

**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **O Potencial Colaborativo do Farmacêutico Comunitário na Terapêutica do Cancro da Próstata**

**Patrícia Alexandra Santos Bacalhau**

**Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2017**



**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **O Potencial Colaborativo do Farmacêutico Comunitário na Terapêutica do Cancro da Próstata**

**Patrícia Alexandra Santos Bacalhau**

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de  
Farmácia**

**Monografia elaborada sob a orientação do Professor  
Doutor Bruno Sepodes**

**2017**



# Resumo

O cancro da próstata é o tipo de cancro mais frequente na população masculina. Nos últimos anos têm sido desenvolvidos novos compostos para o tratamento desta patologia, que apresentam grandes vantagens em termos de segurança e de eficácia.

O desenvolvimento destes compostos acompanhou o aumento da disponibilidade de antineoplásicos orais. Estes fármacos oferecem vantagens como a facilidade de administração, a comodidade para o doente e a redução de custos. As desvantagens incluem a redução de supervisão médica, erros de administração e biodisponibilidade imprevisível.

Como estes medicamentos são dispensados apenas no hospital e uma vez que o cancro é cada vez mais considerado uma doença crónica, a dispensa de antineoplásicos orais nas farmácias comunitárias tem de ser avaliada. Devido à sua proximidade com o doente, o farmacêutico comunitário poderá ter um papel muito importante na dispensa destes medicamentos, educando o doente ou o cuidador, de forma a garantir uma administração correta dos medicamentos e garantindo o uso seguro e eficaz dos antineoplásicos orais.

**Palavras-chave:** Cancro da próstata; Antineoplásicos orais; Farmacêutico Comunitário

# Abstract

Prostate cancer is the most frequent type of cancer in the male population. In the past years, there has been developed new compounds for the treatment of this pathology that present great advantages in terms of safety and efficiency.

The development of these compounds accompanied the increase in availability of oral antineoplastics. These drugs offer advantages as the ease of administration, commodity for the patient and cost reductions. The disadvantages include the reduction of medical supervision, administration errors and unpredictable bioavailability.

As this drugs are only given at hospitals and since cancer is a chronic disease, the dispense of oral antineoplastics in community pharmacies should be evaluated. Due to his proximity with the patient, the community pharmacist could have a very important role on the dispensing of these drugs, educating the patient or his caregiver, to ensure correct administration of the medicines and ensuring the safe and effective use of oral antineoplastics.

**Key-words:** Prostate Cancer; Oral Antineoplastics; Community Pharmacist

# Agradecimentos

Agradeço aos meus pais pela constante disponibilidade, compreensão e amor incondicional ao longo do meu percurso acadêmico. Ao meu irmão, Rodrigo Bacalhau, pela partilha de experiências e pela aprendizagem em conjunto.

Agradeço aos meus avós por todos os momentos de apoio, incentivo e por todos os valores transmitidos. Agradeço especialmente ao meu tio, por toda a paciência, disponibilidade, aprendizagem e sabedoria.

Ao Miguel Henriques, agradeço o amor e o carinho, mas sobretudo a ajuda, a compreensão constante e a força transmitida.

Agradeço aos meus amigos, em especial à Inês Jorge, Inês Sousa, Bárbara Oliveira, Diogo Ribeiro e Tomás Moura, por terem partilhado comigo esta etapa da minha vida, pela presença constante e apoio incansável.

À Tuna A Feminina, por todas as experiências e conhecimentos para a vida e, por ter sido muitas vezes, a minha segunda família durante o meu percurso acadêmico.

Por fim, agradeço ao Professor Bruno Sepodes por toda a ajuda e orientação da monografia.

# Abreviaturas

BAC - Bloqueio androgénico completo

BAI – Bloqueio androgénico intermitente

CPA – Acetato de ciproterona

CPRC – Cancro da próstata resistente à castração

DES – Dietilestilbestrol

EMA – Agência Europeia do Medicamento

ETR – Exame de toque retal

FDA – *Food and Drug Administration*

FSH – Hormona foliculoestimulante

IV – Intravenoso

LH – Hormona luteinizante

LHRH – Hormona do hipotálamo libertadora da hormona luteinizante

NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*

PSA – Antígeno específico da próstata

RA – Recetores de androgénios

SNS – Serviço Nacional de Saúde

TPA – Terapêutica de privação androgénica

# Índice

1	Introdução.....	9
2	Objetivos.....	10
3	Metodologia.....	11
4	Resultados.....	12
4.1	Rastreio e Diagnóstico.....	12
4.2	Terapêutica do cancro da Próstata.....	13
4.2.1	Hormonoterapia.....	13
4.2.2	Quimioterapia.....	17
4.2.3	Terapia de ação óssea.....	18
4.2.4	Imunoterapia.....	18
4.3	Seguimento dos doentes com cancro da próstata.....	19
4.3.1	Parâmetros a monitorizar.....	19
4.4	Um papel do Farmacêutico Comunitário para a otimização do uso de antineoplásicos.....	20
4.4.1	Dispensa de antineoplásicos orais.....	20
4.4.2	Dispensa de antineoplásicos orais nas Farmácias Comunitárias.....	21
4.4.3	Dispensa de medicamentos hospitalares em farmácias, em Portugal. ...	27
5	Discussão: Proposta de implementação de um programa de distribuição oncológica, em Portugal.....	29
6	Conclusão.....	31
7	Referências Bibliográficas.....	33

## Índice de Imagens

Figura 1- Confiança dos farmacêuticos nos seus conhecimentos antes e depois da formação sobre dispensa de medicamentos oncológicos orais, em farmácias comunitárias.....	26
--	----

## Índice de Tabelas

Tabela 1 - Níveis anormais de PSA de acordo com a idade do doente .....	12
---	----

# 1 Introdução

O cancro da próstata é o segundo tipo de cancro mais comum no mundo (417 000 casos estimados em 2012), sendo considerado o tipo de cancro mais frequente no sexo masculino e a terceira causa de morte dos homens, na Europa. O aumento da incidência de cancro da próstata é devido, principalmente, a uma deteção da doença no estado latente, devido ao desenvolvimento de testes específicos. A maioria dos casos são diagnosticados na fase em que o tumor está localizado apenas no órgão, e cerca de 10-20% dos casos são diagnosticados quando já ocorreram metástases(1).

Nos últimos anos houve um aumento significativo de terapêuticas orais no tratamento do cancro, sendo que na Europa e na América do Norte foram aprovados mais de vinte antineoplásicos orais. O *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) estimou que o crescimento anual previsto para os antineoplásicos orais é de 30% a 35%, enquanto que o crescimento estimado para antineoplásicos por via intravenosa é de 15% a 20%. Este aumento do desenvolvimento acentuado da terapêutica oral acontece devido ao progresso da terapia direcionada para recetores da superfície celular e outras proteínas tumorais, possível de tratar com pequenas moléculas (2)(3).

Os antineoplásicos orais são fármacos usados no tratamento ou no controlo do cancro. Estes podem ser divididos em agentes citotóxicos, utilizados na quimioterapia, que destroem diretamente as células cancerígenas, não tendo especificidade celular; e em terapias direcionadas, como por exemplo a hormonoterapia, em que os fármacos modificam as células, de forma a diminuir o seu crescimento (4).

Temos assistido não apenas a uma mudança ao nível do tratamento oncológico, como também na forma de o doente viver a doença oncológica. A forma como a gestão do cancro está a mudar, faz com que muitos autores acreditem que esta doença evoluiu de uma patologia que provocava a morte a quase 100% dos afetados, para uma doença potencialmente crónica (5).

O facto de esta patologia ser, cada vez mais, considerada uma patologia crónica, são levantadas algumas questões relativas ao modo de dispensa da medicação para o seu tratamento. Atualmente todos os medicamentos para o tratamento do cancro, com administração por via intravenosa (IV) ou oral, são dispensados aos doentes em tratamento, nos hospitais onde estes são seguidos.

