



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

João António dos Santos Lopes Baptista

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Cancro da Próstata: da perspetiva geral aos agonistas GnRH” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Vera Sofia Lopes Duarte, da Dra. Élia Alves e do Professor Doutor João Nuno Séreno de Almeida Moreira apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

João António dos Santos Lopes Baptista

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Cancro da Próstata: da perspetiva geral aos agonistas GnRH” referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Dra. Vera Sofia Lopes Duarte, da Dra. Élia Alves e do Professor Doutor João Nuno Sereno de Almeida Moreira, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

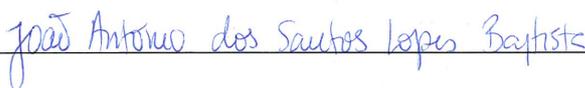


UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Eu, João António dos Santos Lopes Baptista, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2014196268, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Cancro da Próstata: da perspetiva geral aos agonistas GnRH” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 3 de setembro de 2019.



(João António dos Santos Lopes Baptista)

Agradecimentos

Aos meus pais, que me colocam sempre à frente de tudo e que mais contribuíram para a pessoa que sou hoje. É inimaginável o orgulho que tenho em ser vosso filho e, um dia, espero ser o exemplo que vocês são para mim!

À minha família, por todo o apoio incondicional que sempre me deram e continuam a dar. À minha madrinha Raquel, à minha tia Clara, ao meu tio Madeira e à minha avó Arménia e aos que já partiram, espero que estejam orgulhosos de mim. A família não se escolhe e eu tive a maior das sortes!

Ao David e ao João, por serem os meus irmãos de escolha, de sempre e para sempre. Sem vocês nada seria o mesmo!

À malta do karaté e dos cavalos, principalmente à Rita, ao Aleixo e ao Gabi, por toda a amizade desde quase sempre. Obrigado por todos os momentos inesquecíveis!

À Anita, por todos os momentos incríveis e pela partilha deste percurso. Não teria sido o mesmo sem ti! Obrigado por tudo! E um obrigado à família.

À malta da tertúlia, meus grandes malucos... amigos que vão ficar para a vida e memórias que nunca irão ser esquecidas! Desde a fundação, aos jantares da boina, à entreajuda, a tudo! O meu sincero obrigado!

A todos os professores, desde o ensino básico até ao ensino superior, não só por toda a transmissão de conhecimentos a nível académico, mas principalmente, por todos os valores transmitidos que completaram a minha formação e que me ajudaram a ser melhor a nível humano.

A todo o pessoal não docente, também desde o ensino básico até ao ensino superior, que identicamente contribuíram para o meu crescimento pessoal e que sempre me receberam da melhor maneira.

À malta dos bombeiros, por toda a camaradagem e vivências partilhadas. Obrigado por me fazerem ver que a vida não é um mar de rosas e que, realmente, o melhor que podemos oferecer é o nosso tempo para ajudar o próximo.

Ao Professor Doutor João Nuno Moreira, por toda a orientação, disponibilidade e compreensão! Foi um privilégio ser seu orientando.

A toda a equipa da Farmácia Santo André, não só por tudo o que me ensinaram, mas também por todos os momentos vividos que proporcionaram muitos risos e boa disposição. Mudaram

completamente a minha perspetiva e gosto pela farmácia comunitária. Muito obrigado!

Ao departamento dos Assuntos Regulamentares do Grupo TECNIMEDE, nomeadamente à Dra. Élia Alves, à Dra. Ingride Paupério, à Dra. Sara Gonçalves e à Dra. Rita Gonçalves, por tudo o que me ensinaram e pela maneira como me receberam e integraram. Foram, sem dúvida, três meses fantásticos.

A todos os quais de alguma forma interagi de forma positiva, ao longo deste percurso, o meu sincero obrigado.

A Coimbra, cidade mãe, sempre foste e sempre serás o significado de “casa”.

“As palavras são um momento, a ação é uma vida.”

Índice

Capítulo I: Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	2
I. Introdução.....	3
II. Análise SWOT	4
Pontos Fortes	5
1. Integração na equipa e relação com os utentes.....	5
2. Movimentação e heterogeneidade de utentes	5
3. Diversidade de produtos e tarefas desempenhadas.....	6
Pontos Fracos.....	7
1. Dermocosmética e Puericultura.....	7
Oportunidades	8
1. Contactos com entidades externas	8
2. Formações internas e externas.....	8
Ameaças.....	9
1. Rupturas de <i>stock</i>	9
2. Mudanças de preços e comparticipações	9
III. Casos Clínicos.....	11
IV. Conclusão.....	13
V. Referências Bibliográficas	14

Capítulo II: Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica (Assuntos Regulamentares)

Lista de Abreviaturas	17
I. Introdução.....	18
II. O GRUPO TECNIMEDE.....	19
III. Análise SWOT	20
Pontos Fortes	21
1. Integração no departamento	21
2. Planeamento de estágio e diversidade de tarefas realizadas	21
3. Plataformas informáticas e <i>softwares</i>	23
Pontos Fracos.....	24
1. Acesso limitado a um recurso tecnológico.....	24
Oportunidades	24
1. Realidade regulamentar fora do espaço europeu	24
2. Contacto com outros departamentos	25

Ameaças.....	25
I. Respostas demoradas de outras empresas.....	25
IV. Conclusão.....	26
V. Referências Bibliográficas.....	27

Capítulo III: Monografia intitulada "Cancro da Próstata: da perspetiva geral aos agonistas GnRH"

Lista de Abreviaturas.....	29
Resumo.....	30
Abstract.....	31
I. Introdução.....	32
II. Epidemiologia.....	33
III. Fatores de risco.....	33
IV. Fisiopatologia e sintomas associados.....	33
V. Rastreio e Diagnóstico.....	35
1. Teste do antígeno específico da próstata e Toque retal.....	35
2. Imagiologia.....	36
3. Biópsia.....	37
4. Avaliação histológica.....	38
5. Classificação.....	39
6. Metastização do cancro.....	39
7. Novos biomarcadores.....	40
VI. Tratamento.....	41
VII. Terapêutica de Privação Androgénica.....	43
VIII. Análogos da GnRH/ LHRH.....	44
IX. Triptorrelina, Goserrelina e Leuprorrelina.....	45
1. Leuprorrelina.....	46
2. Triptorrelina.....	47
3. Goserrelina.....	48
X. Comparação entre os três análogos GnRH.....	49
XI. Outras indicações terapêuticas.....	50
XII. Conclusão.....	51
XIII. Referências Bibliográficas.....	53
XIV. Anexos.....	68

CAPÍTULO I

Relatório de Estágio em Farmácia

Comunitária

Farmácia Santo André



Orientado pela Dra. Vera Sofia Lopes Duarte

Lista de Abreviaturas

INR – Razão normalizada internacional

MNSRM – Medicamento não sujeito a receita médica

MSRM – Medicamento sujeito a receita médica

I. Introdução

Através do completo e diversificado plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, é proporcionado aos seus estudantes a oportunidade de contactar com temáticas distintas, que os prepararão para as vastas áreas nas quais poderão ingressar no futuro.

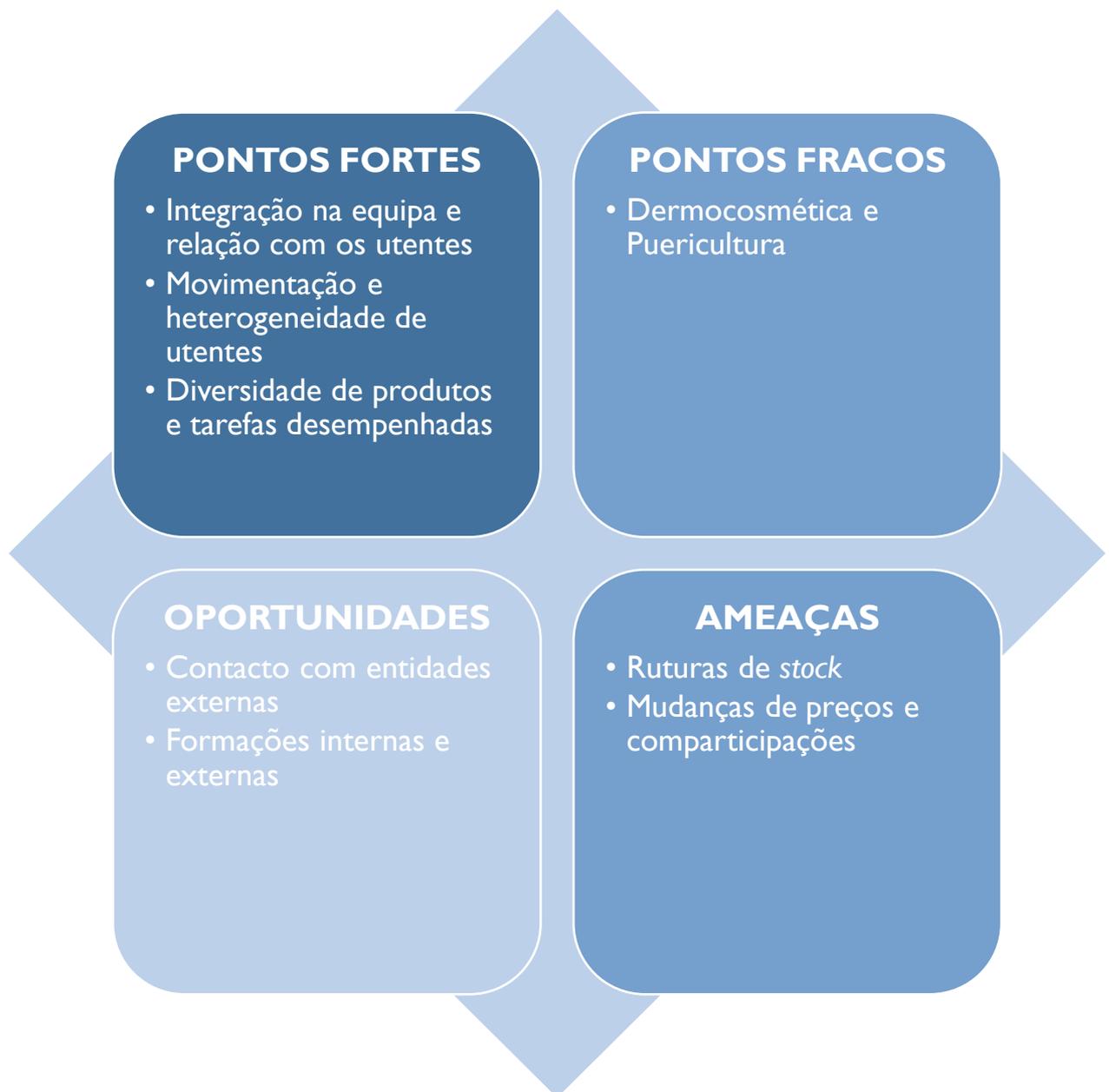
Aliado a esta vertente teórica e prática ao longo de quatro anos e meio, surge, em conformidade com a Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013, a possibilidade de, no último ano de curso, realizar um estágio curricular em farmácia comunitária [1]. Uma etapa de elevada responsabilidade, uma vez que o farmacêutico é, na grande maioria das situações, o primeiro contacto da população com os cuidados de saúde. Sendo, portanto, não só um especialista do medicamento, como também um agente de saúde pública. Deste modo, esta confiança do utente depositada no farmacêutico, apenas é possível através da demonstração dos conhecimentos técnico-científicos adquiridos ao longo da sua formação, tendo a capacidade de satisfazer as necessidades dos utentes com qualidade, segurança e eficácia, dando sempre aso à aquisição de novas competências e conhecimentos.

