação de cuidados de saúde primários de excelência.

O contacto com esta nova área de intervenção farmacêutica proporcionou-me uma nova visão sobre a carreira farmacêutica hospitalar, complementando em muito a minha formação académica.

Ao longo do meu estágio aprofundei os meus conhecimentos teóricos e práticos, passando a compreender parte do dia-a-dia de um farmacêutico integrante na equipa dos SF da ARS Centro. Adquiri conhecimentos sobre a organização e gestão dos SF e fiquei a par do circuito de distribuição mensal de medicamentos e produtos clínicos. Para além disto, aprendi sobre produtos de saúde e medicamentos sujeitos a um controlo especial e tive também a oportunidade de contactar com a atividade farmacêutica fora da Farmácia Central, através das visitas às UFs.

Todos os conhecimentos que me foram transmitidos pelas profissionais de saúde que me orientaram deram-me uma visão sobre a responsabilidade inerente a esta área e as dificuldades que se pode enfrentar. Assim, demonstraram a importância de fazer sempre mais e melhor, pensando sempre no doente e na qualidade dos serviços prestados, tentando sempre ter um impacto positivo.

Este estágio tem, por tudo isto, um balanço muito positivo, por todas as competências que desenvolvi e por todos os conhecimentos que adquiri.

## **Parte III**

“Vacinas de mRNA contra o Cancro”

## Listagem de Abreviaturas

**Antígeno CT** – *Cancer/Testis Antigen*

**LNP** – *Partículas Nanolipídicas*

**mRNA** – *RNA Mensageiro*

**PRR** – *Pattern Recognition Receptors*

**SI** – *Sistema Imune*

**TAA** – *Tumor Associated Antigen*

**TSA** – *Tumor Specific Antigen*

## **Resumo**

Esta monografia explora as vacinas de mRNA para tratamento do cancro, uma área em grande desenvolvimento que demonstra um grande potencial como método de imunoterapia personalizada. Os avanços nas tecnologias à base de mRNA abriram o caminho para o desenvolvimento das vacinas de mRNA: um novo método para tratamento do cancro que leva à estimulação do sistema imune do paciente.

Com este trabalho pretende-se explorar as ideias fundamentais, os desenvolvimentos atuais, as dificuldades e o potencial destas vacinas como novas ferramentas terapêuticas para o tratamento do cancro.

**Palavras-Chave:** Cancro, Vacina, mRNA, Imunoterapia, Tratamento Oncológico.

## **Abstract**

This monography explores the rapidly developing field of mRNA vaccines for cancer treatment, which show an enormous potential as a ground-breaking method of personalized immunotherapy. The rapid advancements in mRNA technology have paved the way for the development of mRNA-based vaccines, offering a new method of treating cancer by stimulating the immune system of the patient.

This work aims to clarify the fundamental ideas, current developments, difficulties, and potential of mRNA vaccines as a promising therapeutic approach for cancer treatment.

**Keywords:** Cancer, Vaccine, mRNA, Immunotherapy, Cancer Treatment.

# **I. Introdução**

Apesar de todos os progressos obtidos até à data no campo da oncologia, os tumores malignos continuam a ser uma das principais causas de mortalidade a nível mundial <sup>1</sup> havendo, por isso, um grande investimento na investigação da doença oncológica. As terapias convencionais são: a cirurgia para remoção do tumor, a quimioterapia e a radioterapia, sendo que o sucesso destas é variável. Para além disto, apresentam muitos efeitos secundários e pouca eficácia, principalmente em estádios mais avançados da doença.

Assim sendo, há uma grande procura por terapêuticas novas e eficazes, que possam atingir especificamente as células cancerígenas, causando mínimos danos aos tecidos saudáveis. Com a imunoterapia, pretende-se modular o sistema imunitário para que este consiga reconhecer as células malignas, levando à redução do tumor e à consequente redução da mortalidade associada à doença<sup>2</sup>. Estão a ser estudadas várias abordagens imunoterapêuticas, algumas com resultados positivos em alguns tipos de cancro, no entanto, a busca por uma aplicabilidade mais ampla e por uma maior eficácia continua. Apesar de todo o esforço e de todos os estudos feitos, a diversidade de antígenos tumorais e a resposta imune relativamente baixa são os grandes obstáculos ao desenvolvimento de vacinas contra o cancro. <sup>3</sup>

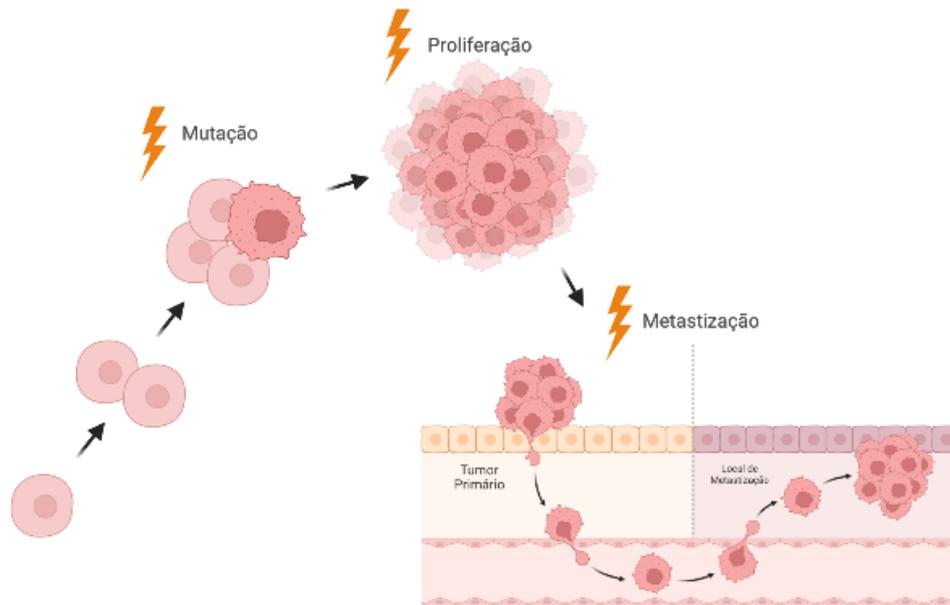
O objetivo desta monografia prende-se com a oportunidade de explorar o potencial das vacinas de mRNA como uma nova forma de imunoterapia para o tratamento de tumores malignos. A principal motivação é a possibilidade de encontrar uma nova e melhor opção de tratamento que diminua as dificuldades de todos aqueles que sofram deste problema. Sendo esta uma doença que afeta milhões de pessoas, com um aumento constante do número de casos e aparecimento de novos casos raros, é importante descobrir novas formas efetivas de tratamento que sejam seguras para o doente e com mínimos efeitos colaterais.

## **2. Cancro**

O cancro caracteriza-se pelo crescimento anormal e descontrolado de células, podendo ter início em qualquer órgão ou tecido. Este crescimento anormal é causado por mutações genéticas que ocorrem nas células, podendo ser de origem genética ou devido a outros fatores, como a exposição prolongada a carcinogéneos ou radiações, uso de tabaco e também devido a infeções, como por exemplo pelo vírus do papiloma humano.

A doença não se manifesta de igual maneira em todos os doentes, já que existem diferentes tipos de cancros, com características diferentes, que incluem o tipo de células que são afetadas e a localização do tumor.