## 2 Objetivos

Esta Monografia visa fornecer uma visão geral sobre as terapêuticas atualmente utilizadas no tratamento do cancro da próstata; enumerar as vantagens, as desvantagens e os problemas associados à dispensa de antineoplásicos orais em farmácias comunitárias; perceber qual o papel que o farmacêutico comunitário poderá desempenhar na dispensa de antineoplásicos orais; e sugerir um plano de implementação de um serviço de dispensa de antineoplásicos orais em farmácias comunitárias, enumerando os pontos chave dessa dispensa.

### 3 Metodologia

A realização da presente monografia teve como base uma pesquisa bibliográfica efetuada em plataformas de pesquisa, nomeadamente no *Pubmed* e no Google Académico.

A primeira parte da monografia relativa ao tratamento do cancro da próstata, foi realizada com base em artigos científicos e *guidelines*. A pesquisa foi realizada com termos na língua inglesa e utilizei as seguintes palavras-chave: Prostate Cancer, Therapy. Foram utilizadas as *guidelines* da *European Society for Medical Oncology* (ESMO), da NCCN e da *European Association of Urology* (EAU). Foi consultado o resumo das características do medicamento (RCM) de dois fármacos, e a pesquisa foi realizada no site da Agência Europeia do Medicamento (EMA). Os artigos e *guidelines* consultadas estão datadas de 2000 a 2017.

A segunda parte da monografia relativa aos antineoplásicos orais e ao papel do farmacêutico comunitário na sua dispensa, foi realizada com base em artigos científicos e notícias de jornais e revistas. Para a pesquisa foram utilizadas as seguintes palavras chave; oral anticancer treatment, community pharmacists. As notícias e os artigos consultados estão datados de 2009 a 2017.

## 4 Resultados

### 4.1 Rastreio e Diagnóstico

O risco de cancro da próstata está relacionado com a idade, etnia, história familiar, nível de antigénio específico da próstata (PSA) em circulação e exame de toque retal (ETR) anormal (6) .

O PSA é produzido pelas células epiteliais da próstata, sendo específico da próstata e não do cancro da próstata. Isto significa que os níveis de PSA também podem ser elevados na presença de condições não malignas da próstata como a hiperplasia benigna da próstata ou em casos de prostatite (7) . Como variável independente, o PSA é melhor indicador de cancro da próstata do que o ETR (8).

Se o nível de PSA de um homem estiver entre 4,0 µg / L e 10,0 µg / L, há 40% de hipóteses de se detetar cancro da próstata. Um nível de PSA superior a 20,0 µg / L significa que a pessoa, muito provavelmente, apresenta cancro da próstata. Valores acima de 10 µg / L raramente indicam hiperplasia benigna da próstata, mas a prostatite pode causar aumentos rápidos e significativos nos níveis de PSA. A Tabela 1 mostra que é possível relacionar o nível de PSA com a idade do doente (8) .

Tabela 1 - Níveis anormais de PSA de acordo com a idade do doente

<b>Idade</b>	<b>Nível anormal de PSA (µg/L)</b>
<b>Homens com idade ≤ 70 anos</b>	<b>≥ 4.0</b>
<b>Homens com idade entre 71-75 anos</b>	<b>≥ 10.0</b>
<b>Homens com idade ≥ 76 anos</b>	<b>≥ 20.0</b>

Adaptado de: Mottet N, Bellmunt J, Patient EB, Associate RCNVDBG, Culine S, Joniau S, et al. Guidelines on Prostate Cancer. 2015

A periodicidade de avaliação dos níveis de PSA e realização do ETR é desconhecida, tendo sido realizados vários estudos prospetivos. Atualmente assume-se que a periodicidade está relacionada com os níveis de PSA iniciais, sendo realizados exames com periodicidade de 2 anos a homens que tenham risco inicial, e no máximo com periodicidade de 8 anos para os que não estão em risco. O diagnóstico definitivo depende da confirmação histopatológica de adenocarcinoma em amostras de biópsia prostática (8).

## 4.2 Terapêutica do cancro da Próstata

### 4.2.1 Hormonoterapia

A testosterona produzida nos testículos é responsável pelo crescimento, função e proliferação das células prostáticas sendo essencial para o crescimento do tumor da próstata. Um dos objetivos do tratamento hormonal do cancro da próstata é reduzir ou extinguir a produção de testosterona, recorrendo a uma terapêutica de privação androgénica (TPA), tentando bloquear a produção e o uso de androgénios. A TPA pode ocorrer por remoção cirúrgica dos testículos, pela inibição da produção de testosterona com agonistas ou antagonistas da hormona do hipotálamo libertadora da hormona luteinizante (LHRH), ou pelo bloqueio dos recetores androgénicos da próstata (8)(9).

#### 4.2.1.1 Castração Cirúrgica

A orquidectomia bilateral ou total consiste na remoção cirúrgica da principal fonte de produção de androgénios, os testículos. Tem como principal objetivo obter uma baixa concentração de testosterona na circulação sanguínea. É considerada uma forma clássica de terapêutica hormonal, sendo reconhecida como o *gold standart* para terapêuticas de privação de androgénios. Os testes atuais evidenciam que o valor médio da testosterona após a orquidectomia é de 15 ng/dL. Contudo, o seu carácter mutilante coloca esta opção como secundária no tratamento do cancro da próstata. (8)(10).

#### 4.2.1.2 Estrogénios

Os estrogénios estabelecem um feedback negativo na secreção da LHRH, diminuindo a LH e a testosterona. Além disso têm também uma ação de supressão direta nas células de *Leyding* e possivelmente têm um efeito citotóxico direto nas células da próstata. Já foram considerados a alternativa principal à orquidectomia em doentes com cancro da próstata avançado, mas devido aos seus efeitos secundários graves, estes foram substituídos por outros tipos de terapêutica hormonal. Estudos realizados ao dietilestilbestrol oral (DES) 5 mg/dia, associaram a esta dosagem uma elevada morbilidade e mortalidade cardiovascular devido à formação de metabolitos trombogénicos após a primeira passagem hepática. Para neutralizar a cardiotoxicidade do estrogénio são adotadas várias medidas como a administração parentérica de estrogénio (fosfato de estradiol) ou o uso de varfarina sódica ou aspirina de baixo peso molecular em combinação com DES. Os seus efeitos secundários mantêm-se superiores à orquidectomia e por isso são apenas usados em situações refratárias à

castração. Recentemente tem sido estudado o recetor estrogénico (ER)-b, uma vez que demonstrou ter um papel fundamental no desenvolvimento normal da próstata e na patogénese do cancro (8)(11).

#### 4.2.1.3 Agonistas / Antagonistas da Hormona Libertadora da hormona luteinizante (LHRH)

Os análogos sintéticos da LHRH, como a goserelina, a leuprolida e a triptorelina podem ser administrados através de injeções musculares ou através de sistemas transdérmicos a cada 1, 3, 4, 6 ou 12 meses. Após a primeira administração, estes análogos estimulam os recetores LHRH, provocando um aumento temporário da hormona luteinizante (LH) e da hormona foliculoestimulante (FSH) e conseqüentemente de testosterona. Este fenómeno de aumento da testosterona que se inicia dois dias após a primeira injeção e que pode durar até uma semana, é responsável por reações adversas graves, tais como um aumento da dor óssea, obstrução aguda urinária, insuficiência renal, compressão da medular e problemas cardiovasculares que podem ser fatais. Estudos indicam que o uso concomitante com agentes antiandrogénicos pode diminuir a incidência desta sintomatologia. Após a primeira semana, a exposição crónica a estes análogos vai originar uma redução da regulação (*down regulation*) dos recetores da LHRH, provocando uma supressão da secreção da LH e da FSH e conseqüentemente da testosterona. Atualmente, os agonistas de LHRH de ação prolongada são as principais formas de TPA, sendo benéficos em doentes com carcinoma da próstata avançado (8)(10).