Neste sentido, tive a possibilidade de ingressar, entre o período de 7 de janeiro a 17 de abril, na equipa da Farmácia Santo André. Uma equipa que já me era conhecida devido a um anterior estágio de verão e que é composta por duas farmacêuticas – a Dra. Maria Clara Fortunato (Diretora Técnica) e a Dra. Vera Duarte (Adjunta); dois técnicos de farmácia – o Sr. Carlos Silvestre e a D. Fernanda; e por quatro ajudantes técnicos – o Sr. Nuno Neves, o Sr. Paulo Jorge Fortunato, o Sr. José Pedro e a D. Carina Reis. De salientar que apesar de estar sob a orientação da Dra. Vera, toda a equipa sempre se demonstrou fulcral para o meu desenvolvimento profissional e pessoal, tendo sido imprescindíveis para o meu aproveitamento.

Relativamente à Farmácia Santo André, esta situa-se no centro de Vila Nova de Poiares, usufruindo de uma localização importante, uma vez que se encontra perto do centro de saúde, da escola e da maioria das fontes de comércio local. Estruturalmente, é constituída pela zona de atendimento ao público e pela zona de *back-office*. A primeira, para além das montras, contém cinco balcões, duas salas de atendimento personalizado, diversos lineares que abrangem desde produtos cosméticos a produtos de uso veterinário e várias gôndolas, onde regularmente os produtos são geridos estrategicamente, de forma a promover a sua máxima rotatividade. A segunda zona é composta por uma área destinada à gestão de *stocks* e receção de encomendas, pelo laboratório, pelo armazém e por três escritórios.

Após esta sucinta contextualização, serve o presente relatório para demonstrar a minha visão crítica acerca deste estágio, sob a forma de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), na qual pretendo fazer uma introspectiva aos pontos fortes e aos pontos fracos (ambiente interno), passando também pelas ameaças e pelas oportunidades (ambiente externo) que influenciaram este desafio.

II. Análise SWOT



Pontos Fortes

1. Integração na equipa e relação com os utentes

Por ter realizado, em 2017, um estágio de verão na Farmácia Santo André e por esta estar localizada na vila onde resido, fez com que tivesse tido uma fácil integração na equipa. Uma vez que já conhecia minimamente a sua dinâmica e como a gestão de tarefas era realizada, foi-me depositada, logo desde as primeiras semanas de estágio, a confiança de desempenhar tarefas com responsabilidade acrescida, como o caso do atendimento e aconselhamento ao público. Tal acontecimento foi possível devido à orientação que me foi logo dada, o que me permitiu aprender a ganhar destreza e autonomia desde cedo.

Consequentemente, esta independência que me foi fornecida, para além de se ter demonstrado um excelente desafio e uma constante aprendizagem, fez com que desenvolvesse uma relação com os utentes extremamente interessante, o que levou à deposição de confiança destes em mim. Assim, foi-me possível não só aconselhar, informar e sensibilizar, como também perceber se a medicação que alguns utentes faziam há algum tempo e que outros faziam pela primeira vez, estava a ser devidamente tomada e se estava a ser efetiva.

O trabalho em equipa, o profissionalismo e as relações humanas demonstradas na Farmácia Santo André, que se refletiam na fidelização e confiança dos utentes, foram os elementos chave para a minha motivação e segurança em aplicar os meus conhecimentos nas diversas tarefas que me foram propostas.

Concluindo, destaco principalmente a autonomia, a equipa técnica e a relação que desenvolvi com os utentes, como os principais fatores que levaram a que esta experiência fosse extremamente positiva.

2. Movimentação e heterogeneidade de utentes

Estando numa localização estratégica, como já referido, a Farmácia Santo André é dotada de uma elevada afluência de utentes, de diversos géneros e idades, o que proporcionou uma variedade de atendimentos nos quais eram solicitados medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), medicamentos e preparações de uso veterinário, produtos de puericultura, produtos de fitoterapia, suplementos alimentares, cosméticos, produtos ortopédicos e outros produtos de saúde, como por exemplo produtos destinados à higiene oral. Toda esta diversidade permitiu-me

transpor os meus conhecimentos das várias áreas supracitadas para casos reais, dos quais destaco o aconselhamento de MNSRM para situações como constipações, mialgias, hematomas, náuseas, diarreias, entre outras.

Apesar de, no geral, a população na localidade ser mais envelhecida, a idade dos utentes era sempre uma vertente variável, proporcionando também uma constante adaptação para cada caso.

3. Diversidade de produtos e tarefas desempenhadas

Para além do atendimento e do aconselhamento farmacêutico, que foram as duas tarefas que desempenhei que mais destaque, por toda a aprendizagem e gratidão por poder contribuir para a promoção da saúde pública e, conseqüentemente, para o bem estar do próximo, houve a elaboração de um elevado número de tarefas realizadas ao longo do estágio curricular. Desde atividades mais relacionadas com o *back-office*, como a receção de encomendas, a gestão de *stocks* e devoluções, a conferência de receituário e o envio das faturas das receitas manuais à Administração Regional de Saúde do Centro. Bem como a organização de medicamentos, lineares e gôndolas, que me permitiu conhecer a vastidão e localização dos produtos existentes e colocar em prática os meus conhecimentos de Organização e Gestão Farmacêutica.

Contactei e promovi um programa fulcral na etapa final do ciclo de vida do medicamento – VALORMED, que tem em vista a gestão dos resíduos de medicamentos e outros produtos cedidos nas farmácias comunitárias, bem como as suas embalagens. Sendo imprescindível salientar o elevado número de utentes que efetivamente realizavam esta tarefa e que tinham a consciência da sua importância.

A determinação de parâmetros bioquímicos, nomeadamente a pressão arterial, glicémia, colesterol, teste de infeção urinária e a medição do INR, foram sem dúvida um enorme ponto forte pois realizava-os constantemente e tinha a possibilidade não só de esclarecer possíveis dúvidas dos utentes, como informá-los e aconselhar-lhes medidas não farmacológicas e alguns suplementos alimentares com a capacidade de ajudar no controlo de alguns dos parâmetros.

A produção de alguns manipulados também foi um ponto forte do meu estágio, já que hoje em dia estas preparações estão a cair cada vez mais em desuso e, por isso, ter tido a possibilidade de preparar alguns, como uma solução de Trimetoprim a 1%, líquido para peladas

ou uma pomada à base de Locoid Lipocreme[®], fez-me perceber a importância do farmacêutico na vertente galénica de uma farmácia e rever conhecimentos desta vertente, como o uso do Topitec[®].

Pela inserção num meio mais rural, destaco também como ponto forte o contacto e aprendizagem com várias preparações de uso veterinário, sendo os mais frequentes destinados à desparasitação de animais de companhia e gado.

Adicionalmente, foi-me permitido tratar do aviamento de receitas a um lar da localidade, tal como prestar outros cuidados de saúde, como por exemplo a colocação de pensos, o que tornou o estágio ainda mais diversificado.

Por fim, também me foi concedida a liberdade de planear campanhas promocionais e ações de promoção à saúde, o que serviu para estimular a minha originalidade e criatividade e de consultar prontuários terapêuticos e índices nacionais terapêuticos para consolidar conhecimentos.

Pontos Fracos

I. Dermocosmética e Puericultura

Apesar da elevada oferta de produtos de dermocosmética e puericultura na farmácia Santo André, estas foram duas áreas que tive pouco contacto. Em forma de retrospectiva, após todos os atendimentos que realizei, o número de utentes que procuravam estes produtos foram muitos reduzidos. Consequentemente, o meu contacto com os mesmos no âmbito do aconselhamento foi limitado, o que fez com que não houvesse um aumento das minhas competências nestas vertentes. Contudo, a equipa da farmácia Santo André sempre se mostrou disponível e prontamente me esclareceu questões sobre estes mesmos produtos de modo a tentar ultrapassar este ponto fraco.

Oportunidades

I. Contactos com entidades externas

A visita de entidades externas, nomeadamente os delegados comerciais de vários laboratórios, indústrias farmacêuticas e outras empresas ligadas ao ramo da saúde, vinha algumas vezes acompanhada de novos produtos (desde novos produtos de fitoterapia a novos produtos cosméticos para homem, por exemplo), o que considero ter sido uma mais valia. Mesmo que a farmácia não procedesse à aquisição dos mesmos, sempre era nova informação que era fornecida.

O setor farmacêutico está em constante desenvolvimento e cabe aos seus profissionais acompanhar as novidades, estando sempre informados do que há de novo no mercado, bem como as suas características, nomeadamente saber quais os benefícios ou de que modo providenciam bem estar à população.

2. Formações internas e externas

Face à constante inclusão de produtos no mercado, é imprescindível que toda a equipa técnica de uma farmácia esteja o melhor informada para poder aconselhar e esclarecer a população da melhor maneira possível. Assim, tive a oportunidade de assistir a várias formações internas facultadas pelos delegados de informação de vários laboratórios, das quais destaco a formação da Juzo[®], relativa a meias de compressão – uma área na qual não tinha qualquer conhecimento, tendo-se demonstrado como uma mais valia para a minha formação profissional uma vez que, posteriormente, tive a possibilidade de aconselhar utentes relativamente a esta terapia. A outra formação que destaco foi relativa a produtos contra piolhos e lêndeas, da Perrigo[®], nas quais já tinha algum conhecimento, mas foi imprescindível para solidificar o mesmo. Apesar de curta duração, estas formações demonstraram ser ferramentas de suporte essenciais ao aconselhamento farmacêutico.

No final do meu estágio, participei também numa formação externa sobre a grande maioria dos produtos da Pharma Nord[®], suplementos alimentares, que considerei ter sido uma excelente oportunidade para alargar os meus conhecimentos nesta área, que é cada vez mais procurada pela população em geral, como alternativa às moléculas químicas.

Concluindo, ambos os tipos de formações contribuíram para a aquisição de novos conhecimentos que poderão ser uma vantagem diferenciadora para a entrada no mercado de trabalho.

Ameaças

I. Ruturas de *stock*

A gestão de *stocks* é fulcral para a satisfação das necessidades dos utentes que frequentam a farmácia, principalmente nos casos de tratamento contínuo. No entanto, essa gestão foi, por vezes, condicionada pelos distribuidores, com medicamentos esgotados ou rateados – em que há *stock* mas em quantidades muito escassas; e, principalmente, pelos laboratórios em que problemas relacionados com o fabrico, por exemplo, levam a ruturas de *stock*. Em consequência, ocorre falta no fornecimento de medicamentos, o que é preocupante para a farmácia, já que pode levar à frustração e desagrado dos utentes, bem como ao comprometimento da sua terapêutica.

A título de exemplo, dois dos medicamentos que sofreram rutura de *stock* foram o Lasix[®] e a Aspirina GR[®]. Numa primeira fase, foi feito o contacto diretamente com os distribuidores, laboratórios e/ ou farmácias vizinhas, na tentativa de obter estes medicamentos esgotados. Numa segunda fase, após insucesso na primeira, foi demonstrado que existiam medicamentos genéricos, de eficácia comprovada e que continham a mesma substância ativa, forma farmacêutica, dosagem e com a mesma indicação terapêutica que os medicamentos originais, contudo foi uma opção que se demonstrou incapaz de satisfazer as necessidades dos utentes [2].

Nestes casos, apesar da tentativa de disponibilizar alternativas que garantissem ao utente a continuidade no acesso à sua terapêutica, destaco este tópico como uma ameaça ao meu estágio.