As células com propriedades anormais, apresentam grande facilidade em penetrar nos vasos sanguíneos, o que lhes permite propagar e subseqüentemente proliferar noutros tecidos ou órgãos, que não tenham sido inicialmente afetados pelo tumor primário. Este processo tem o nome de metastização e é responsável pelo agravamento e aumento da mortalidade associada à doença (Figura 1).



**Figura 1** – Esquemática do Aparecimento de Tumores, criado a partir do biorender.com

Num estudo realizado em 2022, nos Estados Unidos, estimou-se o número de novos casos e de mortes associados a diferentes tipos de cancro, tendo em conta o género dos doentes. Assim, foi possível concluir que existe uma maior incidência e também maior mortalidade associada ao sexo masculino. Relativamente aos novos diagnósticos, os tumores que afetam o sistema genital foram os mais diagnosticados, mas são os tumores que afetam os sistemas digestivo e respiratório que estão associados a uma maior mortalidade<sup>4</sup> (Figura 2).

	ESTIMATED NEW CASES			ESTIMATED DEATHS		
	BOTH SEXES	MALE	FEMALE	BOTH SEXES	MALE	FEMALE
All sites	1,918,030	983,160	934,870	609,360	322,090	287,270
Oral cavity & pharynx	54,000	38,700	15,300	11,230	7,870	3,360
Tongue	17,860	12,880	4,980	2,790	1,830	960
Mouth	14,490	8,490	6,000	3,020	1,810	1,210
Pharynx	19,270	15,670	3,600	3,980	3,140	840
Other oral cavity	2,380	1,660	720	1,440	1,090	350
Digestive system	343,040	193,350	149,690	171,920	99,940	71,980
Esophagus	20,640	16,510	4,130	16,410	13,250	3,160
Stomach	26,380	15,900	10,480	11,090	6,690	4,400
Small intestine	11,790	6,290	5,500	1,960	1,110	850
Colon <sup>b</sup>	106,180	54,040	52,140	52,580	28,400	24,180
Rectum	44,850	26,650	18,200			
Anus, anal canal, & anorectum	9,440	3,150	6,290	1,670	740	930
Liver & intrahepatic bile duct	41,260	28,600	12,660	30,520	20,420	10,100
Gallbladder & other biliary	12,130	5,710	6,420	4,400	1,830	2,570
Pancreas	62,210	32,970	29,240	49,830	25,970	23,860
Other digestive organs	8,160	3,530	4,630	3,460	1,530	1,930
Respiratory system	254,850	131,450	123,400	135,360	72,770	62,590
Larynx	12,470	9,820	2,650	3,820	3,070	750
Lung & bronchus	236,740	117,910	118,830	130,180	68,820	61,360
Other respiratory organs	5,640	3,720	1,920	1,360	880	480
Bones & joints	3,910	2,160	1,750	2,100	1,180	920
Soft tissue (including heart)	13,190	7,590	5,600	5,130	2,740	2,390
Skin (excluding basal & squamous)	108,480	62,820	45,660	11,990	8,060	3,930
Melanoma of the skin	99,780	57,180	42,600	7,650	5,080	2,570
Other nonepithelial skin	8,700	5,640	3,060	4,340	2,980	1,360
Breast	290,560	2,710	287,850	43,780	530	43,250
Genital system	395,600	280,470	115,130	68,260	35,430	32,830
Uterine cervix	14,100		14,100	4,280		4,280
Uterine corpus	65,950		65,950	12,550		12,550
Ovary	19,880		19,880	12,810		12,810
Vulva	6,330		6,330	1,560		1,560
Vagina & other genital, female	8,870		8,870	1,630		1,630
Prostate	268,490	268,490		34,500	34,500	
Testis	9,910	9,910		460	460	
Penis & other genital, male	2,070	2,070		470	470	
Urinary system	164,190	114,490	49,700	31,990	21,680	10,310
Urinary bladder	81,180	61,700	19,480	17,100	12,120	4,980
Kidney & renal pelvis	79,000	50,290	28,710	13,920	8,960	4,960
Ureter & other urinary organs	4,010	2,500	1,510	970	600	370
Eye & orbit	3,360	1,790	1,570	410	220	190
Brain & other nervous system	25,050	14,170	10,880	18,280	10,710	7,570
Endocrine system	47,050	13,620	33,430	3,330	1,650	1,680
Thyroid	43,800	11,860	31,940	2,230	1,070	1,160
Other endocrine	3,250	1,760	1,490	1,100	580	520
Lymphoma	89,010	48,690	40,320	21,170	12,250	8,920
Hodgkin lymphoma	8,540	4,570	3,970	920	550	370
Non-Hodgkin lymphoma	80,470	44,120	36,350	20,250	11,700	8,550
Myeloma	34,470	19,100	15,370	12,640	7,090	5,550
Leukemia	60,650	35,810	24,840	24,000	14,020	9,980
Acute lymphocytic leukemia	6,660	3,740	2,920	1,560	880	680
Chronic lymphocytic leukemia	20,160	12,630	7,530	4,410	2,730	1,680
Acute myeloid leukemia	20,050	11,140	8,910	11,540	6,730	4,810
Chronic myeloid leukemia	8,860	5,120	3,740	1,220	670	550
Other leukemia <sup>c</sup>	4,920	3,180	1,740	5,270	3,010	2,260
Other & unspecified primary sites <sup>c</sup>	30,620	16,240	14,380	47,770	25,950	21,820

**Figura 2 - Estimativa do Número de Novos Casos e de Mortes por Câncer, de acordo com o Sexo, nos Estados Unidos em 2022<sup>4</sup>.**

O estudo apenas representa uma pequena parte dos mais de dezoito milhões de casos mundiais, contabilizados em 2022<sup>5</sup>. Até 2040, é espectável que o número de novos casos atinja os vinte e sete milhões e que o número de mortes ultrapasse os 16 milhões<sup>6</sup>, sem que haja uma cura ou um tratamento eficaz e menos debilitante para o doente.

## 3. Imunoterapia

### 3.1. Sistema Imunitário

O sistema imunitário é responsável por proteger o corpo de doenças de origens exógena e endógena. Este é constituído por vários componentes, que incluem células, órgãos e também tecidos do sistema linfático, sendo que o bom funcionamento do sistema contribui para a homeostasia<sup>7</sup>.

A imunidade está dividida em inata e adquirida, sendo que a velocidade e a especificidade das reações diferem entre ambas. Na imunidade inata há a ativação das células do sistema imune, o que se caracteriza numa reação mais imediata contra o estímulo. Por outro lado, a imunidade adquirida consiste numa resposta antigénio-específica, o que a torna muito mais precisa e de ação mais lenta<sup>8</sup>.

É a memória antigénio-específica que torna a imunidade adquirida tão importante e que abre as portas para novas oportunidades no âmbito da imunoterapia.