Os antagonistas da LHRH, como o abarelix e o degarelix, contrariamente aos agonistas da LHRH, ligam-se de forma imediata e competitiva aos recetores da LHRH, na glândula pituitária. Esta ligação origina uma diminuição rápida dos níveis de LH, FSH e de testosterona, evitando o fenómeno de aumento desta hormona, e as reações adversas conseqüentes do mesmo. Estudos demonstraram que o abarelix é tão efetivo como os agonistas da LHRH na redução da testosterona. A *Food and Drug Administration* (FDA) emitiu um aviso sobre as reações alérgicas associadas ao uso prolongado desta substância. No entanto está autorizado para doentes com cancro prostático metastático e sintomático, sem outras opções terapêuticas. Os antagonistas da LHRH são importantes em situações em que é necessária e urgente uma redução rápida dos níveis de testosterona. (8)

#### 4.2.1.4 Terapêutica Anti-androgénica

Os anti-androgénios atuam por competição ao nível dos recetores das células prostáticas, sendo administrados oralmente. São classificados de acordo com a sua estrutura química em esteroides e em não esteroides (8).

Os Anti-androgénios esteroides são derivados sintéticos da hidroxiprogesterona e além da sua atividade principal, têm atividade progestativa pelo que diminuem a produção de LH. São responsáveis por efeitos cardiovasculares tóxicos e toxicidade hepática. O acetato de ciproterona (CPA) foi o primeiro anti-andrógeno esteroide a ser usado no tratamento do cancro da próstata, mas o menos estudado. Apenas um estudo comparou o CPA com a TPA, tendo sido descrito uma ação menos eficaz no CPA relativamente aos análogos da LHRH (8).

Os Anti-androgénios não esteroides não suprimem a secreção de testosterona, sendo usados com o objetivo de melhorarem os efeitos clínicos associados ao aumento da testosterona no tratamento com agonistas da LHRH. Assim, devido aos níveis estáveis de testosterona, há preservação da função sexual, da libido e da densidade mineral óssea (12). Os fármacos desta classe apresentam efeitos colaterais farmacológicos diferentes entre si, sendo que a bicalutamida mostrou um perfil de segurança e de tolerabilidade mais favorável comparativamente à flutamida e à nilutamida. Apesar deste facto, os três agentes apresentam toxicidade hepática, potencialmente fatal, sendo importante a monitorização regular das enzimas hepáticas. Estudos realizados demonstram que os anti-androgénios não esteroides em monoterapia comparados com a terapêutica de privação androgénica, são menos eficazes na progressão clínica, apresentando mais falhas no tratamento devido aos efeitos adversos provocados (8)(12). Estes fármacos apresentam também interações com outros medicamentos devido à interferência na ligação de proteínas plasmáticas, e por isso, a sua utilização concomitante com varfarina, fenitoína e teofilina irá aumentar a concentração sérica de fármaco livre, aumentando o efeito destas substâncias ou os seus efeitos secundários (13). A nilutamida não é usada em monoterapia e apresenta toxicidades específicas, como distúrbios visuais (dificuldades de adaptação à escuridão), intolerância ao álcool, náuseas e pneumonite intersticial, que pode ser potencialmente fatal. A flutamida é um pró-fármaco, sendo que o seu papel terapêutico ainda não está bem definido (14) e a bicalutamida em monoterapia favorece a proteção óssea em comparação com os análogos da LHRH e, provavelmente, com os antagonistas de LHRH (8).

#### 4.2.1.5 Novos Compostos

No cancro da próstata resistente à castração (CPRC), os níveis de androgénio intracelular estão aumentados, havendo um aumento da expressão dos recetores androgénios, levando ao desenvolvimento de compostos que atuam no eixo androgénico, tais como a enzalutamida e o acetato de abiraterona (8).

A enzalutamida (MDV 3100) é um novo anti-andrógeno com maior afinidade para os recetores de androgénios (RA) que a bicalutamida, tendo sido aprovado como terapêutica do cancro da próstata, em 2012, pela FDA (15). Este fármaco inibe de forma competitiva a ligação dos androgénios aos RA, inibe a translocação nuclear dos recetores ativados e inibe a associação dos RA ativados ao ADN. O tratamento com a enzalutamida diminui o crescimento das células cancerosas prostáticas e pode induzir a morte das células cancerosas e regressão tumoral. A Enzalutamida é indicada no tratamento do CPRC assintomático ou ligeiramente assintomático quando a quimioterapia ainda não é indicada ou quando há progressão da doença durante ou após quimioterapia (16).

O acetato de abiraterona é um inibidor seletivo da atividade enzimática da CYP17 e estudos recentes mostram que este novo fármaco impede a síntese de androgénios, reduzindo os níveis circulares de testosterona e reduzindo a síntese adrenal, provocando diminuição dos androgénios intratumorais e das concentrações de testosterona plasmáticas (8). Este fármaco possui a mesma indicação que a enzalutamida (17).

Além dos fármacos referidos, novos fármacos estão em desenvolvimento, como o orteronel e a galeterona que direcionam indiretamente o RA. A enzalutamida, o acetato de abiraterona e outros novos fármacos realçam a importância do AR como alvo terapêutico (15).

#### 4.2.1.6 Opções de Tratamento hormonal

Hoje em dia, a terapêutica hormonal de primeira linha é a TPA, nomeadamente os agonistas da LHRH, uma vez que não impedem o desconforto físico e psicológico associado à orquidectomia bilateral e não apresentam cardiotoxicidade como os estrogénios (18). Em situações de compressão medular, os agonistas da LHRH não são a primeira linha de tratamento, sendo recomendado a orquidectomia bilateral ou um antagonista da LHRH (8).

A combinação de um agonista da LHRH com um anti-andrógeno é denominado de bloqueio androgénio completo (BAC), e permite extinguir os baixos níveis de androgénios plasmáticos que permanecem no organismo após uma supressão

androgénica, que continuavam a ter um efeito estimulador nas células cancerígenas (19). Segundo publicações e meta-análises recentes, um BAC revela uma pequena vantagem (<5%) na sobrevivência dos doentes em comparação com a monoterapia. Apesar desta vantagem na sobrevivência, existem dúvidas se essa pequena vantagem pode ser significativa quando aplicada à prática clínica. Para além disso, a BAC é responsável por um aumento dos efeitos secundários, sendo associado a um elevado custo económico (18).

Além do BAC, existe também o conceito de bloqueio androgénico intermitente (BAI), desenvolvido com o objetivo de preservar a qualidade de vida e reduzir os custos associados à terapêutica hormonal, sem comprometer a eficácia do tratamento. Vários ensaios de fase II têm demonstrado que o BAI em doença metastática ou em recidiva bioquímica, permite melhores resultados relativamente aos níveis de PSA e à sintomatologia, comparativamente ao BAC (12).

#### 4.2.2 Quimioterapia

O tratamento com agentes citostáticos é iniciado em doentes com CPRC, com evidência de doença metastática. O CPRC é diagnosticado quando os valores de testosterona no sangue são inferiores a 50 ng/dl ou quando são inferiores a 1,7 nmol/L em associação com progressão bioquímica (com aumento da PSA > 2 ng/mL) ou com progressão radiológica (indicação de novas lesões) (6).

A terapêutica *standart* para doentes com CPRC metastizado e sintomático consiste na combinação de docetaxel (administração de 75 mg/ 3 semanas), em associação com prednisolona (administração de 5mg / duas vezes por dia), num total de 10 ciclos (12). Dois ensaios de fase III TAX-327 demonstraram, em mais de 1000 homens, que a utilização de docetaxel/prednisolona aumenta a sobrevivência geral dos doentes com CPRC metastizado quando comparado com mitoxantrona/prednisolona (HR 0,76; IC 95%: 0,62-0,94) (6). O docetaxel é um antineoplásico que pertence à classe dos taxanos e o seu mecanismo consiste em promover a polimerização da tubulina e afetar a formação de microtúbulos estáveis, inibindo a proliferação celular (20). A sua utilização pode provocar efeitos secundários como mielossupressão, fadiga, alopecia, diarreia, neuropatia e edema periférico. É comum a associação de agentes citostáticos a corticosteroides uma vez que estes diminuem a produção adrenal de androgénios, provocando respostas bioquímicas e clínicas favoráveis (6).