2. Mudanças de preços e participações

A perda de participação de alguns medicamentos, bem como a constante alteração de preços, traduziu-se num descontentamento dos utentes da farmácia, principalmente naqueles que procedem à toma crónica de medicação. Para além de ter sentido o desagrado dos utentes nos casos em que ou os medicamentos deixaram de ser participados ou o

seu valor aumentou (já que as receitas eletrónicas renováveis, que podem conter até três vias, têm o prazo de validade de cada via de seis meses contados desde a data de prescrição e daí o preço na receita poder não corresponder ao real), senti dificuldade em fazê-los entender que estas decisões eram feitas pelo Estado e não uma estratégia de venda da própria farmácia, até porque na maioria das vezes também eram prejudiciais à mesma [3].

Contudo, sempre me mostrei disponível a esclarecer os utentes relativamente a este assunto, tendo ficado sempre tudo resolvido.

III. Casos Clínicos

Sendo o aconselhamento terapêutico uma das funções mais importantes do farmacêutico enquanto agente de saúde pública, apresento nas próximas páginas três exemplos de situações reais que surgiram durante o meu período de estágio. Nestas, tentei satisfazer as necessidades dos utentes da melhor forma, tendo em conta o conhecimento adquirido na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e ao longo do estágio na Farmácia Santo André.

Caso I

Senhora, cerca de 50 anos, apresentava alguma tosse com expetoração e solicitava uma solução. Seguidamente, questionei se tinha outros sintomas, como febre, dores de cabeça, corrimento nasal e obtive uma resposta positiva. Após saber que a senhora não tinha nenhuma doença conhecida, indiquei a toma de 10 ml, duas vezes por dia, de Broncoliber[®], contendo 6mg/ml de ambroxol, indicado pela sua ação mucolítica na presença de hipersecreção brônquica [4]. Em associação, indiquei a toma de 1 comprimido de Griponal[®] três vezes por dia durante 3 dias, que contêm paracetamol, que permite alívio rápido das dores e febre e de maleato de clorofenamina capaz de reduzir o corrimento nasal [5]. Por fim, aconselhei, sob a forma de *cross-selling*, Win-Fit Imuno[®] com a toma de 1 comprimido de manhã – explicando que as vitaminas são melhor absorvidas de manhã; para reforçar o sistema imunitário, pois é à base vitamina C, Zinco, Equinácea e Sabugueiro que contribuem essencialmente para o normal funcionamento do sistema imunitário [6].

Por fim, após ter explicado e escrito as posologias nas embalagens, reforcei que caso os sintomas permanecessem passado uma semana, o melhor seria consultar um médico.

Caso II

Uma senhora dirige-se à farmácia, informando que tem um bebé com o rabinho assado e com algumas “pintas vermelhas”. Após pedir opinião à farmacêutica, decidimos aconselhar a limpeza do rabinho com Halibut Derma[®] Linimento, com ajuda de compressas, a cada muda de fralda. Após a pele estar limpa e seca, aconselhámos usar logo após a primeira indicação, o Halibut Muda Fraldas[®] Pomada Reparadora que contêm um antifúngico – miconazol, ideal para o controlo da proliferação de microrganismos na pele [7]. Este segundo produto foi

aconselhado a – como contém um antifúngico – apenas ser utilizado no máximo durante 7 dias.

Caso III

Utente do sexo feminino, com cerca de 30 anos, desloca-se à farmácia com uma prescrição de UL-250[®], que contém células liofilizadas de *Saccharomyces boulardii* e está indicado no tratamento da diarreia aguda e crónica em adultos [8]. Reforcei à senhora que a toma era de 1 cápsula de 8 em 8 horas [8]. Em seguida, a senhora refere que tem dejeções diarreicas há um dia e questionei se as dejeções continham sangue e se a senhora tinha febre. Após resposta negativa, na tentativa de proporcionar uma solução para o problema apresentado, aconselhei a toma de Imodium Rapid[®], que contém loperamida – um agente obstipante; e que está indicado no tratamento sintomático de diarreias agudas e crónicas [9]. Expliquei as particularidades da toma, em que devia fazer 2 comprimidos, seguidos de 1 comprimido após cada dejeção, com a dose máxima diária de 4 comprimidos e não por mais de 2 dias de tratamento [9]. Adicionalmente, informei da importância da reposição hidro-eletrólítica nestes casos e, conseqüentemente, aconselhei a toma de Dioralyte[®] com a possibilidade de escolha de sabor entre limão e groselha. Expliquei que a toma deveria ser de uma carteira após cada dejeção [10].

Por fim, enfatizei que caso os sintomas persistissem mais de dois dias, a utente deveria voltar novamente ao médico para despistar possíveis causas e conseqüentes alternativas de tratamento.

IV. Conclusão

Através da análise SWOT apresentada, este relatório frisou os pontos chave que definiram o meu estágio, tendo sido extremamente positivo e crucial para a minha formação académica.

O Farmacêutico, além de responsável por serviços preponderantes com foco no cidadão, como o aconselhamento e a elucidação face à prevenção e tratamento de patologias, é o profissional de saúde que aporta maior diferenciação na área do medicamento, sendo fundamental para a utilização racional do mesmo. Naturalmente, a sua intervenção profissional possui um elevado grau de responsabilidade que culmina no exercício das suas funções com a maior competência e independência, sempre interligado com os profissionais de saúde envolventes.

Pelo menos foi com esta definição de Farmacêutico com a qual sai do meu estágio em Farmácia Comunitária e com o sentimento de que foi, sem dúvida, uma mais valia para o meu futuro profissional e, tão ou mais importante, para meu crescimento pessoal.

V. Referências Bibliográficas

1. Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013 [Acedido a 26 de janeiro de 2019]. Disponível na Internet: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=celex%3A32013L0055>
2. Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de novembro de 2001 - Artigo 10º (2) (b), definição de medicamento genérico. p. 22 [Acedido a 2 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_pt.pdf
3. INFARMED, I.P. - Prescrição Eletrónica de Medicamentos, 2011. [Acedido a 8 de fevereiro de 2019]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/36_Prescri%25E7%25E3o_Electr%25F3nica.pdf/4890f02a-0bdd-4917-8713-98b5ce3ffe79?version=1.0
4. INFARMED, I.P. - Resumo das Características do Medicamento Broncoliber® 6mg/ml xarope, 2016. [Acedido a 12 de abril de 2019]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1229&tipo_doc=rcm
5. INFARMED, I.P. - Resumo das Características do Medicamento Griponal® 4 mg + 500 mg Comprimido efervescente Maleato de clorofenamina, Paracetamol, 2012. [Acedido a 12 de abril de 2019]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=52018&tipo_doc=rcm
6. Farmácias Portuguesas - Win-Fit Imuno, 2019. [Acedido a 12 de abril de 2019]. Disponível na Internet: https://www.farmaciasportuguesas.pt/catalogo/catalog/product/view/id/572687/s/win-fit-imuno/?__SID=U
7. Farmácias Portuguesas - Halibut Muda Fraldas® Pomada Reparadora, 2019. [Acedido a 12 de abril de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/catalogo/index.php/catalog/product/view/id/682396/s/halibut-muda-fraldas-pomada-reparadora>
8. INFARMED, I.P. - Resumo das Características do Medicamento UL-250®, 250 mg, Cápsulas Saccharomyces boulardii, 2018 [Acedido a 12 de abril de 2019]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8813&tipo_doc=rcm
9. INFARMED, I.P. - Resumo das Características do Medicamento Imodium Rapid® 2 mg comprimido orodispersível, 2016 [Acedido a 12 de abril de 2019]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4444&tipo_doc=rcm

10. INFARMED, I.P. - Resumo das Características do Medicamento Dioralyte[®], pó para solução oral, 2004. [Acedido a 12 de abril de 2019]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2676&tipo_doc=rcm

CAPÍTULO II

Relatório de Estágio em Indústria

Farmacêutica

Assuntos Regulamentares



Orientado pela Dra. Élia Alves

Lista de Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

API – *Active Pharmaceutical Ingredient*

CPP – Certificado de um Medicamento

CTD – *Common Technical Document*

eCTD – *eletronic Common Technical Document*

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FI – Folheto Informativo

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

I. Introdução

Para além do estágio de cariz obrigatório em farmácia comunitária, contemplado na Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013, a FFUC proporciona aos seus estudantes a oportunidade de realizar um segundo estágio numa outra área farmacêutica [1]. O fator diferenciador que a distingue das outras faculdades de farmácia do país são as diversas parcerias com entidades externas, particularmente indústrias farmacêuticas, que poderão levar à aquisição de um leque de experiências e competências profissionais, sob a consequência de serem vistas como uma vantagem única no mercado de trabalho.

Através do contacto, ao longo do meu percurso académico, com cadeiras como a de Assuntos Regulamentares e a de Gestão de Processos Regulamentares, bem como pela vontade de aplicar os conhecimentos nestas adquiridos e, principalmente, aprender mais sobre esta vasta área, ficou claramente definido o meu interesse em realizar um estágio curricular em Assuntos Regulamentares.

Devido ao constante crescimento do mercado farmacêutico, tornou-se indispensável que a respetiva legislação que o regula se tornasse cada vez mais organizada, sistemática e definida. Consequentemente, nos dias vigentes, a indústria farmacêutica assume-se como uma das organizações mais regulamentadas de todo o mundo [2]. Nesta medida, a área dos Assuntos Regulamentares desempenha um papel crítico na indústria farmacêutica porque interage com todo o ciclo de vida do medicamento, sendo responsável pela elaboração do *dossier* de pedido de Autorização de Introdução no Mercado (gestão pré-AIM) e por toda a gestão durante e após (gestão pós-AIM) esse mesmo pedido. Nesta perspetiva, tem a função de desenvolver uma estratégia regulamentar que garanta que todas as etapas envolvidas durante o desenvolvimento dos produtos farmacêuticos culminem na aprovação dos mesmos pelas agências regulamentares e que, desta forma, este seja fornecido à população como sendo de qualidade, seguro e eficaz [3]. Ou seja, deve assegurar que as atividades da empresa, desde a pesquisa não-clínica ao *marketing* e promoção do produto, são realizadas de acordo com toda a legislação, *guidelines*, normas e diretrizes estabelecidas.

Após esta nota introdutória, serve o presente relatório para abordar o meu estágio, iniciado a 6 de maio e findado a 31 de julho de 2019, durante o qual desempenhei funções no departamento de Assuntos Regulamentares (Registos) do grupo TECNIMEDE, sob a orientação da Dra. Élia Alves e tendo o apoio da Dra. Ingride Paupério, da Dra. Sara Gonçalves e da Dra. Rita Gonçalves. O relatório encontra-se apresentado sob a forma de análise SWOT

João Baptista

(*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), com uma visão crítica das características mais relevantes que definiram os pontos fortes e fracos, bem como as oportunidades concedidas e as ameaças, que de algum modo influenciaram este marco na minha formação académica.

II. O GRUPO TECNIMEDE

O grupo TECNIMEDE, sediado em Portugal (Abrunheira, Sintra), iniciou a sua atividade em 1980, sendo constituído por empresas farmacêuticas que abrangem todo o ciclo de vida do medicamento para uso humano - centralizando-se na Investigação, Desenvolvimento, Produção e Comercialização. Em consequência, englobando as grandes áreas terapêuticas, tem o seu forte contributo para a melhoria dos cuidados de saúde, sendo bem demonstrado pela definição da sua posição a nível nacional (através das empresas Tecnimed, Farmoz e Pentafarma), bem como a nível mundial pela sua exportação e internacionalização - estando diretamente presente em Espanha, Itália, Marrocos, Colômbia e Brasil e tendo inúmeras parcerias em quase todos os países da Europa, tal como em diversos países do continente Sul e Norte Americano, Africano, Asiático e Oceânia. Tais factos, fazem com que o portfólio do grupo TECNIMEDE conte com mais de 100 produtos, que originam mais de 2500 AIMs a nível mundial.