### 3.2. Diferentes Tipos de Imunoterapia

O início da utilização da imunoterapia no tratamento contra o cancro remonta ao ano 1981, quando William Coley começou a procurar diferentes métodos para o tratamento de sarcomas, que não envolvesse métodos cirúrgicos. Para isso, realizou um estudo de caso onde constatou que, pacientes com um diagnóstico de sarcoma, que desenvolveram erisipela por *Streptococcus pyogenes*, entraram num estado de remissão espontânea. Após estas observações, William Coley começou a injetar pacientes com diversos tipos de tumores com uma mistura de *Streptococcus pyogenes* e *Serratia marcescens* vivos e também inativos. Os resultados obtidos foram positivos, mas, como ainda não havia conhecimento acerca do mecanismo de ação, houve uma onda de controvérsia entre oncologistas<sup>7</sup>.

Atualmente, com todos os avanços na área da medicina, foram estudados e desenvolvidos diferentes tipos de imunoterapia com aplicações no tratamento do cancro. Entre eles tem-se a inibição dos “checkpoints” imunológicos, transferência de células-T, anticorpos monoclonais, moduladores do sistema imune e, por fim, as vacinas<sup>9</sup> (Tabela I).

**Tabela 1 - Imunoterapias com Aplicação no Tratamento contra o Cancro, de acordo com o National Cancer Institute.**

<b>Inibição dos “Checkpoints” Imunológicos</b>	<b>Transferência de Células-T</b>	<b>Anticorpos Monoclonais</b>	<b>Moduladores do SI</b>	<b>Vacinas</b>
Utilizam-se fármacos bloqueadores dos “checkpoints”, permitindo uma melhor resposta das células do SI contra o cancro <sup>9</sup> .	Retiram-se células-T do tumor. Em laboratório são selecionadas as mais reativas, podendo também serem modificadas. Faz-se a cultura destas células para posterior introdução via intravenosa <sup>9</sup> .	Proteínas criadas em laboratório com o objetivo de se ligarem a alvos específicos presentes nas células cancerígenas. Esta marcação sinaliza as células para uma mais fácil identificação e consequente destruição pelo SI <sup>9</sup> .	Servem para estimular o SI, sendo que alguns moduladores têm uma ação mais específica que outros <sup>9</sup> .	Promovem o fortalecimento do SI. As vacinas são para ser usadas em pessoas que sofram da doença, pois elas atacam as células cancerígenas e não o agente cancerígeno <sup>9; 10</sup> .

## **4. Vacinas de mRNA: Mecanismo e “Design”**

### **4.1. Conceito e Evolução**

mRNA, abreviatura para RNA Mensageiro, é um conjunto de nucleótidos distribuídos por uma única cadeia, que estão envolvidos na síntese de proteínas. O RNA Mensageiro permite a chegada de informação ao citoplasma celular, onde cada codão – conjunto de três nucleótidos – será traduzido num aminoácido, que dá continuidade à formação da proteína<sup>11</sup>.

A descoberta desta molécula aconteceu em 1961, mas apenas em 1995, após vários anos de novas descobertas, é que se descobriu que o mRNA induzia a imunidade humoral/adquirida<sup>12</sup>. Nesse mesmo ano, ocorreu a primeira vacinação com mRNA que codificava um antigénio modificado contra o cancro.

Estas vacinas são produzidas para libertarem as moléculas de mRNA, que codificam antigénios específicos, no núcleo das células. Uma vez dentro das células, o mRNA é traduzido no ribossoma, originando um antigénio na superfície celular. Isto vai desencadear uma resposta imune, mediada pelas células-T citotóxicas, que por sua vez leva à produção de anticorpos específicos para o antigénio.

As vacinas de mRNA podem, então, ser otimizadas mudando a sequência de nucleótidos<sup>13; 14</sup>, sendo que os processos de produção e purificação são semelhantes independentemente dos antígenos que codifiquem<sup>13; 15</sup>.

Recentemente, houve uma significativa evolução no desenvolvimento destas vacinas. Inicialmente, os maiores problemas no desenvolvimento estavam relacionados com a estabilidade, capacidade imunogénica e o vetor da molécula de mRNA, no entanto, os avanços na área da química da molécula permitiram ultrapassar alguns obstáculos.

O sucesso destas vacinas no combate à recente pandemia do Sars-CoV-2 permitiu evidenciar o potencial, versatilidade e efetividade deste método de imunoterapia.

## 4.2. “Design”

O “design” destas vacinas envolve vários pontos fulcrais.

Primeiramente e talvez mais importante, é necessário selecionar o antígeno que seja específico do tumor. Diferentes tumores, que afetem diferentes células e que se encontrem em sítios diferentes, terão diferentes antígenos e é imperativo que estes sejam específicos pois serão eles que permitirão ao SI diferenciar as células mutadas das células saudáveis<sup>16</sup>.

Os antígenos tumorais podem, então, ser divididos em TAAs – *Tumor Associated Antigen* – e TSAs – *Tumor Specific Antigen* – que diferem de acordo com a sua distribuição, expressão e imunotolerância<sup>16</sup>. Os TSA são de expressão exclusiva em células tumorais, sendo por isso bastante específicos, já os TAA, apesar de também serem expressos em células normais, estão presentes em maior quantidade nas células tumorais.

Para além disto, é necessário fazer chegar o material genético às células para o desencadear das reações biológicas e assim, o vetor de entrega deve ser eficiente e o mais específico possível para que seja possível o reconhecimento das células afetadas. A utilização de nanopartículas lipídicas (LNP) apresenta-se como uma estratégia muito promissora.

A resposta por parte das células dendríticas tem especial importância, devido ao seu importante papel no processamento de antígenos que despoleta a resposta do SI e, por isso, é importante que se consiga estimular a atividade destas células através da vacina<sup>17</sup>.

### 4.2.1. Antígenos Tumorais

Idealmente, o antígeno tumoral deveria ser exclusivamente expresso nas células mutadas e estar presente em todas elas. Para além disto, deveria ser essencial à célula, não podendo a

sua expressão ser suprimida, sem que a sobrevivência celular fosse afetada. Isto impede que a célula tumoral escape à ação do SI.

Na realidade, poucos cumprem estes rigorosos critérios e, por isso, há diferentes classes de antígenos que são importantes durante o desenvolvimento das vacinas<sup>18</sup>.

#### **4.2.1.1. Tumor-Associated Antigens (TAA)**

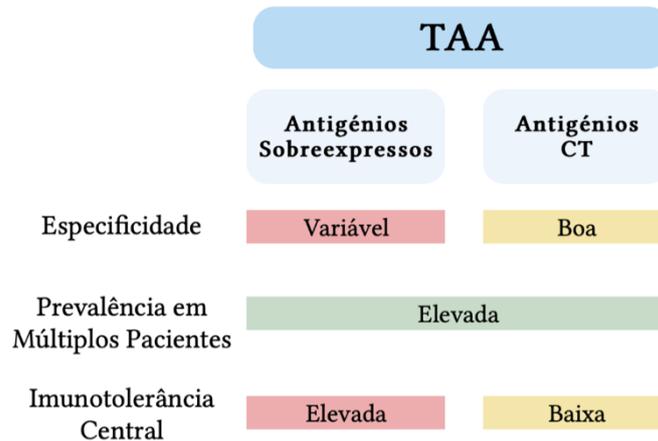
Até à data, estes são os antígenos mais utilizados aquando do desenvolvimento de qualquer tipo de vacina terapêutica contra o cancro. Neste grupo incluem-se os antígenos que são sobreexpressados pelas células cancerígenas, sendo que também se encontram nas células normais, e também os antígenos específicos cancro/testículo – *Cancer/Testis Antigen* –, os Antígenos CT.