O cabazitaxel é um derivado de taxano que apresenta diferenças significativas em comparação com o docetaxel. Um estudo prospetivo de fase III (TROPIC) comparou cabazitaxel + prednisolona vs. mitoxantrona + prednisolona em 755 doentes com CPRC, com progressão da doença após ou durante tratamento com docetaxel. Os autores do

estudo concluíram que o cabazitaxel aumenta a sobrevivência global dos doentes com CPRC metastizado, resistente à castração e em progressão após tratamento com docetaxel (8). Este agente citostático é responsável por reações adversas graves hematológicas, como a neutropenia febril, e por reações não hematológicas, como a diarreia (6).

### 4.2.3 Terapia de ação óssea

A maioria dos doentes com CPRC apresenta metástases ósseas dolorosas, responsáveis pelo colapso/ deformação da coluna vertebral, fraturas patológicas e compressão medular (12). As hormonas sexuais são importantes para a densidade mineral óssea e estudos indicam que doentes com neoplasia da próstata avançada sofrem de uma grande perda da massa óssea devido à TPA, aumentando em 50% o risco relativo de fratura do osso (21).

As *guidelines* atuais recomendam a utilização de denosumab e de ácido zoledrónico em doentes com CPRC com metástases ósseas, com elevando risco de desenvolvimento de patologias ósseas (6).

Os bifosfonatos são substâncias químicas com capacidade de inibição da reabsorção óssea, mediada por osteoclastos, em doentes com CPRC, sendo muito eficazes na redução da dor óssea (18). Foi realizado um estudo, onde se procedeu à administração de ácido zoledrónico, o bifosfonato atualmente utilizado em doentes com CPRC, ou de placebo, e os autores concluíram que os doentes em tratamento com ácido zoledrónico apresentavam um menor número de patologias ósseas (8)(12). Contudo, este fármaco não contribui para a sobrevivência global e para a qualidade de vida do doente, tendo associado vários efeitos adversos como anemia, febre, mialgia e osteonecrose da mandíbula (6). O Denosumab é um anticorpo monoclonal humanizado anti-RANK, e é um mediador chave na formação, função e sobrevivência dos osteoclastos. Estudos recentes de comparação do denosumab com o ácido zoledrónico demonstraram que o anticorpo é superior relativamente ao atraso e à prevenção de patologias ósseas. Este anticorpo não tem aprovação da FDA e da Agência Europeia do Medicamento (EMA) para esta indicação (8)(12).

### 4.2.4 Imunoterapia

Sipuleucel-T é uma vacina composta por células dendríticas autólogas ativadas, usado no tratamento de doentes com CPRC. Em 2010, um ensaio de fase III realizado em 512 doentes com CPRC, demonstrou que esta vacina é responsável por um aumento da sobrevivência global (HR 0,78; IC 95%: 0,61-0,98). Contudo, a falta de

resultados da progressão da doença, em conjunto com as complexidades clínicas envolvidas e o seu custo limitaram a sua utilização (8)(6).

### 4.3 Seguimento dos doentes com cancro da próstata

Muitos doentes em tratamento com terapêutica hormonal apresentam tumores localmente avançados ou com metástases. Desta forma o acompanhamento do doente é crucial uma vez que alterações dos valores bioquímicos surgem associadas a uma progressão rápida dos sintomas da doença.

Os principais objetivos do acompanhamento de doentes com cancro da próstata são a monitorização da resposta ao tratamento, garantir que o tratamento está a ser realizado da forma mais adequada, conseguir detetar potenciais complicações associadas à terapia hormonal e orientar os tratamentos caso se verifique CRPC. É também importante saber quais os exames complementares essenciais em cada estado da doença para evitar a realização de exames desnecessários e custos excessivos. Com base nos conhecimentos atuais não é possível formular procedimentos de seguimento de doentes após terapêutica hormonal (8).

O acompanhamento clínico é obrigatório, uma vez que só assim é possível verificar possíveis sintomas problemáticos. É muito importante verificar se doentes com metástases ósseas apresentam sinais precoces de compressão medular, complicações do trato urinário ou lesões ósseas que aumentem o risco de fratura (8).

Após o início do tratamento hormonal, recomenda-se que os doentes sejam acompanhados a cada 3-6 meses. As regras devem ser adaptadas a cada doente e este deve ser avisado para entrar em contato com seu médico em caso de sintomas problemáticos(8).

#### 4.3.1 Parâmetros a monitorizar

Existem vários parâmetros que necessitam de avaliação contínua. O PSA é um bom marcador bioquímico no seguimento da evolução do cancro próstata, uma vez que o aumento do nível desta molécula geralmente precede o início de sintomas clínicos. No entanto a avaliação da doença através deste marcador é insuficiente à medida que vai havendo progressão clínica do doente. A monitorização da creatinina, da hemoglobina e da função hepática também é importante. As análises da função hepática podem indicar progressão da doença ou toxicidade do tratamento hormonal, nomeadamente com anti-androgénios não esteroides. A diminuição da hemoglobina

após 3 meses a realizar TPA pode explicar a fadiga associada ao tratamento. É também importante monitorizar a fosfatase alcalina, pois esta enzima pode aumentar a metastização óssea e a osteoporose induzida por androgénios (8). A testosterona deve ser monitorizada em doentes com terapêutica agonista/antagonista da LHRH a cada 3-6 meses de modo a garantir que o nível de castração se mantém. Se os níveis estiverem elevados, deve-se considerar a mudança de agonista ou antagonista da LHRH ou a orquidectomia bilateral ou total. Em casos de aumento da PSA, deve-se monitorizar a testosterona para avaliar o nível de castração (8).

## 4.4 Um papel do Farmacêutico Comunitário para a otimização do uso de antineoplásicos

### 4.4.1 Dispensa de antineoplásicos orais

O rápido desenvolvimento dos antineoplásicos orais traz vantagens e desvantagens. A administração dos fármacos pelo doente ou pelo cuidador é em casa, permitindo uma rotina diária normal e diminuindo as visitas ao hospital para a administração intravenosa de fármacos, havendo uma redução dos custos para o doente. Uma vez que a administração é oral, não é necessário estabelecer acesso via IV, responsável por complicações durante os tratamentos. Como a terapêutica oral é mais recente, e na maioria dos casos direcionada, tende a ter menos efeitos colaterais que a terapêutica via IV, proporcionando ao doente um aumento da qualidade de vida (22). Estudos indicam que os doentes têm uma elevada preferência por formulações orais relativamente às IV, desde que se assegure a eficácia do medicamento (2).

Apesar destas vantagens, a utilização de medicamentos orais para o tratamento do cancro tem de ser cuidada e consciente. Isto é importante uma vez que a segurança e a eficácia destes medicamentos foram estabelecidas em ensaios clínicos, utilizando esquemas e regimes específicos. O não cumprimento destes pode por em causa a segurança e a eficácia clínica. Uma vez que a administração não é feita em meio hospitalar sob supervisão de profissionais de saúde, a adesão rigorosa à terapêutica é uma responsabilidade assumida pelo doente e/ou pelo cuidador, sendo também importante educar e apoiar o doente relativamente aos horários, que podem ser complexos, da toma de antineoplásicos orais. O doente é também responsável por saber identificar e referenciar nas consultas de seguimento, os efeitos colaterais do tratamento, que podem afetar a eficácia do tratamento, a qualidade de vida do doente e podem mesmo provocar a sua morte. Além disso é importante fornecer informações

sobre interações medicamentosas destes fármacos, interações medicamento-alimento e referenciar se existem métodos especiais de manuseamento, armazenamento e de eliminação (2). Os fármacos antineoplásicos podem provocar toxicidade, mesmo com um ligeiro aumento da dose e podem provocar falhas no tratamento se apresentarem doses subclínicas. Desta forma, uma prescrição incorreta, erros na dispensa e uma interpretação errada do doente podem levar a grandes toxicidades e a um resultado fatal (4). As barreiras associadas à implementação dos antineoplásicos orais contemplam o custo associado ao medicamento, a segurança inerente à sua utilização sem supervisão de profissionais e o acesso facilitado (22).