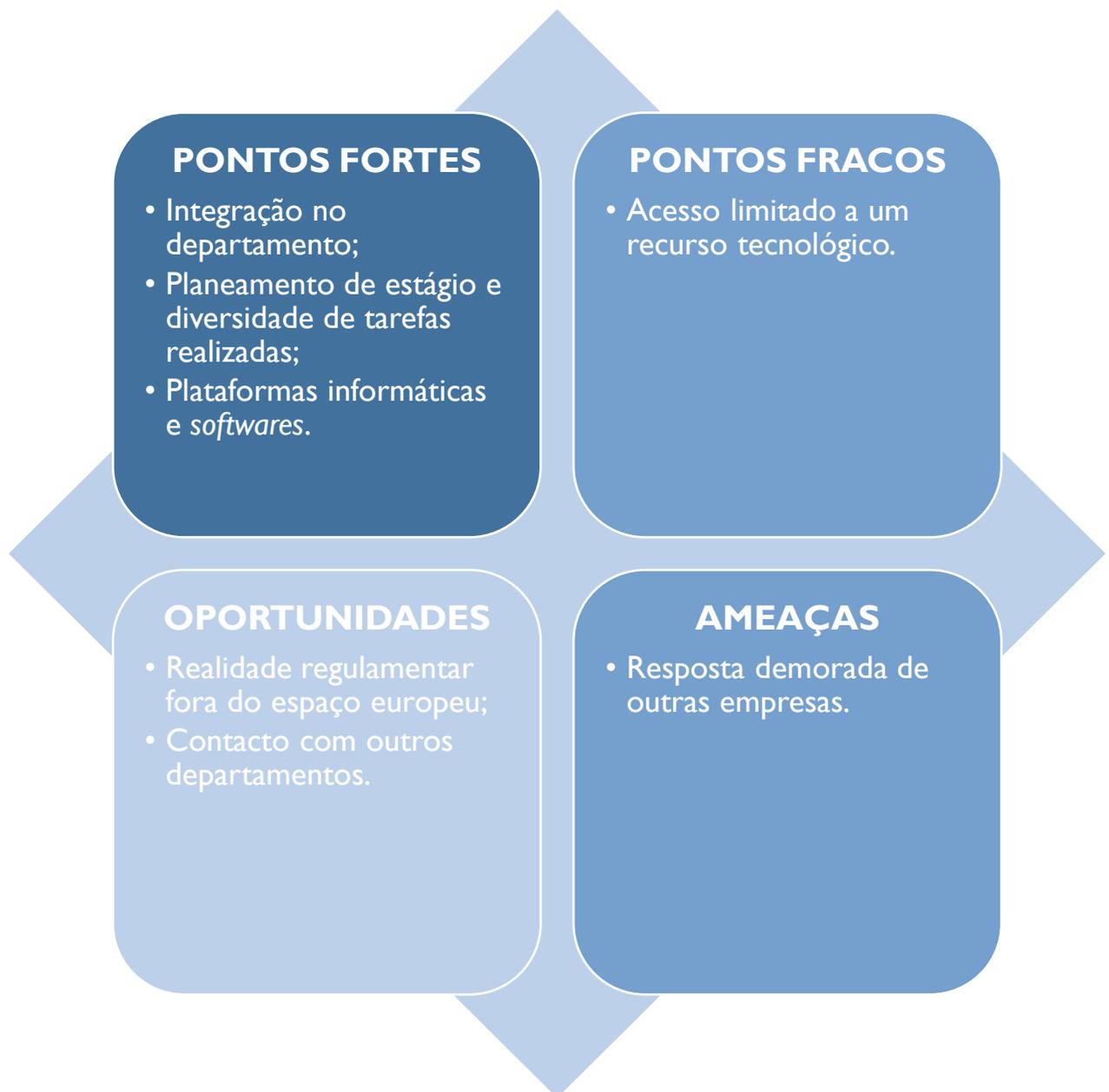
Atualmente, em termos de desenvolvimento de unidades fabris, o grupo é composto pela Atlantic Pharma, localizada na sede (Abrunheira, Sintra) e pela Atlas Pharm, localizada em Marrocos. Adicionalmente, o grupo é ainda composto pelo Laborqualitas, o campus de Investigação e Desenvolvimento, localizado em Torres Vedras e que se foca na investigação clínica e química, bem como no desenvolvimento farmacêutico a diversos níveis.

Por fim, conta ainda com parcerias com diversas universidades mundiais, nomeadamente a Universidade de Coimbra, com a qual tem vindo a desenvolver vários projetos, como o IMPUCT – dedicado à produção de implantes poliméricos com características adequadas para a libertação prolongada de fármacos; e o laboratório UpCells – com foco no desenvolvimento de um projeto inovador de combate contra o cancro.

Relativamente ao departamento de Registos, que está sob a direção da Dra. Élia Alves, é dividido principalmente em gestão pré-AIM e pós-AIM, sendo que estes estão ainda organizados por zonas do globo, ou seja, pelos países europeus, pelas Américas e Brasil e pela restante panóplia de países.

A informação anteriormente referida, relativa ao tópico “O GRUPO TECNIMEDE”, foi obtida com base no conhecimento geral que adquiri da empresa e na informação fornecida no *website* oficial da mesma, que se encontra nas referências bibliográficas deste capítulo [4].

III. Análise SWOT



Pontos Fortes

I. Integração no departamento

Logo no primeiro dia, após uma breve apresentação e visita a toda a empresa e a todos os setores que a constituem, fui apresentado a todo o departamento de Registos, bem como ao de patentes, *API sourcing* e *bussiness development*. Esta apresentação permitiu-me entender toda a organização do departamento de Assuntos regulamentares do grupo TECNIMEDE e perceber a sua imprescindível interligação e interdependência com os restantes departamentos mencionados.

Em seguida, fui colocado no gabinete de pré-AIM internacional, com a orientação da Dra. Ingride Paupério e da Dra. Rita Gonçalves, onde desenvolvi tarefas durante cerca de metade do estágio curricular. Posteriormente, passei para outro gabinete de pré-AIM internacional, mais concretamente o europeu, estando sob a orientação da Dra. Sara Gonçalves até ao final do estágio.

Sem dúvida alguma que considero toda a receção e resultante integração, por parte de toda a equipa dos Registos, em particular das profissionais que me orientaram, como um ponto forte essencial para que esta oportunidade de estágio tenha findado como sendo uma mais valia. Tive a oportunidade de ter tido uma formação constante e diversa, não estando limitado apenas a um determinado tipo de tarefas, para além de sempre me ter sido posta à disposição toda a ajuda que necessitasse e todo o esclarecimento de dúvidas.

2. Planeamento de estágio e diversidade de tarefas realizadas

No início do estágio, foi-me logo demonstrado qual o plano de atividades definido, que iria constituir a base do meu desempenho. Considero este aspeto como um ponto forte muito importante, uma vez que levou a que todo o trabalho desenvolvido tivesse uma ligação lógica e de exigência crescente, o que proporcionou uma melhor rentabilização de todas as funções desempenhadas. Toda esta contextualização foi fundamental para compreender o verdadeiro propósito das tarefas que me seriam posteriormente alocadas.

Aliado ao planeamento, saliento toda a diversidade de tarefas desenvolvidas ao longo dos três meses e a fomentação do sentido de responsabilidade que estas acarretavam, o que é uma valência fundamental e indispensável num futuro profissional de saúde.

Inicialmente, inserido na gestão pré-AIM internacional e após a demonstração de vários procedimentos operacionais padrão instaurados no departamento, comecei por desempenhar tarefas mais simples. Destas, saliento os pedidos de Certificado de um Medicamento (CPP) à Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), para efeitos de registo ou exportação em países fora da Comunidade Europeia. Seguidamente, fiquei responsável por verificar vários tipos de documentação, desde Certificados de Análise de lotes e processos de fabrico, a documentação técnica como folhetos informativos (FI), resumos de características do medicamento (RCM) e rotulagens, auferindo a sua conformidade com a legislação em vigor.

Já numa fase mais avançada, a nível de países fora do Espaço Económico Europeu como a Líbia ou Hong Kong, foi-me permitido reunir, editar e criar a documentação requisitada para vias de registo de diversos medicamentos. A nível europeu, a exigência das tarefas foi ainda maior, tendo desenvolvido todos os materiais pertencentes ao módulo I (Informação administrativa, regional e nacional) do *Common Technical Document* (CTD) de alguns medicamentos, desde a documentação mais técnica como RCMs, FIs, *Bridging Reports* (relatório que prova que o FI do nosso produto é similar ao que tomamos como de referência) e o preenchimento de *Application Forms*, à documentação mais administrativa como *cover letters* e declarações. Adicionalmente, nestes e noutros processos, pude também rever e analisar a conformidade da documentação de todos os módulos que constituem o CTD e, por fim, proceder à sua submissão na plataforma eCTD para posterior envio às autoridades regulamentares envolvidas.

Numa etapa final, desenvolvi e reuni a documentação necessária à submissão de alterações a AIMS, o que me proporcionou uma perspetiva de gestão pós-AIM. Foi-me permitido ainda, reunir todos os elementos necessários e consequente desenvolvimento da devida resposta, a um ofício do Estado Membro de Referência e dos Estados Membros Envolvidos, relativamente à submissão de um pedido de registo de um medicamento.

Esta variedade deu-me uma excelente introdução às tarefas que definem o quotidiano da área de Assuntos Regulamentares no panorama de uma indústria farmacêutica, levando-me a desenvolver a minha rápida interiorização e capacidade de adaptação a estas novas atividades, sem nunca descorar o rigor necessário. Tal apenas foi possível por estes novos desafios que me foram concedidos, levarem-me a sair da minha zona de conforto e, por conseguinte, fazerem-me sentir que o meu trabalho era realmente valorizado e que estava a contribuir para a empresa.

3. Plataformas informáticas e softwares

Devido às variadas tarefas que realizei, foi-me possível contactar com diversas plataformas informáticas, tanto de acesso ao público em geral, como de acesso restrito. Os sítios na internet de acesso ao público em geral, como o *Heads of Medicine (HMA)*, o *European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM)* e o *EudraLex*, bem como plataformas da *European Medicines Agency (EMA)*, como a *eSUBMISSION*, permitiram-me aprofundar conhecimentos já adquiridos e conhecer mais pormenorizadamente quais as informações disponibilizadas, quais as essenciais e onde as encontrar. Quanto às plataformas de acesso restrito, pude trabalhar com algumas do *INFARMED*, como a de Certificação de Medicamentos de Uso Humano (*SIOMS*), a de submissão eletrónica de alterações (*SMUH-ALTER*), a de confirmação da cadeia de fabrico e a de submissão eletrónica de pedidos de AIM (*SMUH-AIM*). Desta forma fui-me habituando a estas ferramentas que estão envolvidas no processo de registo e gestão do ciclo de vida de um produto, o que ser-me-á certamente útil para o futuro. Relativamente às plataformas da *HMA*, trabalhei com o *Common European Submission Portal (CESP)* que proporciona um método seguro de troca de informação entre a empresa e as autoridades regulamentares e, ainda, com uma plataforma mais logística e não do âmbito regulamentar, que foi a plataforma da *United Parcel Service (UPS)*, para envio de documentos para outros países.