Os primeiros, apesar de muito mais expressos nas células tumorais, não são específicos, já que se encontram em todas as outras células. Os Antígenos CT, em condições normais, são de expressão restrita nos testículos e nos ovários, mas encontram-se expressos em células tumorais. Efetivamente, diferentes tipos de Antígenos CT são expressos em melanomas, cancro da mama, da bexiga, próstata e fígado<sup>19</sup>.

Analisando as suas propriedades, conclui-se que não têm grande especificidade, apesar de que a sua prevalência é elevada num grande número de pacientes, o que se apresenta como um ponto positivo.

A imunotolerância também é um importante fator a ter em conta na escolha do antígeno (Figura 3). Esta está dividida em central e periférica, sendo que o processo mais importante e que mais irá afetar a seleção dos antígenos no desenvolver das vacinas é a central. Esta é caracterizada pela eliminação das células T com alta afinidade para as TAAs. Isto acontece pelo facto dos TAAs se encontrarem expressos em células saudáveis, o que leva a que o SI os reconheça como autoantígenos<sup>18</sup>. Este processo leva, então, à tolerância das células cancerígenas, protegendo-as do reconhecimento destas pelo SI.

Para que o antígeno fosse ideal, não deveria haver interferência deste mecanismo, que diretamente é afetado pela especificidade da proteína.



**Figura 3 - Características dos TAA<sup>18</sup>.**

Para ultrapassar todos os desafios inerentes à imunoterapia, é possível utilizar uma combinação de vários destes antigénios, uma técnica popular no desenvolvimento clínico de vacinas de mRNA contra o cancro<sup>16</sup>.

#### **4.2.1.2. Tumor-Specific Antigens (TSA)**

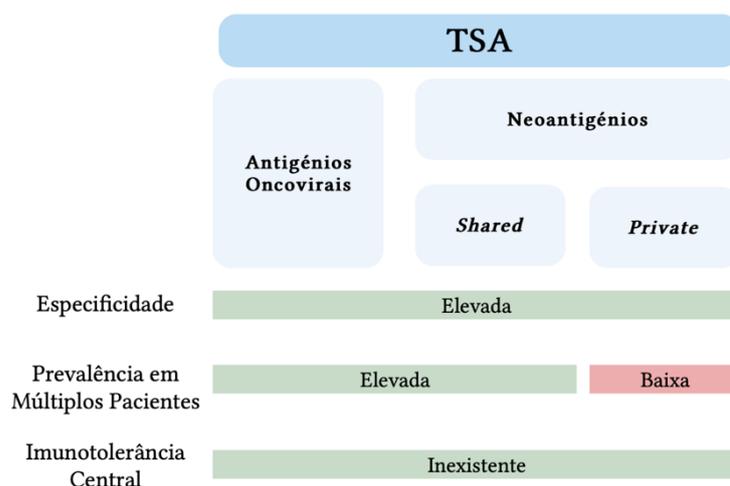
Os *Tumor-Specific Antigens* subdividem-se em antigénios oncovirais e em neoantigénios, que, por sua vez, se subdividem em *private* (privado/específico) e *shared* (*partilhado*).

Os primeiros, os antigénios oncovirais, resultam das propriedades oncogénicas de antigénios exógenos. Atualmente, já existem vacinas para profilaxia, como a vacina contra o HPV – Vírus do Papiloma Humano –, que pode levar ao desenvolvimento de cancro no colo do útero, especialmente os subtipos HPV16 e HPV18. Estas vacinas estimulam a produção de anticorpos neutralizantes, que irão impedir a entrada do vírus nas células. No entanto, esta profilaxia não funciona quando a doença se encontra ativa<sup>18</sup>.

Tal como os antigénios oncovirais, os neoantigénios podem ser reconhecidos pelo SI como corpos estranhos, sendo, no entanto, específicos das células cancerígenas. A maior parte dos neoantigénios são diferentes de doente para doente – *private* neoantigénios – e a sua quantidade varia muito consoante as células afetadas. Por esta razão, a utilização destas proteínas para o desenvolver de vacinas contra o cancro obriga a que o procedimento seja individualizado e adaptado às características e necessidades individuais. Para isto, o genoma do tumor do doente é sequenciado, são identificadas as mutações e depois os neoantigénios são estimados, através de um algoritmo computacional<sup>18</sup>. Os *shared* neoantigénios encontram-se

expressos em tumores de diferentes indivíduos, mas a sua prevalência é extremamente inferior à dos *private* neoantígenos.

Apesar de todos os desafios, os TSA são os antígenos ideais devido à sua grande especificidade e ao facto de serem reconhecidos pelo SI. Ainda assim, não estão presentes na generalidade da população afetada, representando um grupo restrito de casos (Figura 4).



**Figura 4 - Características dos TSA**<sup>18</sup>.

## 4.2.2. Vetores Nanolipídicos

Recentemente, com a pandemia do COVID-19, houve o desenvolvimento de vacinas de mRNA com a utilização de nanotransportadores. Este método permite, inclusive, melhorar a estabilidade da molécula de mRNA na formulação das vacinas<sup>20</sup>. Estes vetores nanolipídicos incluem adjuvantes à base de nanoemulsões, transportadores nanolipídicos e também adjuvantes que atuam ao nível dos recetores que reconhecem patógenos – *Pattern Recognition Receptors (PRRs)*<sup>21</sup>.

Atualmente, são mais utilizadas como vetores para o mRNA as Partículas Nanolipídicas – LNP. Estas são constituídas por quatro componentes, sendo eles lípidos catiónicos ionizáveis, lípidos-PEG, colesterol e fosfolípidos<sup>17</sup>.

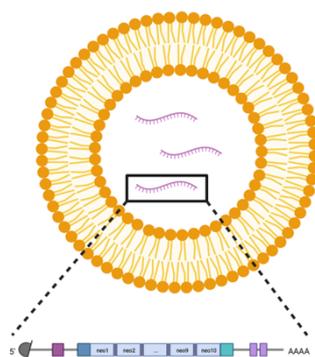
Essencialmente, os LNPs formam uma dupla camada que irá envolver a molécula de mRNA, semelhante à dupla camada fosfolipídica celular (Figura 6), o que irá facilitar a endocitose, para além da proteção que oferece contra uma possível degradação. A fusão só ocorre devido à diferença de polaridade, e, por isso, sendo a membrana fosfolipídica celular negativamente carregada, a LNP não poderá apresentar carga aniónica. No entanto, uma permanente carga positiva da molécula torna-a mais tóxica e menos eficiente e, assim, surgiu uma nova geração

destes lípidos que contem grupos amina. Isto permite-lhes manter a molécula neutra/ligeiramente catiónica a pH fisiológico, reduzindo assim interações lípido-proteína não-específicas e facilitando a libertação do mRNA no citosol<sup>17</sup>. A molécula de mRNA apresenta uma carga negativa, o que lhe permite interagir com as LNPs, facilitando a sua libertação em meio intracelular<sup>22</sup>.