A maioria dos antineoplásicos são dispensados em farmácias hospitalares que contêm na sua equipa farmacêuticos especializados na dispensa e na monitorização deste tipo de fármacos. Contudo é também essencial que os farmacêuticos comunitários tenham conhecimentos sobre a dispensa destes medicamentos, sobre a importância da sua administração e adesão à terapêutica, sobre as interações medicamentosas e alimentares, ajudando o doente na monitorização adequada dos efeitos colaterais da terapêutica. Desta forma o farmacêutico comunitário ganha uma nova importância na dispensa de antineoplásicos orais devido ao papel que tem junto das populações, sendo muitas vezes o primeiro profissional de saúde a ser procurado pelo doente (22) .

#### 4.4.2 Dispensa de antineoplásicos orais nas Farmácias Comunitárias

##### 4.4.2.1 Papel do farmacêutico

Para garantir a utilização correta dos antineoplásicos orais em ambulatório é necessário assegurar a dispensa correta da medicação e informar corretamente o doente/cuidador dos regimes a seguir, alertando para a necessidade extrema de cumprimento desses regimes. É também necessário alertar para o uso concomitante de outros fármacos e para a ingestão de alimentos que possam interferir com o tratamento, bem como para a extrema necessidade de o doente reportar efeitos colaterais da terapêutica. Uma vez que os farmacêuticos comunitários são os profissionais de saúde com maior acessibilidade para o doente e como são frequentemente os últimos profissionais de saúde a contactar com o doente antes do início da medicação, considerando também o facto de a administração de antineoplásicos orais ser complexa, o estado de gravidade da doença e as reações adversas inerentes ao tratamento, faz com que os farmacêuticos comunitários possam ter um papel determinante no atendimento de doentes oncológicos, garantido o uso adequado de antineoplásicos orais. Para que o uso deste tipo de medicamentos seja adequado é importante detetar

erros de prescrição nas receitas, garantir que o medicamento está correto, e que a dosagem é adequada ao doente, transmitir todas as informações necessárias, de forma a promover a adesão ao tratamento, identificar potenciais problemas relacionados com a medicação e encaminhar, quando necessário, o doente para as unidades hospitalares. Desta forma é importante que haja comunicação entre a farmácia comunitária do doente e a farmácia do hospital onde o doente é assistido para que o farmacêutico esteja inteirado de toda a medicação efetuada pelo doente (2)(22).

Na utilização de medicamentos orais para o tratamento do cancro é de extrema importância que o doente faça a sua medicação conforme foi prescrita pelo médico, de forma a garantir a eficácia máxima do tratamento e minimizar os efeitos colaterais. A verdade, é que a adesão ao tratamento muitas vezes não é completa, existindo um estudo que relata que a adesão a estas terapêuticas varia entre os 46% e os 100%. Apesar de a quimioterapia oral apresentar menos efeitos colaterais comparativamente à quimioterapia IV, a existência destes, estão entre os motivos mais comuns para a não adesão ao tratamento. Além desta razão, a não adesão ao tratamento muitas vezes acontece por falta de apoio dos familiares, devido aos tratamentos serem de longa duração com regimes complexos e também devido aos custos associados ao tratamento. A não adesão aos tratamentos apresenta como consequências a progressão da doença, a redução da qualidade de vida do doente e um aumento dos custos com os cuidados de saúde. Como para a maioria dos doentes a adesão à terapêutica não é completa, a menos que tenha um maior suporte por parte das equipas de saúde, o farmacêutico comunitário pode desempenhar um papel importante no reforço da informação, educando o doente para a adesão ao tratamento. Está comprovado que o atendimento de um farmacêutico pode reduzir a falta de adesão ao tratamento de doentes com doenças crónicas em 50% (2). Este reforço de informação pode ser oralmente ou fornecendo a informação por escrito ao doente, sendo também possível a entrega de um calendário com os regimes que o doente teria de efetuar. Além disso, em casos de dificuldade de adesão ao tratamento, o farmacêutico pode sugerir que o doente adquira caixas de medicação semanal ou mensal ou adquira aplicações digitais que o recordem dos medicamentos que tem de tomar. Para avaliar o grau de adesão do doente ao tratamento, o farmacêutico pode fazer perguntas, como: Quantas vezes se esquece de tomar a medicação?; Parou a medicação por alguma razão?; Quando foi a ultima vez que tomou a medicação?; Registou alguma reação adversa ao tratamento?(22).

Outro ponto importante na administração de antineoplásicos orais, são as interações medicamentosas e alimentares, responsáveis por provocarem efeitos

adversos comuns e por reduzir a eficácia terapêutica do tratamento. Estudos revelam que 4% das mortes por cancro, são causadas por interações de medicamentos, sendo que há uma grande tendência de aumento deste número. A maioria dos antineoplásicos orais apresenta como substrato predominante o citocromo P450. Para além disso, estes medicamentos podem também afetar a absorção da varfarina ou prolongar o intervalo QT. A maioria dos sistemas informáticos usados pelas farmácias conseguem detetar interações medicamentosas clinicamente significantes. Contudo esta informação pode não ser visualizada, devido a vários fatores, entre eles os softwares desatualizados. Por estas razões, os farmacêuticos devem ter conhecimentos aprofundados sobre interações medicamentosas no geral, em particular de interações medicamentosas com antineoplásicos orais, de modo a não estarem dependentes dos sistemas informáticos. Além destes softwares, existem outros bancos de dados sobre interações de medicamentos, fidedignos, como por exemplo o *Lexicomp*, que além de referenciar, em detalhe, as interações medicamentosas potencialmente prejudiciais, é constantemente atualizado com base na literatura científica. Além das interações de medicamentos com antineoplásicos orais, também as interações destes medicamentos com certos alimentos podem ter efeitos potencialmente graves. Alguns alimentos podem ter efeito na absorção dos medicamentos, alterando a concentração máxima e a área sobre a curva dos medicamentos, reduzindo a sua efetividade ou aumentando a possibilidade de toxicidade.

A educação do doente relativamente à gestão de medicamentos para o tratamento do cancro é deveras importante uma vez que este passa agora a ser responsável por garantir que a medicação é administrada corretamente e por referenciar os efeitos colaterais da medicação ao médico, contrariamente ao que acontece na quimioterapia IV (22).

#### 4.4.2.2 Problemas com a dispensa de antineoplásicos orais na Farmácia Comunitária

Apesar do potencial colaborativo do farmacêutico comunitário na dispensa de medicamentos oncológicos, existem alguns problemas que podem afetar este papel. A verdade é que não existem protocolos consistentes para orientar a prática de dispensa de medicação oncológica oral em ambulatório. Os farmacêuticos comunitários estão menos familiarizados com as práticas de distribuição segura de agentes citotóxicos do que os farmacêuticos hospitalares responsáveis por esta especialidade. Portanto, é necessária uma formação adicional para melhorar o conhecimento dos farmacêuticos

comunitários na dispensa segura de medicamentos e no aconselhamento adequado(23).

Um estudo realizado no Canadá, demonstrou que uma das grandes barreiras à dispensa de medicamentos oncológicos por farmacêuticos comunitários passa pela falta de conhecimentos, sobre oncologia, adquiridos durante o ensino universitário. Apenas 46% dos farmacêuticos comunitários respondeu corretamente a perguntas relacionadas com dosagens de antineoplásicos orais e apenas 45% respondeu corretamente a perguntas sobre reações adversas aos medicamentos. Outro estudo piloto, realizado no Canadá, sobre os conhecimentos dos farmacêuticos comunitários relativamente aos antineoplásicos orais, concluiu que uma porção significativa destes profissionais de saúde não apresentava conhecimentos sólidos sobre esta temática que permitissem que estes desempenhassem um papel fundamental na dispensa de antineoplásicos orais. Dos participantes, aproximadamente 19% alegaram que já tinham participado em formações sobre medicamentos oncológicos. Segundo este estudo, percebeu-se que os farmacêuticos comunitários não possuem um forte conhecimento sobre o tratamento do cancro, especificamente sobre o tratamento com antineoplásicos orais, nomeadamente sobre os ciclos realizados na quimioterapia, sobre os efeitos adversos dos antineoplásicos orais, sobre as doses que devem ser usadas. Apenas 5,4% dos inquiridos admitiram que receberam conhecimentos adequados sobre antineoplásicos orais durante a realização do mestrado integrado em ciências farmacêuticas, em formações realizadas após o mestrado ou devido à prática na farmácia comunitária. Assim, esta lacuna na educação em oncologia tem sido uma grande preocupação, sendo cada vez mais realizados estudos para perceber qual a melhor forma de os colmatar (2).