A nível de acesso restrito ao público em geral, tive ainda a possibilidade de ser introduzido e a utilizar o *electronic Common Technical Document (eCTD)* - o *software* que permite a compilação dos documentos referentes às diversas partes que constituem o *CTD* e à subsequente submissão de pedidos e alterações de AIM. Ao utilizar este *software* consegui desmistificar a ideia que tinha das aulas das cadeiras regulamentares e perceber efetivamente como é que um *CTD* é construído de raiz. Esta aprendizagem considero de extrema importância, uma vez que o *CTD* é a base dos Assuntos Regulamentares e a sua submissão por via eletrónica para medicamentos de uso humano, concretamente via *eCTD*, passou a ser mandatária desde o início de 2019 [5].

De salientar que após me ter sido ensinado a usar todas as plataformas e *softwares* referidos, foi-me concedida a liberdade de os utilizar, o que despoletou a minha autonomia e sentido de responsabilidade.

Pontos Fracos

I. Acesso limitado a um recurso tecnológico

Em termos gerais, os documentos incluídos nas submissões eletrónicas devem estar em formato *Portable Document Format* (PDF) e os documentos em formato WORD, que possam ser pedidos por certas autoridades nacionais competentes, não devem ser incluídos na estrutura do eCTD [6]. Por conseguinte, fui alertado para a necessidade de, após a revisão por parte de alguma das minhas orientadoras, passar os documentos que analisava ou criava para formato PDF. Adicionalmente, surgia, por vezes, a necessidade de alterar ou organizar de modo diferente a informação contida nestes documentos em PDF, o que não era possível de realizar no computador onde trabalhava devido a este não possuir um programa que possibilitasse a realização desta tarefa.

Este pequeno aspeto apenas condicionou um pouco a rapidez com que apresentava os resultados do meu trabalho, tendo sido solucionado pela agilização da partilha do computador de uma das minhas orientadoras, sem prejuízo da realização das suas tarefas.

Oportunidades

I. Realidade regulamentar fora do espaço europeu

Apesar de já existir harmonização em diversos países, nomeadamente nos europeus, existe ainda muita diversidade/especificidade nos assuntos regulamentares nas várias zonas geográficas.

Durante este período de constante aprendizagem, tive a oportunidade de contactar com vários procedimentos de registo para países do Médio Oriente, países africanos e países asiáticos, com requisitos regulamentares diferentes dos europeus (como por exemplo a exigência de certas declarações, ou a obrigatoriedade de certificação/legalização de alguns documentos) e, por isso, distintos dos que estava minimamente familiarizado.

Esta oportunidade permitiu expandir os meus conhecimentos para outras realidades, dando-me uma visão da área regulamentar da indústria farmacêutica a nível mundial.

2. Contacto com outros departamentos

Com o desenvolvimento de *dossiers* para pedido de submissão ou alteração aos termos de AIM, advém a necessidade de contactar com outros departamentos, uma vez que existem documentos cuja criação é da sua responsabilidade.

A título de exemplo, tive a oportunidade de contactar com o Departamento da Garantia da Qualidade, de forma a que me pudessem enviar os certificados de análise dos excipientes requisitados, para que me fosse possível compor o módulo 3.2.P.4.4 (Justificação das especificações dos excipientes) de um determinado produto farmacêutico.

Esta atividade permitiu-me compreender a importância da interligação do departamento de Assuntos Regulamentares com os restantes departamentos que constituem a TECNIMEDE e que para o seu bom funcionamento e rapidez na demonstração de resultados, é imperativo a cooperação e dinamização entre todos os profissionais.

Ameaças

I. Respostas demoradas de outras empresas

Devido ao facto dos produtos do grupo TECNIMEDE chegarem ao mercado farmacêutico de inúmeros países em todo o mundo, leva à existência de uma cooperação com outras empresas, sejam elas locais, regionais ou multinacionais. Com a existência destas colaborações e devido à estipulação de prazos e datas limite para a submissão dos variados processos regulamentares, advém, na maioria dos casos, a dependência do envio de determinados documentos essenciais por parte das empresas colaboradoras.

Durante o meu período de estágio, foi frequente o contacto com vários processos em que existia uma cooperação com outras empresas e, nalguns casos pontuais, verificou-se o atraso no envio de documentação necessária. Apesar de, no fim, todos os processos terem sido positivamente concluídos, esta dependência de outrem pode comprometer a entrada de produtos no mercado ou a submissão de alterações a AIMs.

IV. Conclusão

Esta oportunidade de estágio curricular única e pioneira, de colaboração entre a FFUC e o grupo TECNIMEDE, foi o meu primeiro contacto com a indústria farmacêutica, nomeadamente, com o área dos Assuntos Regulamentares. Foi, sem dúvida, um período no qual sai da minha zona de conforto, revelando-se como sendo uma excelente experiência que me permitiu vivenciar o quotidiano de um profissional desta área num contexto empresarial, para além da transmissão de todos os conhecimentos, competências, vivências e valores transmitidos.

Gostaria de referir que também tive a oportunidade de conhecer pessoas com as quais aprendi bastante, o que me fez crescer não só a nível técnico, como também a nível pessoal e, por isso, acredito que me levarão a ser um melhor profissional.

Por fim, salientar que esta experiência levou-me a confirmar que o farmacêutico é realmente o profissional fundamental na indústria farmacêutica, uma vez que é dotado das capacidades e competências chave para atuar em qualquer etapa do ciclo de vida dos medicamentos e produtos de saúde.

V. Referências Bibliográficas

1. Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013 [Acedido a 26 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=celex%3A32013L0055>
2. Manogaran, G.; Thota, C.; Lopez, D.; Vijayakumar, V.; Abbas, K.M.; Sundarsekar, R. - Big Data Knowledge System in Healthcare. Internet of Things and Big Data Technologies for Next Generation Healthcare. 23. (2017) 133-157.
3. Bonthagarala, B.; Sri Harsha, Y.; Reddy, V.; Mary, D.; Nagarjunareddy, D.; V. Nagabhusanam, M. - Role of regulatory affairs in a pharmaceutical industry. International journal of pharmaceutical research and bio-science. 6 (2017) 170-177.
4. Grupo TECNIMEDE. [Acedido a 27 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.tecnimede.com/pt>
5. European Medicines Agency - European Medicines Regulatory Network eSubmission Roadmap, version 2.2, final version. June 2019. [Acedido a 29 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <http://esubmission.ema.europa.eu/tiges/docs/eSubmission%20Roadmap%20final%20adopted%20by%20HMA.pdf>
6. European Medicines Agency - Guidance for Industry on Providing Regulatory Information in Electronic Format: Harmonised Technical Guidance for eCTD Submissions in the EU, version 4.0, April 2016. [Acedido a 29 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <http://esubmission.ema.europa.eu/tiges/docs/eCTD%20Guidance%20v4%20-20160422-final.pdf>

CAPÍTULO III

Cancro da Próstata:

Da perspetiva geral aos agonistas GnRH

Professor Doutor João Nuno Sereno de Almeida Moreira



UNIVERSIDADE D
COIMBRA



Lista de Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no mercado

CO – Cintilografia óssea

CPa – Cancro da próstata

CPMRC – Cancro da próstata metastizado resistente à castração

EMA – *European Medicines Agency*

FDA – *Food and Drugs Administration*

FSH – Hormona folículoestimulante

GnRH – Hormona libertadora de gonadotropinas

HBP – Hiperplasia benigna da próstata

LH – Hormona luteinizante

PLGA – Co-polímero de ácido glicólico-ácido láctico

PIN – Neoplasia intrapenial prostática

PLA – Polímero de ácido poliláctico

PSA – Antigénio específico da próstata

RM – Ressonância Magnética

RMmp – Ressonância magnética multiparamétrica

TC – Tomografia computadorizada

TEP – Tomografia por emissão de positrões

TNM – Tumor, Nódulo, Metástase

TPA – Terapêutica de Privação Androgénica

TQ – Toque retal

US – Ultrassonografia

USTR – Ultrassonografia transretal

VA – Vigilância ativa

Resumo

O cancro da próstata é, sem dúvida, um dos cancros mais frequentes a nível global e, consequentemente, um dos mais preocupantes. Vários fatores de risco relacionados com esta doença têm vindo a ser descobertos e a sua fisiopatologia tem vindo a ser cada vez melhor elucidada. Outro aspeto que tem vindo a evoluir com o tempo, são as técnicas de rastreio e diagnóstico, cada vez melhor delineadas nas diretrizes mundiais. Quanto aos tratamentos, várias possibilidades estão disponíveis para as diferentes fases do cancro da próstata, desde a doença localizada à doença avançada.

A hormonoterapia é um dos tratamentos mais usados, nomeadamente os análogos da hormona libertadora de gonadotropinas, tanto no cancro localizado de alto risco, como no cancro localmente avançado e metastizado. Dentro deste grupo, os mais frequentes são a leuprorelina, a triptorrelina e a goserrelina. Várias formulações contendo estes agonistas foram criadas e diversos estudos e ensaios clínicos têm vindo a ser desenvolvidos, de forma a otimizar esta terapêutica. O principal foco desta dissertação é precisamente estes três análogos, sendo também dada uma perspetiva geral do cancro da próstata, passando pelos vários temas citados.

Palavras-chave: Cancro da próstata, Rastreio, Diagnóstico, Terapêutica, Análogos da hormona libertadora de gonadotropinas, Leuprorelina, Triptorrelina, Goserrelina.

Abstract

Globally, prostate cancer is undoubtedly one of the most frequent cancers and, therefore, one of the most worrying. Several risk factors related to this disease have been discovered and its pathophysiology has been increasingly elucidated. Another aspect that has evolved is the screening and diagnostic techniques, which have been progressively outlined in worldwide guidelines. As for treatments, several possibilities are available for the different stages of prostate cancer, from the localized disease to the advanced one.

Hormone therapy is one of the most commonly used treatments, especially the gonadotropin-releasing hormone agonists, in both high-risk localized, locally advanced and metastatic cancer. Within this therapeutic group, the most frequent are leuprorelin, triptorelin and goserelin. Several preparations containing these agonists have been created and several studies and clinical trials have been developed to optimize them. The main focus of this dissertation is precisely these three analogs and it is also given an overview of prostate cancer, going through the themes cited above.

Keywords: Prostate cancer, Screening, Diagnostic, Therapeutics, Gonadotropin-releasing hormone analogs, Leuprorelin, Triptorelin, Goserelin.

I. Introdução

Atualmente, o cancro é uma das maiores preocupações da população mundial, nomeadamente a nível dos países industrializados. Para os homens, o cancro mais preocupante e com maior incidência, sem considerar o cancro da pele não-melanoma, é o cancro da próstata [1].

Tornou-se, portanto, imperativo e prioritário a procura de soluções para esta problemática. Desde a investigação das possíveis causas da doença, ao entendimento de como é que esta se desenvolve. E desde a descoberta de formas de detetá-la precocemente e diagnosticá-la, à criação de tratamentos específicos tanto para uma fase inicial, como para uma fase intermédia e avançada.

Tendo em conta esta contextualização e a existência de inúmeros estudos acerca dos temas referidos, esta monografia tem como objetivo apresentar uma visão geral do cancro da próstata, focando-se essencialmente em três fármacos utilizados na estratégia de terapêutica hormonal.

Inicialmente, será feita uma contextualização do cancro da próstata, passando pela sua prevalência a nível mundial, por fatores de risco associados e pelo desenvolvimento da doença no organismo. Em seguida, serão apresentados recentes métodos de rastreio, diagnóstico e prognóstico, bem como tratamentos existentes no geral. Por fim, será explanado a terapêutica hormonal, com foco em três agonistas do recetor da hormona libertadora de gonadotropinas.