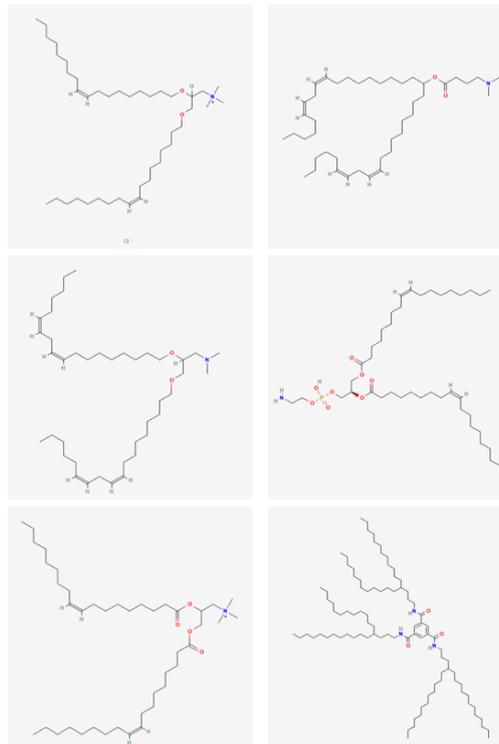
Quanto aos lípidos utilizados, como exemplos temos o *N*-[1-(2,3-dioleoyloxy)propyl]-*N,N,N*-trimethylammonium Chloride (**DOTMA**)<sup>23</sup>, *dilinoleylmethyl-4-dimethylaminobutyrate* (**Dlin-MC3-DMA**), *N,N*-Dimethyl-2,3-bis[(9*Z*,12*Z*)-octadeca-9,12-dienyloxy]propan-1-amine (**DLinDMA**)<sup>24</sup>, *1,2-dioleoyl-sn-glycerol-3-phosphoethanolamine* (**DOPE**)<sup>25</sup>, *1,2-dioleoyloxy-3-trimethylammonium propane Chloride* (**DOTAP**)<sup>26</sup> e *N1,N3,N5-tris(3-(didodecylamino)-propyl)benzene-1,3,5-tricarboxamide* (**TT3**)<sup>27</sup> (Figura 5).

As LNPs são sintetizadas condensando lípidos presentes numa solução de etanol em água, sendo que a síntese afeta o tamanho e a capacidade de encapsulação.

O mRNA encontra-se dissolvido na fase aquosa e a encapsulação ocorre, normalmente, durante o processo de condensação<sup>17</sup>. O material genético fica encapsulado no interior aquoso da estrutura<sup>28</sup>.



**Figura 5** - mRNA encapsulado numa LNP, criado com biorender.com



**Figura 6** - Da esquerda para a direita, por ordem descendente, DOTMA<sup>38</sup>, DLin-MC3-DMA<sup>39</sup>, DLinDMA<sup>40</sup>, DOPE<sup>41</sup>, DOTAP<sup>42</sup>, TT3<sup>43</sup>.

### 4.3. Mecanismo de Ação

Como mencionado anteriormente, é através de um processo de endocitose que o material genético penetra no citoplasma. A endocitose da LNP, ativa uma bomba de prótons que irá levar à redução do pH, o que irá permitir que os lípidos catiónicos adquiram uma carga mais positiva. Depois, são os lípidos aniónicos endógenos que se ligam aos lípidos catiónicos, causando uma rutura na membrana, com a consequente libertação do mRNA<sup>29</sup>.

Já dentro da célula, será traduzido pelos ribossomas, formando-se assim o antigénio endógeno. Seguidamente, pode ser degradado em péptidos antigénicos pelo proteossoma – depois, através do complexo de histocompatibilidade *major* I (MHC I) é dado a conhecer aos linfócitos T citotóxicos (CD8) – ou pode também ser libertado para o meio extracelular para ser posteriormente endocitado por uma célula dendrítica. Dentro das células dendríticas também sofrem um processo de degradação, para depois serem apresentadas aos linfócitos B e linfócitos T auxiliares (CD4), através do complexo de histocompatibilidade *major* II (MHC II)<sup>12</sup>:

17.

O método de administração da vacina determina a distribuição e a manifestação cinética das vacinas lipídicas de mRNA *in vivo* e é na área de administração que se começa a estimular uma

resposta fisiológica. Como vias de administração locais tem-se a via subcutânea (SC), via intramuscular (IM), via intradérmica (ID) e via intranodal (IN)<sup>30</sup>.

## 5. Ensaios Clínicos

Até à data, encontram-se em fase de testes várias formulações de vacinas de mRNA, sendo que a maior parte dos ensaios clínicos têm-se focado em melanomas, glioblastoma, cancro da próstata e leucemia<sup>22</sup>.

Atualmente, existem diversos estudos em fase de recrutamento, segundo o [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)<sup>31</sup>, que pretendem estudar os efeitos da vacinação em diferentes tipos de cancro. Estes estudos estão a apostar no desenvolvimento de vacinas personalizadas com base nos antígenos-tumor-específicos únicos de cada doente, pois estes são, efetivamente os que permitem uma melhor distinção entre as células afetadas e as células sãs.

Na tabela abaixo (Tabela 2) estão apresentados alguns ensaios clínicos em fase de recrutamento para o estudo do efeito das vacinas de mRNA para o cancro, segundo o [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)<sup>31</sup>.

**Tabela 2 - Ensaios Clínicos em Fase de Recrutamento para o Estudo de Vacinas de mRNA contra o Cancro, segundo o [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)<sup>31</sup> (última vez consultado: 17/08/2023).**

	<b>Tipo de Cancro</b>	<b>Antígeno</b>	<b>Fase</b>	<b>Localização</b>	<b>Patrocinador</b>
NCT05198752	Tumores Sólidos Avançados	SWI115C3	I	Austrália	<i>Stemirna Therapeutics</i>
NCT05938387	Glioblastoma ou Astrocitoma	Não Especificado	I	Bélgica, Alemanha	<i>CureVac</i>
NCT03908671	Esófago e Pulmões	<i>Private</i> Neoantígeno	Não Aplicável	China	<i>Stemirna Therapeutics</i>
NCT05359354	Tumores Sólidos Avançados	<i>Private</i> Neoantígeno	Não Aplicável	China	<i>YueJuan Cheng</i>
NCT05192460	Estômago, Esófago e Fígado	<i>Private</i> Neoantígeno	Não Aplicável	China	<i>jianming xu</i>

A maior parte dos estudos presentes neste site e dados como terminados não apresentam resultados. A maior parte dos estudos que abordam este assunto encontram-se ainda em fase de recrutamento.

Neste sentido, será abordado com mais profundidade um estudo publicado recentemente sobre a aplicação das vacinas de mRNA em doentes com cancro pancreático num estado residual.

## 5.1. Cancro Pancreático

Neste estudo, publicado a 10 de maio de 2023 na revista *Nature*, estiveram envolvidos 19 pacientes com adenocarcinoma ductal pancreático. O objetivo prende-se com a obtenção de vacinas de mRNA personalizadas que ajudarão o SI a reconhecer os neoantígenos específicos – TSA – presentes nas células mutadas a fim de as eliminar. Os participantes testados apresentavam apenas marcadores residuais da doença, já que em estádios avançados da doença, o comprometimento imunitário e a heterogeneidade entre tumores são fatores que poderão comprometer o efeito terapêutico. Tal é corroborado pelo facto de que as vacinas contra patógenos são historicamente mais eficazes para a prevenção de doenças e quando o SI não se encontra afetado<sup>32</sup>.