Um estudo realizado em 2012 demonstrou que formações contínuas sobre oncologia direcionadas para farmacêuticos comunitários, melhoravam a confiança destes profissionais na dispensa, bem como o seu conhecimento sobre medicamentos oncológicos orais (2) . Os farmacêuticos devem ter iniciativa de participarem em programas de formação contínua, neste caso, na temática oncológica, sendo necessários mais cursos de pós-graduação nesta área, facilitando o desenvolvimento profissional. Assim, mais esforços devem ser feitos tanto pelos farmacêuticos, como por universidades, indústria farmacêutica e médicos especializados na área da oncologia, de forma a garantir que os farmacêuticos comunitários possuem as aptidões necessárias para prestar um serviço de excelência ao doente. Além disso, é importante a implementação de protocolos rigorosos relativamente à forma como os médicos prescrevem os medicamentos oncológicos, ao acompanhamento dos doentes, à gestão

das toxicidades e à monitorização da adesão dos doentes ao tratamento, de forma a melhorar consideravelmente o atendimento nas farmácias aos doentes oncológicos tratados com terapêutica oral (2).

Nos Estados Unidos da América não existem diretrizes sobre a dispensa de medicamentos oncológicos orais por parte de farmacêuticos comunitários. Apenas a American Society of Health-System Pharmacists tem recomendações em grande parte relacionadas com a dispensa em hospitais. Assim, também aí se constatou que há uma grande necessidade de formação adicional dos farmacêuticos comunitários de forma a garantir uma dispensa segura de terapêutica oncológica oral, melhorar a segurança no local de trabalho, melhorar o atendimento e proteger o público (23).

Embora sejam relatados poucos erros relativamente aos medicamentos oncológicos orais dispensados nas farmácias comunitárias, estudos efetuados indicam um potencial de risco de erro elevado, havendo necessidade de melhora. Desta forma, num estudo, foi desenvolvido um programa de formação adicional destinado a melhorar os conhecimentos dos farmacêuticos comunitários, a educar estes profissionais para uma dispensa de medicamentos oncológicos orais segura e a melhorar o aconselhamento prestado. Esta formação consistia numa apresentação com dispositivo *PowerPoint* durante uma hora e os objetivos foram identificar o paradigma de mudança no tratamento do cancro, discutir possíveis riscos de dispensa de medicamentos oncológicos orais em farmácias comunitárias, enumerar as recomendações de proteção da equipa da farmácia aquando da dispensa, explicar os pontos-chave do aconselhamento relativamente à administração e à eliminação segura dos medicamentos e relativamente aos efeitos adversos e interações. Após a avaliação deste programa, chegou-se à conclusão que as formações de pós-graduação são eficazes para melhorar a confiança dos farmacêuticos na dispensa de medicamentos oncológicos orais e melhoram o conhecimento que estes profissionais têm sobre este grupo de medicamentos, como podemos observar na Figura 1. Embora tenha havido melhorias relativamente à confiança, ao conhecimento e à forma de intervenção do farmacêutico na área da dispensa de medicamentos oncológicos orais, o caminho a percorrer nesta área ainda é longo. Os participantes no estudo concluíram que uma hora não era adequado para abordar as múltiplas questões relacionadas com a dispensa de medicamentos oncológicos nas farmácias comunitárias, tendo apenas fornecido uma visão geral sobre a temática. Contudo os farmacêuticos inquiridos perceberam que o conhecimento nesta área é fundamental e ficaram consciencializados de que precisam

de muitos mais conhecimentos para conseguirem fazer uma dispensa segura e um aconselhamento eficaz. (23).

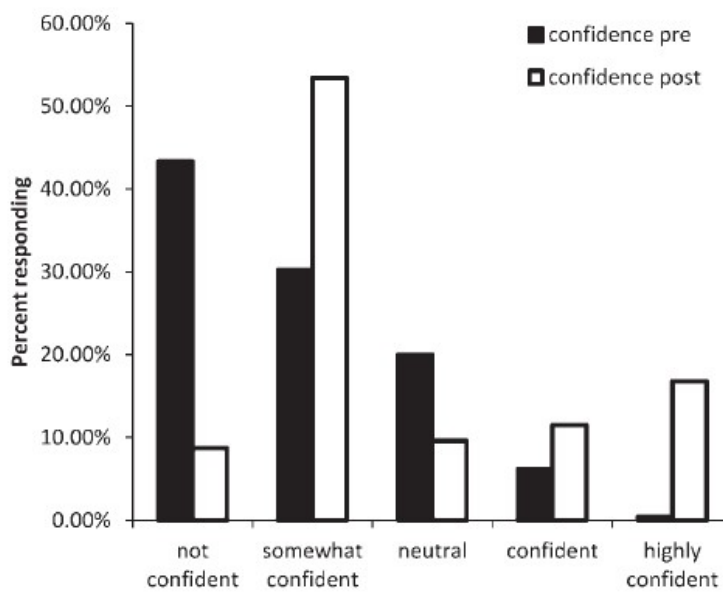


Figura 1- Confiança dos farmacêuticos nos seus conhecimentos antes e depois da formação sobre dispensa de medicamentos oncológicos orais, em farmácias comunitárias

Fonte: Charpentier MM, Orr KK, Taveira TH. Improving Pharmacist Knowledge of Oral Chemotherapy in the Community. *Ann Pharmacother.* 2012;46:1205–1211.

Além da falta de conhecimento do farmacêutico sobre os medicamentos oncológicos orais e sobre os procedimentos da sua dispensa, existe também uma falta de conhecimento sobre os protocolos de tratamento praticados. Os farmacêuticos muitas vezes não são informados relativamente à duração do tratamento, intervalos entre os ciclos de tratamentos e as receitas não contemplam as informações suficientes para os farmacêuticos dominarem o caso clínico. Neste caso, era importante os médicos e os farmacêuticos hospitalares anexarem à receita uma cópia do protocolo e informar o farmacêutico comunitário de alguma alteração efetuada. É também essencial que a prescrição tenha informação da dose, quantidade e duração do tratamento. Os farmacêuticos comunitários também admitem que existe uma grande falta de detalhes clinicamente relevantes dos doentes, como o tipo de cancro que está a ser tratado, a altura e o peso do doente. Sem estes detalhes os farmacêuticos não conseguem perceber se a prescrição está correta ou não, e não conseguem verificar se a dose está em conformidade com o peso e a altura do doente (24).

Outro grande obstáculo na dispensa de antineoplásicos orais nas farmácias comunitárias consiste na falta de comunicação entre os hospitais (médicos e farmacêuticos hospitalares) e os farmacêuticos comunitários. Quando o antineoplásico

oral é prescrito para doentes em ambulatório, a equipa do hospital pode não ter acesso ao registo da medicação completa do doente. Por outro lado, quando o antineoplásico é dispensado na farmácia comunitária farmacêutico não tem acesso à historia clinica hospitalar do doente. Desta forma, era importante a farmácia de referência ser contactada antes da alta do doente, sendo enviado o plano de tratamento, indicando a dose, a data de inicio e a duração do mesmo. O farmacêutico hospitalar poderia ter um papel de ligação entre os hospitais e a farmácia comunitária bastante importante, aumentando o grau de segurança da dispensa na medicação (24) .