II. Epidemiologia

Não é indiferente a ninguém que o cancro é uma das maiores causas de morte em todo o mundo. Segundo os dados da GLOBOCAN relativos ao ano de 2018, na Europa, houve cerca de 4 229 662 novos casos de cancro, sendo que, nos homens, o cancro da próstata (CPa) foi o mais frequente de todos [1]. Já do outro lado do mundo, nos Estados Unidos, é estimado que existam mais de 3,6 milhões de homens diagnosticados com CPa e, em 2019, estima-se que irão ser diagnosticados cerca de 174 650 novos casos [2]. Adicionalmente, para o mesmo ano de 2019, é esperada uma estimativa de 31 620 mortes devido a CPa [3]. Sob a forma de consequência destes dados, a seguir ao cancro nos pulmões, o CPa é a segunda maior causa de morte, nomeadamente nos homens americanos [3,4].

III. Fatores de risco

As causas que estão na base do CPa são um tema que permanece alvo de inúmeros estudos, mas que continua como sendo uma incógnita, comparado com outros tipos de cancro comuns. No entanto, os fatores de risco bem estabelecidos para o CPa englobam a etnicidade, a idade e o histórico familiar [4,5,6]. Relativamente à etnicidade, os homens Afro-Americanos, comparados com os homens de raça branca, têm uma maior probabilidade não só de virem a ser diagnosticados com CPa, como este puder ser de maior gravidade [4,5]. Adicionalmente, o CPa é pouco comum em homens com menos de 45 anos de idade, tornando-se mais frequente, mas com um aparecimento menos agressivo com o avançar da idade [4,7]. Em termos do histórico familiar, comparativamente à população em geral, o risco é duas vezes maior em homens que tenham um parente de primeiro grau (pai ou irmão) com CPa, sendo ainda mais preocupante quando esse parente é irmão [4,6,8].

Existem ainda outros fatores de risco associados ao CPa entre os quais estão incluídos os fatores genéticos (como a mutação dos genes BRCA1 e BRCA2), a dieta (em que o consumo de carnes vermelhas e gorduras estão associadas a um maior risco), infeções (principalmente as sexualmente transmissíveis, como a gonorreia ou a sífilis), a inflamação da próstata (prostatite) e a exposição ambiental a certos químicos (como pesticidas, ou o Agente Laranja utilizado na segunda guerra mundial) [9-12].

IV. Fisiopatologia e sintomas associados

A próstata é uma glândula exócrina tubuloalveolar que se situa na base da bexiga, envolvendo a uretra e fazendo parte do sistema reprodutor masculino (Fig. 1). É composta por fibras musculares lisas, responsáveis pela sua contração durante a ejaculação e por tecido

glandular, responsável pela produção de cerca de 20% do líquido que constitui o sêmen [13,14].

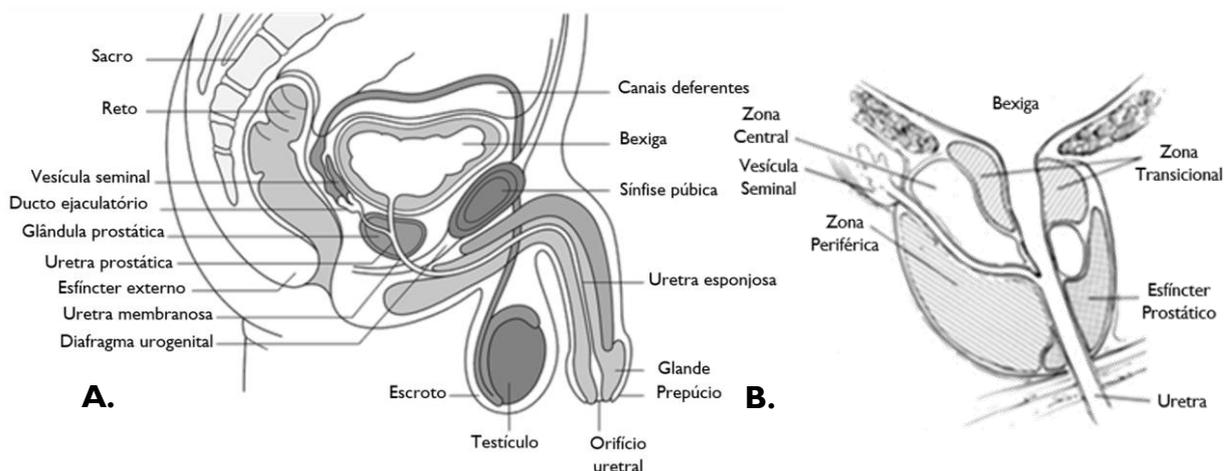


Figura 1 - Anatomia do sistema genitourinário masculino (A) e corte sagital da próstata de um adulto (B). Adaptado de [13,14].

Relativamente ao tecido glandular, para que possua um crescimento e desenvolvimento normais, está dependente de androgénios – hormonas que promovem o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários masculinos e que incluem a testosterona (produzida nos testículos), a desidroepiandrosterona (produzida nas glândulas suprarrenais) e a dihidrotestosterona (resulta da conversão da testosterona pela enzima 5 alfa redutase, na próstata) [14,15].

O CPa é classificado como um adenocarcinoma, dado que se desenvolve inicialmente a partir das células epiteliais do tecido glandular prostático [15]. Apresenta padrões tipicamente glandulares quando observados ao microscópio e ocorre com maior frequência na zona periférica da próstata [15]. Relativamente à fisiopatologia do CPa, numa fase inicial, pequenos aglomerados de células cancerígenas permanecem confinados entre células normais do tecido glandular, originando uma condição conhecida como neoplasia intraepitelial prostática (PIN) – esta condição, apesar de não ser um precursor, está intimamente associada ao CPa [15]. Posteriormente, as células cancerígenas crescem e começam a multiplicar-se, dispersando-se para o tecido prostático imediatamente adjacente, dando origem a um nódulo tumoral. Com o passar do tempo, este tumor pode permanecer localizado na próstata durante décadas ou crescer para fora desta e até invadir os órgãos mais próximos, como as vesículas seminais [15,16]. Por fim, numa fase mais avançada, as células tumorais podem ainda desenvolver um processo invasivo denominado de metástase, em que estas células adquirem a capacidade de passar para a corrente sanguínea e sistema linfático, podendo disseminar-se

para outras partes do corpo, sendo os ossos o local mais frequente devido à conexão entre as veias vertebrais e o plexo venoso prostático [15].

Em relação à sintomatologia associada ao CPa, a fase inicial é normalmente assintomática, mas pode estar associada a sintomas do trato urinário inferior [16]. Contudo, estes sintomas, como o baixo fluxo urinário, a noctúria, a disfunção erétil e a hematuria estão também frequentemente relacionados com a hiperplasia benigna da próstata (HBP) e a prostatite, criando um enorme desafio na distinção diagnóstica [17,18]. Já na doença metastizada, os sintomas podem surgir como severa dor óssea e/ ou fraturas patológicas, bem como resultar na compressão da espinal medula, podendo levar a paralisias, dores ou a incontínências urinárias e/ou fecais [19].

V. Rastreio e Diagnóstico

I. Teste do antigénio específico da próstata e Toque retal

Apesar dos valores globais extremamente alarmantes supracitados, relativos à epidemiologia do CPa, importa ressaltar que uma das principais causas dos elevados picos de incidência se deve, em grande parte, ao aparecimento de uma forma de rastreio. Forma essa baseada no doseamento do antigénio específico da próstata (PSA), um elemento que ajuda na liquefação do sémen e cuja elevação está claramente associada a um elevado risco de CPa [20,21]. Este teste foi uma medida preponderante para a deteção precoce da doença, principalmente em indivíduos que não apresentavam qualquer sintoma ou indicativo da patologia e, subsequentemente, em combinação com formas terapêuticas adequadas, apresentava a capacidade de evitar a sua progressão e até mesmo a formação de metástases [22]. Ou seja, não só possibilitava um aumento das hipóteses de sucesso do tratamento, como proporcionava uma melhoria na qualidade de vida futura dos portadores da doença. Contudo, tem vindo a verificar-se um declínio progressivo das taxas de mortalidade derivada do CPa, muito possivelmente devido a uma redução na quantidade de rastreios por PSA [23,24]. Esta diminuição é potenciada pela fastigiosa problemática da quantidade de diagnósticos exagerados (cancros que nunca iriam ter uma relevância clínica, nem seriam causa de morte caso não fossem detetados), levando a inúmeras biópsias desnecessárias, à deteção de cancros inofensivos e, consequentemente, a tratamentos escusados [23,24].

As recomendações relativas ao rastreio pelo teste PSA permanecem controversas em grande parte devido ao balanço entre os benefícios e os riscos e ao facto de este não ser específico do cancro, mas sim do órgão [21,25]. Assim, apresenta também uma elevação dos valores em casos de HBP, prostatite, infeções e outras condições relacionadas com a próstata

[21,25]. Em adição, ainda não foi estabelecido quando o melhor momento para iniciar o teste, qual a frequência com que deve ser realizado, nem qual o um valor limite bem definido que facilite a deteção precoce, com elevada especificidade e sensibilidade [26]. No entanto, o recurso ao teste do PSA continua a ser globalmente usado, demonstrando-se como sendo um indicador, de baixo custo, do elevado risco de CPa que pode despoletar o uso de métodos de rastreio e diagnóstico mais eficazes, sem que se parta logo para a biópsia [27].

Outro exame frequentemente usado que leva à suspeita de CPa e, geralmente, em associação com o teste PSA, é o toque retal (TR) [21]. Através deste teste é possível detetar anomalias, assimetrias e nódulos rijos que sugiram uma suspeita de CPa, apesar de não dever ser usado como uma forma de rastreio primário, uma vez que os seus resultados não são conclusivos por si só e, assim, minimiza-se futuros testes de diagnóstico e tratamentos desnecessários [28,29]. Por outro lado, o TR continua a ser uma ferramenta eficaz e de baixo custo na gestão do CPa e, conseqüentemente, deve ser realizado rotineiramente pelos profissionais que tratam desta doença [30].

2. Imagiologia

Os principais métodos de imagem usados para a deteção inicial e diagnóstico de CPa são a ressonância magnética multiparamétrica (RMmp) e a ultrassonografia transretal (USTR) [31,32]. Enquanto método de diagnóstico isolado a USTR não é fidedigna, contudo é usada para direcionar as agulhas durante as biópsias (nas quais são retiradas 12 amostras da próstata), permanecendo como a ferramenta de referência para ajudar na confirmação do diagnóstico e da fase em que o cancro se encontra [21,31,32]. No entanto, esta abordagem está associada à não deteção de cancros clinicamente significativos e à deteção excessiva de cancros clinicamente insignificantes (Fig. II) [33].

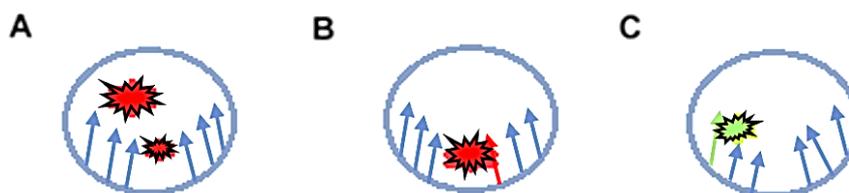


Figura II - Representação de erros da biópsia guiada por USTR. (A) Não deteção de duas anomalias na zona anterior e posterior da próstata. (B) Subavaliação de um cancro agressivo representado a vermelho. (C) Deteção de um cancro inofensivo representado a verde.