Para isto, tiveram de ser enviadas amostras dos tumores – que foram obtidas recorrendo a métodos cirúrgicos – para sequenciamento genético, o que permitiu encontrar as proteínas que poderiam despoletar uma resposta imune. O desenvolvimento das vacinas foi conduzido pela farmacêutica *BioNTech* – farmacêutica que produziu uma das vacinas contra o COVID-19 - e cada uma delas tinha em consideração mais de 20 neoantígenos<sup>32</sup>.

Dos iniciais 19 participantes, só foram obtidas 18 vacinas viáveis, sendo que o processo desde a cirurgia até à administração da primeira dose foi de 9 semanas. Antes da primeira administração, todos os pacientes foram submetidos a um anticorpo monoclonal, atezolizumab, que inibe a resposta imunomediada antitumoral, ou seja, previne a supressão imunológica por parte das células tumorais.

No total, foram submetidos a 9 doses, sendo que a nona dose, de reforço, foi administrada após o início dos tratamentos de quimioterapia com método mFOLFIRINOX (modified FOLFIRINOX) – oxaliplatina, leucovorina, irinotecano e fluorouracilo, sequencialmente. Este método de quimioterapia, para tratamento do cancro pancreático, foi desenvolvido com base em experiência obtida com a quimioterapia paliativa e é controverso, dividindo as opiniões dos especialistas<sup>32; 33; 34</sup>.

### **5.1.1. Conclusões**

Através deste estudo foi demonstrada a segurança da vacina, tendo também em consideração o uso concomitante de atezolizumab e de mFOLFIRINOX. Houve um aumento na casa dos 50% de células T específicas para os neoantígenos, sendo que persistiram durante 2 anos. Este facto foi correlacionado com o retardar do aparecimento de novos adenocarcinomas ductal pancreático<sup>32</sup>.

Os participantes, dos quais não foi possível obter uma resposta imunológica favorável, tinham um maior número de células tumorais do que aqueles que responderam ao tratamento, corroborando a ideia de que a vacinação em estádios mais avançados da doença não será tão eficaz. O facto de o participante ter sido submetido a uma esplenectomia – cirurgia onde é retirada parte ou a totalidade do esplen/baço – também se apresenta como fator para a não obtenção de resposta imunológica<sup>32</sup>.

Apesar dos resultados promissores, este processo não pode ser automaticamente transposto para outras situações. As vacinas foram especificamente desenvolvidas para os participantes e, por isso, não podem ser transpostas para outros casos. Outro fator em consideração será o tipo de cancro e a evolução da doença, já que só foram testadas em pacientes com adenocarcinoma ductal pancreático que já não se encontravam na fase mais ativa da doença, não conseguindo, assim, garantir a eficácia como imunoterapia para tratamento, mas sim como prevenção para o reaparecimento de tumores.

O uso dos antígenos TSA, ao qual pertencem os neoantígenos, garantem mais segurança e mais eficácia já que se trata de antígenos-tumor-específicos, mas o problema prende-se com a sua diversidade e consequente falta de reprodutibilidade. Por outro lado, o uso de TAA, não parece prometer tão bons resultados, devido à falta de especificidade, apesar de serem mais uniformes em diferentes pacientes e em diferentes tumores.

## **6. Vantagens e Desafios**

O potencial das vacinas de mRNA contra o cancro pode ser maximizado e potenciado, através da compreensão das vantagens e desvantagens que este método acrescenta como imunoterapia personalizada. As vantagens devem ser exploradas e as desvantagens devem ser minimizadas, procurando encontrar meios que ajudem a ultrapassar as adversidades.

Com o aumento de estudos e com o desenvolver de novas e melhores tecnologias, o número de vantagens sobrepor-se-á às desvantagens atuais.

## 6.1. Vantagens

As vacinas de mRNA são não-infecciosas e não integram o genoma após administração, não tendo risco mutagénico ou efeitos a longo prazo associados. Para além disso, o mRNA é rapidamente degradado depois da sua tradução, o que aumenta o perfil de segurança<sup>35</sup>.

Para além do bom perfil de segurança, oferecem uma terapêutica personalizada e totalmente adaptada ao doente através do estudo do genoma dos tumores e da utilização de neoantígenos. A utilização de TSA diminui a hipótese de imunotolerância,

Uma vez identificadas as mutações, as vacinas podem ser produzidas num curto espaço de tempo<sup>32</sup>, sendo que a flexibilidade na produção é crítica para poder responder aos vários tipos de cancro e a possíveis resistências na terapêutica.

Para além disto, e talvez o mais importante, é a obtenção de resultados favoráveis e a sua promissória eficácia que já foi comprovada em estudos<sup>32</sup>, sendo possível confirmar as suas propriedades estimuladoras do SI.

## 6.2. Desafios

Apesar de todos os pontos positivos, ainda existem bastantes desafios que têm de ser enfrentados, nomeadamente com os vetores de entrega. A instabilidade e delicadeza da molécula de mRNA faz com que ela seja suscetível à degradação por enzimas *in vivo*<sup>20; 22</sup> e, para isso, é necessário a utilização de um bom vetor, que assegure a sua chegada ao meio intracelular.

Para além disto, as moléculas de mRNA podem ser imunogénicas, o que poderá provocar reações imunitárias que não sejam pretendidas ou até mesmo levar a casos de imunotolerância<sup>20</sup>. Por isto mesmo, as sequências de nucleótidos devem ser muito bem planeadas para que este obstáculo se possa contornar.

O facto de ser um método de imunoterapia personalizável vem acrescentar custos no desenvolvimento das vacinas. Estas não poderão ser produzidas em grande escala, como as restantes vacinas utilizadas na prevenção de doenças, para além dos custos associados à sequenciação do genoma de cada paciente. Será necessário encontrar um método custo-efetivo de produção numa escala maior para que seja possível utilizar este recurso terapêutico num grupo alargado de pessoas.

## **6.2.1. Segurança e Aprovação**

Sendo tudo isto uma novidade, todos os ensaios clínicos terão de ser meticolosamente avaliados e monitorizados para garantir a segurança dos participantes, que, devido à doença, já se encontram num estado debilitado. Não importarão só os efeitos adversos imediatos após a administração da vacina, mas também os possíveis efeitos a longo prazo e, por isso, a farmacovigilância dos participantes deve manter-se após o finalizar dos ensaios clínicos. Também, após uma eventual saída para o mercado, será necessária uma apertada farmacovigilância para que seja garantida a segurança da terapia.

Para além disto, é necessário que esta metodologia seja aprovada pelas entidades reguladoras – EMA no caso da Europa, INFARMED em Portugal – e, para isto, é necessário que seja comprovada a segurança, eficácia e reprodutibilidade nos ensaios clínicos.

## **7. Perspetivas Futuras**

O desenvolvimento destas vacinas poderá revolucionar a área do tratamento de doenças oncológicas, não só como terapia única, mas também num regime de terapia combinada, como já foi estudado<sup>32</sup>. Esta sinergia entre mecanismos de ação poderá aumentar a resposta do SI, poderá permitir ultrapassar a imunotolerância e ainda melhorar o resultado do tratamento no geral.