#### 4.4.3 Dispensa de medicamentos hospitalares em farmácias, em Portugal.

Em Portugal, a dispensa de medicamentos hospitalares em farmácias comunitárias teve início através de um projeto piloto iniciado formalmente a 1 de dezembro de 2016 que visa a dispensa de anti retrovíricos a cidadãos portadores de VIH. A dispensa deste tipo de medicação, até a data de início do estudo piloto, era feita apenas em farmácia hospitalar. O facto de os hospitais muitas vezes ficarem fora da zona de residência dos doentes, contribuía para uma fraca adesão à terapêutica (25)

O objetivo deste projeto é facilitar o acesso de doentes com VIH à medicação e evitar deslocações frequentes aos hospitais que muitas vezes ficam fora da zona de residência dos doentes, obrigando os doentes a percorrer elevadas distâncias e com custos elevados. Assim, é dada a possibilidade de estes escolherem uma farmácia mais próxima da sua zona de residência, sendo mais cómodo para o doente (26). O facto de o acesso à medicação ser mais facilitada, permite melhorar exponencialmente a adesão ao tratamento, crucial para que estes doentes consigam ter qualidade de vida. Este projeto piloto integra os doentes portadores de VIH seguidos pelo Hospital Curry Cabral. Os doentes podem escolher o local onde querem receber a sua medicação: no hospital ou numa farmácia comunitária certificada. (26)

A concessão do projeto está a cargo do Ministério da Saúde, das associações de farmácias e da ordem dos farmacêuticos. De forma a assegurar a total imparcialidade, transparência e rigor dos métodos o projeto é acompanhado por uma equipa científica externa, liderada pelo *Imperial College of London* (27). Além disso, este estudo foi ainda aprovado pela Comissão de Ética da Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo e pela Comissão de Proteção de Dados, tendo sido revisto pela Direção Geral de Saúde, Autoridade Nacional do Medicamento e Produto de Saúde, I.P, e pelo Centro Hospitalar Lisboa Central, EPE (CHLO) (28).

O Hospital Curry Cabral foi selecionado para a realização deste projeto piloto devido ao facto de ter um elevado número de pessoas infetadas com VIH (28) . O recrutamento dos doentes é efetuado aquando da consulta com o médico especialista, ou pelo farmacêutico hospitalar no momento da dispensa. Durante o processo de recrutamento é essencial transmitir ao doente todos os documentos e informações relativas ao estudo, esclarecendo todas as dúvidas que os doentes possam (28). A equipa hospitalar envolvida é formada por 13 médicos, 4 enfermeiros e 9 farmacêuticos hospitalares juntamente com profissionais na área de sistemas de informação (26). Além destes profissionais, participam farmácias do distrito de Lisboa, cuja participação é voluntária, desde que tenham um conjunto de condições. Para as farmácias participarem no projeto piloto é obrigatório que pelo menos um farmacêutico da farmácia comunitária tenha formação específica na área dos anti retrovíricos e tenha adaptação do sistema informático para ter acesso aos registos de confidencialidade e de comunicação com o hospital (26) . A ação de formação direcionada aos farmacêuticos aconteceu dia 12 de julho de 2016 e contou com a presença de mais de duas centenas de farmacêuticos comunitários. Nesta formação foi apresentada os moldes do projeto piloto e uma componente teórica obrigatória para a participação no estudo. Posteriormente, foram avaliados os conhecimentos dos farmacêuticos adquiridos na formação sobre a dispensa de anti retrovíricos (29) .

O estudo vai ter a duração de 18 meses, sendo necessário os participantes preencherem um questionário inicial e um segundo questionário de seis em seis meses, num máximo de três vezes. Foram definidos dois grupos de doentes: o grupo de doentes que alteraram o sítio de dispensa dos medicamentos, e o grupo controlo composto por doentes que continuam a adquirir a sua medicação na farmácia do Hospital Curry Cabral. Os doentes selecionados poderão escolher uma farmácia, de acordo com a sua preferência. O atendimento e a dispensa de anti retrovíricos, pelo farmacêutico comunitário, são realizados numa sala privada, assegurando a confidencialidade do processo. Qualquer problema relativo à terapêutica é comunicado ao hospital e o doente é reencaminhado para o seu médico especialista(28).

Além dos benefícios que este projeto trará para os doentes com VIH, segundo o Professor Doutor Hélder Mota Filipe, o mesmo será preponderante na obtenção de informações que nos permitam ter uma noção clara sobre os custos envolvidos. Para além disto, a Vice-diretora do departamento de gestão do *Imperial College Business School*, a Dra Marisa Miraldo, acredita que este seja passível de potenciar benefícios para os doentes, valorizar o papel da farmácia comunitária e contribuir para a melhoria do SNS (26). Assim, o Serviço Nacional de Saúde (SNS) defende que “os resultados

deste projeto piloto serão utilizados para melhorar as políticas nacionais e internacionais de acesso ao medicamento e contribuir para uma melhoria da saúde e da eficácia do SNS” (28).

## 5 Discussão: Proposta de implementação de um programa de distribuição oncológica, em Portugal.

Segundo um estudo feito pela Direção Geral de Saúde sobre doenças oncológicas, o cancro da próstata é o tumor maligno com maior incidência na população portuguesa (30). Para além deste facto, segundo a *Association of Community Cancer Center*, os antineoplásicos orais com maior percentagem de dispensa são usados no tratamento do cancro da próstata, nomeadamente o Xtandi® , com a enzalutamida na sua constituição e o Zytiga® , contendo acetato de abiraterona como substancia ativa (31).

No Plano Nacional de Saúde, atualmente em discussão, são identificadas as metas para 2020, as quais se centram na mortalidade prematura. Desta forma, sendo o cancro um dos claros determinantes para a mortalidade prematura, seria importante alargar o projeto piloto desenvolvido para a dispensa de anti retrovíricos nas farmácias comunitárias, à terapêutica oncológica oral para o tratamento do cancro da próstata (32).

Na implementação de um programa de distribuição de antineoplásicos em farmácias comunitárias, é necessário que um farmacêutico fique responsável pela gestão do serviço, na sua farmácia. Como referido anteriormente, estudos indicam que os farmacêuticos comunitários têm poucos conhecimentos sobre antineoplásicos orais, o que pode por em risco o doente. Assim, é importante implementar formações obrigatórias para os farmacêuticos responsáveis pelo projeto, antes do inicio do mesmo, e assegurar que a dispensa na farmácia é exclusivamente realizada pelos farmacêuticos que receberam formação.

Para que o farmacêutico consiga fazer a validação da prescrição antes da dispensa dos medicamentos, é necessário a partilha de informação entre o hospital onde o doente é seguido e a farmácia onde levanta a medicação. A validação da prescrição é composta por sete etapas importantes: verificar a conformidade da prescrição; verificar se a prescrição faz menção ao protocolo estabelecido para o tratamento; verificar se a prescrição apresenta detalhes específicos do doente, como

altura, peso e clearance da creatinina, uma vez que a terapêutica antineoplásica apresenta muitas vezes uma margem terapêutica estreita; verificar se a forma de administração vem especificada, nomeadamente se o tratamento é contínuo ou intermitente, a dosagem e os alimentos que podem interagir com a medicação; verificar se os cálculos da dose do fármaco, efetuados pelo prescritor, estão corretos; verificar se as análises ao sangue do doente estão com resultados conformes; fornecer a medicação e fazer o aconselhamento (4).

Assim, a farmácia que o doente escolher para levantar a sua medicação trabalhará em articulação com a equipa de profissionais de saúde do hospital onde o doente é seguido, de forma a que a intervenção do farmacêutico comunitário seja diferenciada, com segurança e qualidade. Faz sentido que o farmacêutico hospitalar continue responsável pela validação da prescrição, pela verificação do protocolo utilizado, e pela verificação do cálculo da dose do fármaco efetuado pelo prescritor, uma vez que este profissional tem um acesso privilegiado a essa informação. O farmacêutico comunitário fará a diferença, naquele que já é o seu papel: na sua proximidade com a população, no aconselhamento e no esclarecimento de dúvidas relativas à medicação.

Para que a confidencialidade do doente seja mantida, é necessário que a farmácia tenha uma sala privada dedicada à dispensa destes fármacos, de forma a que esta seja feita calmamente e que o farmacêutico consiga esclarecer todas as dúvidas do doente. É imprescindível que os doentes continuem a ser seguidos pela equipa do hospital e sempre que exista algum problema devido à medicação, este deve ser reportado ao prescritor ou ao farmacêutico hospitalar.