Adaptado de [21].

Relativamente à RMmp, apresenta uma melhor capacidade de resolução de imagem que a USTR, oferecendo informação não só a nível da anatomia do tecido, mas também a nível das suas características, como por exemplo o volume e o tipo de células [33]. Além de também

localizar, permite verificar se há extensão extracapsular (invasão dos tecidos circundantes à cápsula prostática), avaliar a proliferação do tumor para as vesículas seminais e determinar o aumento dos nódulos linfáticos regionais, que podem fornecer um diagnóstico precoce de doença metastizada [34,35]. Adicionalmente, a RMmp pode ser usada como uma estratégia de rastreio, em que caso os resultados sejam negativos a biópsia é evitada e usada para direcionar a biópsia para as áreas anormais na próstata, caso os resultados sejam positivos [33,36]. Esta medida possibilitou um menor número de homens submetidos a biópsias, uma maior deteção de cancro clinicamente significativos, uma diminuição na deteção de cancro clinicamente insignificantes e a redução no número de fragmentos necessários retirar durante as biópsias, comparativamente à USTR [37].

Para além da importância da deteção do cancro, é importante a sua precisa caracterização biológica e, por isso, os métodos de imagiologia já referenciados têm vindo a ser melhorados para minimizar ao máximo possíveis falhas e limitações. Deste modo, os métodos mais recentemente utilizados, incluem a biópsia diretamente guiada por Ressonância Magnética (isto é, dentro do pórtico do aparelho de RM), a biópsia cognitiva por USTR (sem recurso a tecnologia de orientação) e a biópsia transretal de fusão Ressonância Magnética-Ultrassonografia [31,32]. O primeiro método envolve a obtenção de amostras de tecido com orientação direta de imagens por RM, enquanto a pessoa está no pórtico do aparelho, permitindo que se visualize diretamente o alvo e a agulha/sonda [31,32,38]. O segundo envolve, essencialmente, a revisão em detalhe da localização da anomalia alvo identificada por imagens de RMmp, por parte do operador que posteriormente realizará a biópsia guiada por USTR com base nessa análise (mesmo sem observar a anomalia diretamente durante o procedimento) [31,32,35]. O último consiste no registo combinado de imagens por RM ao mesmo tempo que decorre a biópsia orientada por USTR [31,32,39]. Ou seja, é possível rastrear a sonda (do USTR) em tempo real, fora do pórtico do aparelho de RM, o que permite uma maior acuidade diagnóstica, mais facilitada e realizada em menor tempo, comparando com os restantes métodos [31,32,39]. Apesar destas evoluções promissoras, ainda existem várias limitações por ultrapassar, realçando o facto de que como todos os procedimentos requerem uma vertente humana, o grau de variabilidade do operador permanecerá inevitável [31].

3. Biópsia

A realização de uma biópsia, atualmente auxiliada por técnicas de imagem, como referido anteriormente, é fulcral como forma de diagnóstico. Aliás, um diagnóstico definitivo de CPa depende precisamente da verificação histopatológica do adenocarcinoma através de

uma biópsia e a necessidade da sua realização depende dos resultados do teste PSA, do TR, da imagiologia e dos fatores de risco e sintomas associados que a pessoa apresente [40-42].

4. Avaliação histológica

Após obtenção das amostras através da biópsia, procede a sua avaliação microscópica e subsequente categorização consoante o seu grau histológico (*Gleason grade*). O sistema de classificação *Gleason* é baseado no arranjo microscópico, arquitetura ou padrão das glândulas prostáticas, no qual é emitido um grau primário para o padrão histologicamente predominante e um grau secundário para o padrão seguinte mais comum [43,44]. Cada padrão recebe uma classificação de 1 a 5: 1 representa um padrão glandular microscópico quase normal, ou seja, o tecido é o mais diferenciado e o cancro é o menos agressivo; e o 5 representa a não existência de um padrão glandular, com a presença de células cancerígenas, sendo o tecido o menos diferenciado e o cancro o mais agressivo (Fig. III) [44,45].

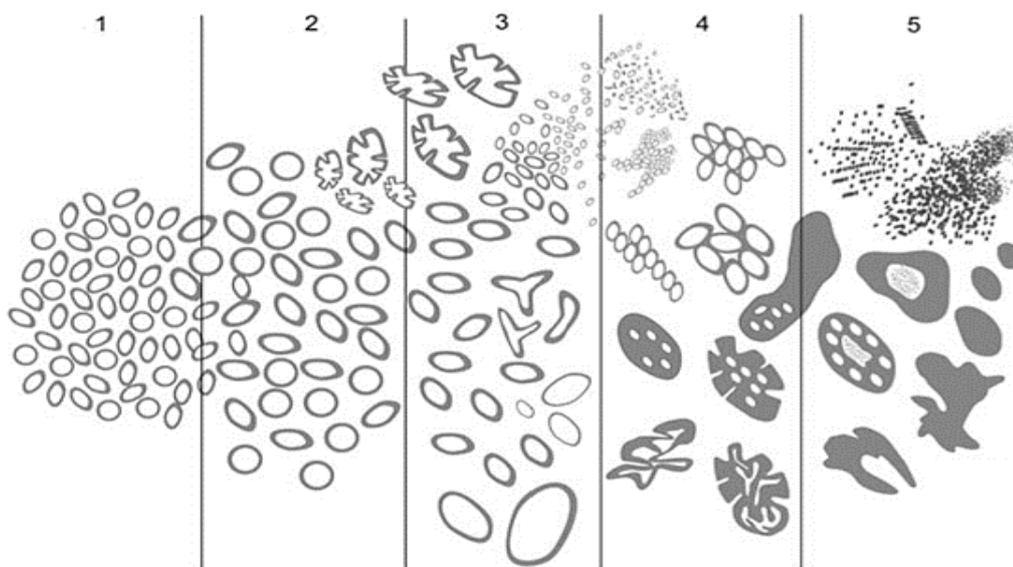


Figura III - Representação do sistema de classificação *Gleason grade*, modificado para a “Classificação de tumores do sistema urinário e órgãos genitais masculinos” da Organização Mundial de Saúde de 2016. Adaptado de [45].

Em seguida, é feita a soma dos dois padrões mais dominantes, de forma a estratificar os doentes relativamente a prognósticos e futuros tratamentos. Geralmente, os que obtêm uma soma de 6 ou menos, recebem um tratamento moderado e os de 7 ou mais, recebem um tratamento mais agressivo [44,45].

Apesar das suas vantagens e do facto de ser o sistema de classificação mais usado, apresenta não só variabilidade, uma vez que a avaliação depende de cada observador, como também fica aquém no nível de detalhe, já que fornece o mesmo prognóstico tanto para o resultado 4+3, como para o resultado 3+4 (apesar destes apresentarem diferenças, com um pior prognóstico

para o segundo) [44,46]. Derivado a estas falhas, em 2014, na conferência sobre a “Classificação de Gleason e o Carcinoma Prostático” da Sociedade Internacional de Patologia Urológica, foi adotado um novo sistema de classificação Gleason, em que a estratificação dos padrões se tornou mais precisa, melhorando assim a distinção entre os resultados [47,48]. Este passou a ser dividido em Grupo 1 (resultados entre 2 e 6), Grupo 2 (resultado 3+4=7), Grupo 3 (resultado 4+3=7), Grupo 4 (resultado 8) e Grupo 5 (resultado entre 9 e 10), em que na prática clínica, o Grupo 1 era considerado de baixo risco, os Grupos 2 e 3 de médio risco e os Grupos 4 e 5 de alto risco [45,47]. A grande desvantagem que permanece com este novo sistema, é o facto de não conseguir distinguir quando as células parecem ter uma aparência bastante anormal, semelhante à maioria das células cancerígenas, mas não representam nenhum tecido que reporte ao adenocarcinoma – como por exemplo, o PIN ou a proliferação de glândulas pequenas, atípicas e suspeitas (ASAP) [47,48]. Para além de fornecer uma estratificação mais detalhada, este sistema simplifica o número de categorias, abrangendo mais combinações de diferentes padrões possíveis de encontrar e apresentando um maior potencial para reduzir o número de tratamentos desnecessários [47]. Atualmente, este é o sistema utilizado pelos clínicos, estando incorporado na edição da classificação dos tumores da próstata, da Organização Mundial da Saúde, publicada em 2016 [49].

5. Classificação

Um dos aspetos mais importantes da avaliação do CPa é a determinação da fase em que se encontra. Isto porque permite categorizar a severidade da doença, prever um prognóstico, recomendar um tratamento futuro e facilitar a troca de informação entre os profissionais de saúde e o doente [50]. O sistema mais utilizado para este fim, em conjunto com a classificação Gleason e o teste PSA, é o de classificação TNM – Tumor (relativo à extensão do tumor), Nódulo (relativo à invasão dos nódulos linfáticos), Metástase (relativo à presença ou ausência de metástases) [50,51]. Em anexo (I) encontra-se uma tabela detalhada dos critérios da classificação TNM.

6. Metastização do cancro

Como já visto nas secções anteriores, existe a possibilidade da propagação do tumor pelo organismo. Através de tomografia computadorizada (TC), cintilografia óssea (CO), RM e tomografia por emissão de positrões (TEP), é possível avaliar a presença de metástases, bem como avaliar a sua resposta aos tratamentos [40,42,52]. A TC pode avaliar diretamente as metástases, a sua extensão e quantificar a resposta ao tratamento; a CO é o principal método de avaliação da evolução da doença para os ossos; e quanto à TEP, tem a capacidade de avaliar os processos metabólicos com elevada sensibilidade, existindo em associação com outros

métodos ou biomarcadores [52]. A associação da TEP com o antigénio da membrana específico da próstata (PSMA-TEP) é a mais específica e sensível, mesmo para níveis de PSA baixos [52].

7. Novos biomarcadores

Devido às limitações das ferramentas de rastreio, diagnóstico e prognóstico anteriormente referidos, a descoberta de novos biomarcadores tem vindo a ser desenvolvida. É desejado que estes sejam mais sensíveis e específicos, que consigam distinguir entre condições prostáticas benignas, cancros agressivos e cancros inofensivos, que ajudem a tomar decisões quanto aos respetivos tratamentos e que prevejam as respostas aos mesmos [53,54]. Os mais recentes focam-se em ensaios com isoformas do PSA (PHI e 4k score), em genes associados ao CPa na urina (PCA3 e TMPRSS2-ERG), em genes associados ao CPa nos tecidos (OncotypeDX, Prolaris, Decipher GC e ProMark), em biomarcadores associados aos glicanos (S2,3PSA, GCNT1, N-glycans), em células cancerígenas circulantes e em exossomas [53-55]. A visão geral destes novos biomarcadores encontra-se resumida na figura IV.

	1ª biópsia	Repetição da biópsia	Agressividade do cancro/ Prognóstico
Soro Plasma Sangue	PSA PHI 4K score S2,3PSA	PSA PHI 4K score	PSA N-Glycan CTCs
Urina	PCA3	PCA3 TMPRSS2-ERG Mi-prostate score	Mi-prostate score GCNT1
Tecido	N/A	N/A	OncotypeDX ProMark Prolaris Decipher GC GCNT1

Figura IV - Representação geral dos potenciais novos biomarcadores.