Este método imunoterapêutico também poderá ser utilizado em casos indetetáveis da doença, quando a pessoa já foi submetida a métodos de tratamento convencionais. Estes casos têm o nome de doença residual mínima, que corresponde ao pequeno número de células cancerígenas que resistem após o tratamento oncológico<sup>36</sup>. Estas células são um risco que poderá pôr em causa o período de remissão e iniciar o processo oncogénico e, ao haver a estimulação do SI com recurso às vacinas, poderão ser eliminadas.

Numa vertente mais relacionada com a prevenção e não com o tratamento, também se poderão utilizar as vacinas de mRNA para administração profilática em pessoas com alto risco de contrair a doença. Efetivamente, existem vários tipos de cancro associados a um carácter hereditário devido a mutações genéticas que são transmitidas entre gerações, como por exemplo cancro da mama e dos ovários<sup>37</sup>. Estas pessoas poderão beneficiar da administração de uma vacina que expresse antigénios relevantes aos seus perfis de risco.

## 8. Papel do Farmacêutico

O farmacêutico possui todas as competências profissionais, possuindo um papel multifacetado nas várias áreas relacionadas com a investigação e desenvolvimento de vacinas de mRNA contra o cancro. Possui conhecimentos que abrangem as várias áreas decorrentes do processo de obtenção das vacinas, desde os estudos pré-clínicos, aos ensaios clínicos e muito para além disto.

No campo dos estudos pré-clínicos, o contributo farmacêutico prende-se com a investigação de todos os assuntos relacionados com o “*design*”. Integram uma equipa de investigadores que irão procurar respostas para os problemas de estabilidade da molécula de mRNA, imunogenicidade e também os problemas relacionados com a captação celular. Também estão envolvidos na determinação da segurança e eficácia das vacinas candidatas.

Passando para o processo de desenvolvimento, serão responsáveis por supervisionar o fabrico, assegurando a qualidade das vacinas produzidas, tendo em consideração as Boas Práticas de Fabrico e o Controlo de Qualidade.

Seguem-se os ensaios clínicos, onde têm especial importância para avaliação da farmacocinética e farmacodinâmica. A farmacovigilância de efeitos adversos também é crucial para a segurança dos participantes e para identificação de problemas relacionados com a vacina.

Já numa fase após aprovação, a farmacovigilância deve continuar, agora num contexto mais real. É importante que sejam denunciados casos de reações adversas, que podem estar relacionadas com defeitos num lote ou até mesmo por causas inerentes ao doente, que não foram reproduzidas nos ensaios clínicos.

A sua proximidade com os pacientes, permite a educação dos mesmos sobre possíveis efeitos adversos, podendo mesmo contribuir para a adesão ao tratamento.

De um modo geral, o farmacêutico tem um papel fundamental em todas as etapas inerentes ao desenvolvimento deste método de imunoterapia.

## 9. Conclusão

A área da imunoterapia associada à vacinação apresenta-se como muito promissora. Durante o desenvolver deste trabalho foram abordadas todas as principais áreas base da teoria por detrás do desenvolvimento das vacinas, desde a escolha dos alvos terapêuticos, o mecanismo de ação, as aplicações, vantagens e desafios que ainda enfrenta.

Teoricamente, as principais dificuldades prendem-se com a complexidade da doença e também com a individualidade dos casos entre diferentes pacientes. Por isto, para ser possível

desenvolver estas vacinas, é necessário selecionar os antigénios-alvo, sendo que os mais tumor-específicos são simultaneamente os mais promissores, mas também os mais problemáticos. Desenvolver a vacina com base nestes, implica uma quase total personalização, o que irá impedir a administração em massa de determinada formulação. Desta forma, não se consegue obter uma standardização terapêutica, sendo que cada caso tem de ser estudado. Quanto aos vetores, a utilização de LNP permite superar alguns problemas relacionados com a estabilidade da molécula de mRNA e auxilia a entrada desta molécula nas células, sendo, por isso, uma oportunidade a ser explorada. A facilidade de penetração da molécula está diretamente relacionada com a eficácia da vacina.

Atualmente, ainda não existem muitos ensaios clínicos e um dos predominantes problemas prende-se com o número significativamente pequeno de participantes. Esta amostragem não é representativa de grande parte dos casos, porque, inclusivamente, tendem a analisar apenas um tipo de tumor. Os resultados não podem ser transpostos para outras situações, nomeadamente mais graves, no caso de cancros mais agressivos.

Num tom mais positivo, os ensaios confirmam bons resultados em doentes em fase quase de remissão, associado ao facto de a produção ser rápida, permitindo uma rápida resposta às necessidades. Mais do que isso, sendo que esta problemática afeta milhões de pessoas, todas estas inovações oferecem esperança aqueles mais afetados.

Continuando no caminho da descoberta, continuarão os estudos sobre os neoantigénios – para aumentar a especificidade das vacinas –, sobre os vetores, sobre a segurança da terapia, serão efetuados novos e maiores ensaios clínicos, sendo que tudo só é possível se houver um esforço coletivo entre várias instituições.

Concluindo, as vacinas de mRNA representam um futuro brilhante no campo da imunoterapia para tratamento oncológico, oferecendo a possibilidade de um tratamento personalizado e adaptado à complexidade de cada caso. Novas descobertas irão surgir com a continuação da investigação sobre o tema, chegaremos a um método efetivo e seguro para a terapia do cancro.

## 10. Bibliografia

1. SUNG, Hyuna *et al.* - Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: a cancer journal for clinicians**. ISSN 1542-4863. 71:3 (2021) 209–249. doi: 10.3322/CAAC.21660.
2. SOBHANI, Navid *et al.* - Therapeutic cancer vaccines: From biological mechanisms and engineering to ongoing clinical trials. **Cancer Treatment Reviews**. ISSN 0305-7372. 109:2022) 102429. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102429.
3. FARHOOD, Bagher; NAJAFI, Masoud; MORTEZAEI, Keywan - CD8+ cytotoxic T lymphocytes in cancer immunotherapy: A review. **Journal of cellular physiology**. ISSN 1097-4652. 234:6 (2019) 8509–8521. doi: 10.1002/JCP.27782.
4. SIEGEL, Rebecca L. *et al.* - Cancer statistics, 2022. **CA: a cancer journal for clinicians**. ISSN 1542-4863. 72:1 (2022) 7–33. doi: 10.3322/CAAC.21708.
5. **Global cancer data by country | World Cancer Research Fund International** - [Consult. 5 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/global-cancer-data-by-country/>
6. Estimated Number of New Cancer Cases by World Area, 2018\* - [s.d.].
7. ABBOTT, Maura; USTOYEV, Yelena - Cancer and the Immune System: The History and Background of Immunotherapy. **Seminars in Oncology Nursing**. ISSN 0749-2081. 35:5 (2019) 150923. doi: 10.1016/j.soncn.2019.08.002.
8. PARKIN, Jacqueline; COHEN, Bryony - An overview of the immune system. **Lancet (London, England)**. ISSN 0140-6736. 357:9270 (2001) 1777–1789. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04904-7.
9. **Immunotherapy for Cancer - NCI** - [Consult. 4 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy>
10. **Cancer Treatment Vaccines - Immunotherapy - NCI** - [Consult. 4 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy/cancer-treatment-vaccines>
11. **Messenger RNA (mRNA)** - [Consult. 7 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/messenger-rna>
12. XU, Shuqin *et al.* - Molecular Sciences mRNA Vaccine Era-Mechanisms, Drug Platform and Clinical Prospection. [s.d.]. doi: 10.3390/ijms21186582.