## 6 Conclusão

Atualmente a terapêutica do cancro da próstata assenta na hormonoterapia e, em casos de CPRC não controlado, surge a necessidade de quimioterapia. O desenvolvimento de novos compostos como o acetato de abiraterona e a enzalutamida abrem novos caminhos à terapêutica direcionada, sendo os mais usados no controlo e no tratamento desta patologia. Além disso, o facto de não serem medicamentos citotóxicos e de serem administrados por via oral, possibilita o doente fazer a gestão da sua medicação. Este passa a ser responsável por garantir que a gestão da sua doença é feita de forma adequada.

É importante que o doente, apesar de fazer terapêutica oral, continue a ser seguido no hospital, de modo a que os parâmetros bioquímicos sejam avaliados e seja determinado o estado da doença, prevenindo complicações. Este tipo de terapêutica confere mais comodidade ao doente quando comparados com doentes cuja medicação é administrada via IV.

Apesar de existirem vantagens na utilização de antineoplásicos orais, devido à complexidade dos regimes, poderão existir erros de administração e esses erros podem levar à não adesão ao tratamento, colocando em causa a eficácia do tratamento e o controlo da doença.

Uma vez que o cancro é cada vez mais considerado uma patologia crónica, faz todo o sentido que o modo de dispensa dos antineoplásicos orais seja repensado. Assim, a farmácia comunitária poderá ter um papel fundamental na dispensa destes medicamentos por estar junto das populações. Esta proximidade poderá garantir que a adesão ao tratamento seja eficaz, esclarecendo todas as dúvidas inerentes ao tratamento que os doentes possam ter, ajudando-os na gestão da sua doença.

Apesar de existirem problemas associados à dispensa de medicamentos hospitalares nas farmácias comunitárias, Portugal já deu um grande passo na procura de novos caminhos na saúde, com a implementação do serviço de dispensa de anti retrovíricos nas farmácias comunitárias, a portadores de VIH.

Existem países, como a Austrália, onde o serviço de dispensa de medicamentos hospitalares em farmácias comunitárias já foi alargado aos antineoplásicos. Em Portugal este assunto tem sido debatido e após a implementação do projeto piloto de dispensa de anti retrovíricos percebemos que, num futuro próximo, os antineoplásicos poderão fazer parte deste projeto.

É por isso necessário a existência de políticas que realcem a importância do papel do farmacêutico comunitário nesta temática e uma cooperação inevitável entre a comunidade e o meio hospitalar. Só a cooperação poderá beneficiar, em primeira instância, o doente e também o Estado Português, tanto em termos monetários como principalmente no aumento da qualidade de vida do doente.

## 7 Referências Bibliográficas

1. Vázquez S, Anido U, Fernández O, Javier F, Afonso A, Santomé L, et al. Critical Reviews in Oncology / Hematology Prostate cancer perspectives after charted : Optimizing treatment sequence. *Critical Reviews in Oncology / Hematology*. 2016;119–27.
2. Abbott R, Edwards S, Whelan M, Edwards J, Dranitsaris G. Are community pharmacists equipped to ensure the safe use of oral anticancer therapy in the community setting ? Results of a cross-country survey of community pharmacists in Canada. *J Oncol Pharm Pract*. 2014;20(1):29–39.
3. Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient Adherence and Persistence With Oral Anticancer Treatment. *A Cancer J Clin*. 2009;56–66.
4. NSW C institute of. Oral Antineoplastic Drugs: The role that community pharmacists play in supporting their customers. *EviQ - Education Resources Online*. 2015;1–5.
5. Araújo A. Cancro: a sua transformação em doença crónica [Internet]. *My Oncology*. 2016. Available from: <http://www.myoncologia.pt/opinião/151-cancro-a-sua-transformação-em-doença-crónica.html>
6. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A, Committee G. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015;69–77.
7. Prostate Cancer Working Group and Ministry of Health. *Prostate Cancer Management and Referral Guidance*. 2015;
8. Mottet N, Bellmunt J, Patient EB, Associate RCNVDBG, Culine S, Joniau S, et al. *Guidelines on Prostate Cancer*. 2015;
9. Pereira MEA. *Boletim do CIM: Terapêutica farmacológica do cancro da próstata*. Ordem dos Farmacêuticos. 2008;1–2.
10. National Comprehensive Cancer Network. *The NCCN Guidelines for Patients*. Version 12016. 2016;
11. Oh WK. The evolving role of estrogen therapy in prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 1(2). 2002;81–9.
12. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Santis M De, Gross T, et al. *EAU-*

- ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer . Part II : Treatment of Relapsing , Metastatic , and Castration-Resistant Prostate Cancer. 2017;71:630–42.
13. Wirth MP, Hakenberg OW, Froehner M. Antiandrogens in the Treatment of Prostate Cancer. 2007;51:306–14.
  14. Ricci F, Buzzatti G, Rubagotti A, Boccardo F. Safety of antiandrogen therapy for treating prostate cancer. 2014;1–17.
  15. Tan MHE, Li J, Xu HE, Melcher K, Yong E. Androgen receptor : structure , role in prostate cancer and drug discovery. Nature Publishing Group. 2014;3–23.
  16. Xtandi (Enzalutamida) - Resumo das Características do Medicamento (RCM) [Internet]. [cited 2017 Jun 15]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002639/WC500144996.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002639/WC500144996.pdf)
  17. Zytiga ( Acetato e Abiraterona) - Resumo das Caracteísticas do Medicamento (RCM) [Internet]. [cited 2017 Jun 15]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002321/WC500112858.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf)
  18. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Peter H, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. 2008;53:68–80.
  19. Prostate Cancer Trialists Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer : an overview of the randomised trials. 2000;355:1491–8.
  20. Albers AE, Grabow R, Qian XU, Jumah MD, Hofmann VM, Krannich A, et al. Efficacy and toxicity of docetaxel combination chemotherapy for advanced squamous cell cancer of the head and neck. 2017;151–7.
  21. Grey A. Osteoporosis and Fracture Risk in Men with Prostate Cancer. European Association of Urology. 2016;1026–7.
  22. Holle LM. The role of the community pharmacy team in assisting patients receiving oral anticancer medications. Drug Topics. 2016;(September):59–68.
  23. Charpentier MM, Orr KK, Taveira TH. Improving Pharmacist Knowledge of Oral Chemotherapy in the Community. Ann Pharmacother. 2012;46:1205–11.
  24. Hammond L, Marsden E, Hanlon NO, King F, Charles M. Identification of risks associated with the prescribing and dispensing of oral anticancer medicines in

- Ireland. Springer. 2012;893–901.
25. Sabe o que são os antirretrovirais? [Internet]. Revista Saúde. [cited 2017 Aug 22]. Available from: <http://www.revistasauda.pt/saudeAZ/Pages/SaudeAaZ.aspx?article=2636>
  26. Maria Jorge Costa. Medicamentos para a Sida disponíveis nas Farmácias. Farmácia Portuguesa. 2016;6–11.
  27. Maia A. Farmácias de Leiria e Setúbal entregam remédios para VIH. Diário de Notícias. 2016 Mar 28;
  28. Medicamento VIH e Farmácia Comunitária [Internet]. Serviço Nacional de Saúde. [cited 2017 Aug 22]. Available from: <https://www.sns.gov.pt/cidadao/medicamentos-vih-farmacias-comunitarias/iniciativas-descricao/>
  29. Parceiros assinalaram arranque de projeto-piloto para dispensa de medicamentos para o VIH/sida nas farmácias [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos. 2016 [cited 2017 Aug 23]. Available from: <http://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/parceiros-assinalaram-arranque-de-projeto-piloto-para-dispensa-de-medicamentos-para-o-vih-sida-nas-farmacias/>
  30. Saúde DG de. Doenças Oncológicas em Números – 2015. 2015. 9 p.
  31. Centers A of CC. Dispensing Pharmacy: A value proposition for oncology practices. 2015.
  32. Saúde OP dos S de. Saúde Procuram-se Novos Caminhos. Relatório de Primavera 2016. 2016. 116-117 p.