13. SCHLAKE, Thomas *et al.* - Developing mRNA-vaccine technologies. **RNA biology**. ISSN 1555-8584. 9:11 (2012) 1319–1330. doi: 10.4161/RNA.22269.
14. PARDI, Norbert *et al.* - mRNA vaccines - a new era in vaccinology. **Nature reviews. Drug discovery**. ISSN 1474-1784. 17:4 (2018) 261–279. doi: 10.1038/NRD.2017.243.
15. LINARES-FERNÁNDEZ, Sergio *et al.* - Tailoring mRNA Vaccine to Balance Innate/Adaptive Immune Response. **Trends in molecular medicine**. ISSN 1471-499X. 26:3 (2020) 311–323. doi: 10.1016/J.MOLMED.2019.10.002.
16. HE, Qing *et al.* - mRNA cancer vaccines: Advances, trends and challenges. [s.d.]. doi: 10.1016/j.apsb.2022.03.011.
17. REICHMUTH, Andreas M. *et al.* - mRNA vaccine delivery using lipid nanoparticles. **Therapeutic Delivery**. ISSN 20416008. 7:5 (2016) 319. doi: 10.4155/TDE-2016-0006.
18. HOLLINGSWORTH, Robert E.; JANSEN, Kathrin - Turning the corner on therapeutic cancer vaccines. [s.d.]. doi: 10.1038/s41541-019-0103-y.
19. PHAN, V. Y.; DISIS, Mary L.; LU, Hailing - Immune Recognition of Breast Cancer. **The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases**. 2009) 589–594. doi: 10.1016/B978-1-4160-5221-0.00033-4.
20. HUANG, Tao *et al.* - Lipid nanoparticle-based mRNA vaccines in cancers: Current advances and future prospects. **Frontiers in Immunology**. ISSN 16643224. 13:2022). doi: 10.3389/FIMMU.2022.922301/FULL.
21. PETKAR, Kailash C. *et al.* - An overview of nanocarrier-based adjuvants for vaccine delivery. **Pharmaceutics**. ISSN 19994923. 13:4 (2021). doi: 10.3390/PHARMACEUTIC S13040455.
22. WANG, Yang *et al.* - mRNA vaccine: a potential therapeutic strategy. [s.d.]. doi: 10.1186/s12943-021-01311-z.
23. FELGNER, P. L.; RINGOLD, G. M. - Cationic liposome-mediated transfection. **Nature**. ISSN 0028-0836. 337:6205 (1989) 387–388. doi: 10.1038/337387A0.
24. HAJJ, Khalid A. *et al.* - A Potent Branched-Tail Lipid Nanoparticle Enables Multiplexed mRNA Delivery and Gene Editing In Vivo. **Nano letters**. ISSN 1530-6992. 20:7 (2020) 5167–5175. doi: 10.1021/ACS.NANOLETT.0C00596.

25. KAUFFMAN, Kevin J. *et al.* - Optimization of Lipid Nanoparticle Formulations for mRNA Delivery in Vivo with Fractional Factorial and Definitive Screening Designs. **Nano letters**. ISSN 1530-6992. 15:11 (2015) 7300–7306. doi: 10.1021/ACS.NANOLETT.5B02497.
26. ZHANG, Ge *et al.* - A delivery system targeting bone formation surfaces to facilitate RNAi-based anabolic therapy. **Nature medicine**. ISSN 1546-170X. 18:2 (2012) 307–314. doi: 10.1038/NM.2617.
27. LI, Bin *et al.* - An Orthogonal Array Optimization of Lipid-like Nanoparticles for mRNA Delivery in Vivo. **Nano letters**. ISSN 1530-6992. 15:12 (2015) 8099–8107. doi: 10.1021/ACS.NANOLETT.5B03528.
28. LI, Weijun; SZOKA, Francis C. - Lipid-based nanoparticles for nucleic acid delivery. **Pharmaceutical research**. ISSN 0724-8741. 24:3 (2007) 438–449. doi: 10.1007/S11095-006-9180-5.
29. CULLIS, Pieter R.; HOPE, Michael J. - Lipid Nanoparticle Systems for Enabling Gene Therapies. **Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy**. ISSN 1525-0024. 25:7 (2017) 1467–1475. doi: 10.1016/J.YMTHE.2017.03.013.
30. MOIGNIC, A. LE *et al.* - Preclinical evaluation of mRNA trimannosylated lipopolyplexes as therapeutic cancer vaccines targeting dendritic cells. **Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society**. ISSN 1873-4995. 278:2018) 110–121. doi: 10.1016/J.JCONREL.2018.03.035.
31. **Search Results | Beta ClinicalTrials.gov** - [Consult. 19 jul. 2023]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/search?cond=Cancer&intr=mRNA%20vaccine>
32. ROJAS, Luis A. *et al.* - Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer. **Nature**. ISSN 1476-4687. 618:7963 (2023) 144–150. doi: 10.1038/S41586-023-06063-Y.
33. CONROY, Thierry *et al.* - FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. **The New England journal of medicine**. ISSN 1533-4406. 379:25 (2018) 2395–2406. doi: 10.1056/NEJMOA1809775.
34. YANG, Feng *et al.* - Modified FOLFIRINOX for resected pancreatic cancer: Opportunities and challenges. **World Journal of Gastroenterology**. ISSN 22192840. 25:23 (2019) 2839–2845. doi: 10.3748/WJG.V25.I23.2839.

35. MOHAMAD RAZIF, Mohamad Irfan *et al.* - Emergence of mRNA vaccines in the management of cancer. **Expert review of vaccines**. ISSN 17448395. 22:1 (2023) 629–642. doi: 10.1080/14760584.2023.2232450.
36. No. 35 in a series providing the latest information for patients, caregivers and healthcare professionals Minimal Residual Disease (MRD) FACT SHEET - [s.d.].
37. **Definition of hereditary cancer syndrome - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI** - [Consult. 19 jul. 2023]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/hereditary-cancer-syndrome>
38. **Dotma | C42H84ClNO2 | CID 6438350 - PubChem** - [Consult. 18 jul. 2023]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6438350>
39. **(6Z,9Z,28Z,31Z)-Heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl 4-(dimethylamino)butanoate | C43H79NO2 | CID 49785164 - PubChem** - [Consult. 18 jul. 2023]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/49785164>
40. **DLinDMA | C41H77NO2 | CID 11570822 - PubChem** - [Consult. 18 jul. 2023]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11570822>
41. **1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine | C41H78NO8P | CID 9546757 - PubChem** - [Consult. 18 jul. 2023]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9546757>
42. **Dotap | C42H80NO4+ | CID 6437371 - PubChem** - [Consult. 18 jul. 2023]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6437371>
43. **N1,N3,N5-Tris(4-dodecylhexadecyl)benzene-1,3,5-tricarboxamide | C93H177N3O3 | CID 163196448 - PubChem** - [Consult. 18 jul. 2023]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/163196448>