PHI - Prostate Health Index; S2,3PSA - α 2,3-linked sialylation on free PSA; CTCs - células tumorais circulantes; PCA3 - gene Prostate Cancer Antigen; TMPRSS2-ERG - gene de fusão protease transmembranar, serina 2; GCNT1 – core 2 β -1,6-N-acetylglucosaminyltransferase-1; N/A - não aplicável. Adaptado de [53].

O aparecimento destes novos biomarcadores do CPa tem demonstrado resultados promissores, existindo estudos clínicos que indicam que a combinação de alguns destes levam a melhores diagnósticos e prognósticos da doença [55].

VI. Tratamento

Após a deteção precoce num determinado indivíduo e, conseqüente diagnóstico e prognóstico de CPa, a próxima etapa baseia-se em determinar se é necessário algum tratamento e, se sim, qual o melhor. Novas descobertas têm vindo a ser feitas e vários estudos têm vindo a ser realizados, dando, portanto, origem a novas orientações, reproduzidas em *guidelines* mundiais. Como muitos dos CPa apresentam uma progressão lenta e são de baixo a médio risco, é recomendada a Vigilância Ativa (VA) nestes casos, ao invés de tratamentos ativos (como a radioterapia ou a cirurgia) [40-42,56]. Esta medida foca-se na prevenção de tratamentos desnecessários e na monitorização rigorosa ao longo do tempo, podendo levar, posteriormente, a tratamentos ativos se o cancro progredir, se for reclassificado (quando é efetivamente detetado depois de um anterior resultado negativo) ou se a pessoa portadora da doença o decidir [57,58]. A VA, de um modo geral, envolve a realização do teste PSA a cada 6 meses e do TR a cada 12 meses, sendo que novas biópsias, RMmp ou testes genómicos (ex: OncotypeDX) também podem ser usados na monitorização [59].

Relativamente ao espectro que envolve CPa de risco mais elevado, os tratamentos usados são mais agressivos, onde estão inseridos os tratamentos locais que incluem radioterapias (braquiterapias e radioterapias externas) e cirurgias (prostatectomias radicais e linfadenectomias), tendo surgido, atualmente, novos métodos ainda não tão usados como a crioterapia e a ultrassonografia focal de alta intensidade [40-42,56]. São poucos os estudos e ensaios clínicos que comparam os tratamentos locais entre si, mas existem os que fazem a comparação entre estes e a VA, demonstrando que são apresentados bons resultados no que diz respeito à mortalidade, mas sem diferenças significativas entre ambos [60-64]. Como exemplo destes estudos temos o PIVOT – *The Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial*, o ProtecT – *The Prostate Testing for Cancer and Treatment* e o *The Scandinavian Prostate Cancer Group 4 trial* [60-64]. Outros estudos que foram realizados, importantes para que seja tomada a melhor decisão clínica, forneceram informação acerca dos efeitos adversos destes tratamentos mais radicais, demonstrando que podem levar a diminuições a longo prazo da função sexual e do controlo urinário [65,66].

Em situações em que é feito o tratamento localizado, mas que ocorre recidiva do cancro (definida pelo aumento de PSA), ou em casos em que a doença é clinicamente mais significativa, a terapêutica hormonal/ Terapêutica de Privação Androgénica (TPA) é, geralmente, usada em combinação com a radioterapia [40-42,56]. Apesar das vantagens apresentadas por esta terapêutica, é de realçar que o tratamento isolado com TPA não deve ser recomendado na doença localizada ou localmente avançada, tal como demonstrado através

de dois ensaios clínicos, o *The National Cancer Institute of Canada-PR3 trial* e o *The Scandinavian Prostate Cancer Group 7 trial* [67,68].

Já num cenário em que se identifica a presença de metástases, o plano de tratamento inicial inclui a TPA de forma a obter a castração (cirúrgica ou química), muitas vezes acompanhada por quimioterapia [40-42,56]. O docetaxel é um dos agentes mais usados na quimioterapia, existindo dois grandes ensaios clínicos – o *Hormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer (CHAARTED)* e o *Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE)*, que efetivamente demonstram que a sua combinação com a TPA, leva à diminuição da progressão da doença e, doravante, ao aumento da média de sobrevivência dos indivíduos [69,70].

Em muitas situações, deixa de haver resposta à TPA, passando a existir um cancro da próstata metastizado resistente à castração (CPMRC), onde se recorre novamente ao uso do docetaxel [40-42,56,71]. Nestes casos, também é recorrente o recurso a outros agentes, como a abiraterona (inibidor da CYP17A1) e a enzalutamida (antagonista do recetor da hormona libertadora de gonadotropinas de segunda geração) que também demonstraram aumentar os níveis de sobrevivência no CPMRC, até mesmo sem o uso prévio de hormonoterapia, no caso da abiraterona [72-76]. Outras alternativas utilizadas e cujos resultados estão demonstrados, são o cabazitaxel (aprovado em 2010 para pessoas que tinham realizado tratamento prévio com docetaxel, demonstrando ser eficaz nos casos de resistência a este), o Sipuleucel-T (vacina baseada em células dendríticas que demonstra levar ao aumento de 4,1 meses em termos de sobrevivência média, comparado com um placebo) e o Rádio-223 (radioisótopo direcionado aos ossos que demonstrou aumentar a sobrevivência no geral, adiar o aparecimento de eventos relacionados com a estrutura óssea e melhorar a qualidade de vida dos doentes) [77-79]. Na figura V encontra-se um esquema de atuação terapêutica ao longo da progressão da doença e na tabela I encontra-se, em resumo, os tratamentos contemplados em *guidelines* para os vários tipos de CPa.

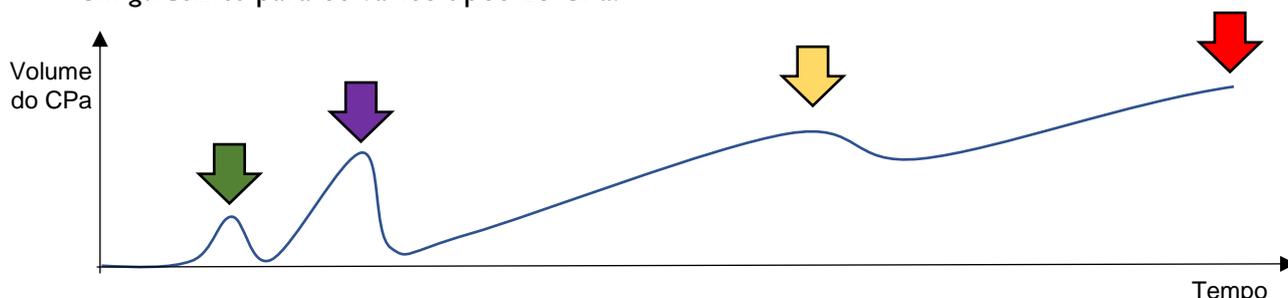


Figura V - Gráfico do volume do CPa em função do tempo. A formação de metástases e a resistência à castração, tendem a aumentar com o tempo. A seta verde representa a introdução de tratamentos locais, a seta roxa a introdução da TPA, a seta amarela a introdução da quimioterapia e a seta vermelha a morte do indivíduo. Adaptado de [80].

Tabela I - Estratégias terapêuticas para cada etapa do CPa. Adaptado de [42].

<i>Doença localizada</i>		<i>Doença avançada/ metastizada</i>		
Baixo risco	Vigilância ativa	Sem terapêutica hormonal prévia	Terapêutica hormonal	
	Braquiterapia			
	Prostatectomia radical			
	Radioterapia radical			
Médio risco	Vigilância ativa	CPa resistente à castração (1ª linha)	Abiraterona (inibidor da CYP17A1)	
	Braquiterapia		Docetaxel (quimioterapia)	
	Prostatectomia radical		Enzalutamida (antagonista do recetor da hormona libertadora de gonadotrofinas)	
	Radioterapia radical com ou sem terapêutica hormonal neoadjuvante		Rádio-223 (radionuclídeo)	
Alto risco	Terapêutica hormonal neoadjuvante + radioterapia radical + terapêutica hormonal adjuvante		Sipuleucel-T (imunoterapia)	
	Prostatectomia radical + linfadenectomia pélvica		2º linha (pós – docetaxel)	Abiraterona
				Cabazitaxel (quimioterapia)
	Enzalutamida			
Doença localmente avançada				Rádio-223
	Terapêutica hormonal neoadjuvante + radioterapia radical + terapêutica hormonal adjuvante			
	Prostatectomia radical + linfadenectomia pélvica			

VII. Terapêutica de Privação Androgénica

Como já verificado no tópico da fisiopatologia, o CPa é uma doença hormonodependente. Consequentemente, a descoberta do recetor dos androgénios tornou-se um marco de extrema importância para o desenvolvimento de terapêuticas, de forma a que fosse possível reduzir os níveis de androgénios circulantes (sendo a testosterona o principal) e, por conseguinte, a progressão do cancro [81]. Esta base deu origem à TPA, usada, como já referido, em casos de CPa localizado de risco mais elevado, CPa localmente avançado e como abordagem padrão na doença metastizada, tendo como objetivo diminuir a carga tumoral e mitigar os sintomas associados [40-42,56]. Esta terapêutica surge segundo duas estratégias: uma que consiste na castração cirúrgica pela realização de orquidectomias bilaterais (remoção dos testículos), que apesar de ser eficaz e apresentar baixos custos, é um processo irreversível e que pode levar a traumas psicológicos; e outra, a mais frequente, que consiste na castração química através de fármacos análogos ou antagonistas da hormona libertadora das gonadotropinas (GnRH ou LHRH), antiandrogénios ou estrogénios [81-83].

Pelo facto de ser muito melhor aceite que a castração cirúrgica, principalmente por ser reversível e por apresentar equivalentes níveis de sobrevivência após o tratamento, a terapêutica com análogos GnRH é o tipo de TPA preferida pela maioria dos doentes e a mais usada mundialmente [83].

Quanto aos efeitos adversos comuns à TPA, estão incluídos a disfunção sexual, mudanças na composição corporal (como anemias e *hot flashes* – sensação de calor acompanhada de suores), distúrbios de humor e osteoporose [84]. Tendo estas complicações em conta e de maneira a tentar apazigua-las, foi considerada uma estratégia de administração intermitente que consiste num período constante com TPA, seguido de uma interrupção até nova progressão da doença [85]. Contudo, através de um estudo realizado com 1535 doentes, concluiu-se que esta abordagem apresenta menores níveis de sobrevivência quando comparada com a administração contínua [86]. Não obstante, é de considerar que se se procura uma estratégia que proporcione uma melhor qualidade de vida (a curto prazo) e menores custos associados, a administração intermitente é uma opção promissora [85].

VIII. Análogos da GnRH/ LHRH

No organismo do ser humano, a GnRH é um decapeptídeo produzido pelo hipotálamo que se liga aos seus recetores na glândula pituitária/ hipófise anterior, levando à libertação da hormona luteinizante (LH) e da hormona folículoestimulante (FSH) [83,87]. Posteriormente, a LH liga-se aos seus recetores nas células de *Leyding* presentes nos testículos, induzindo a produção de testosterona [83,87]. Desta maneira, a administração de análogos da GnRH leva ao aumento da libertação de LH e FSH pela sua ligação aos recetores na hipófise anterior, originando o fenómeno de *flare-up* que consiste no aumento acentuado da libertação de testosterona, podendo levar, em alguns casos, a dores relacionadas com a compressão da espinal medula ou debilitações urinárias causadas pela expansão do tumor [82,87]. Nestas situações, é aconselhada a coadministração de antiandrogénios, que bloqueiam os recetores da testosterona, evitando as consequências clínicas indesejáveis deste fenómeno [40,87]. Além do mais, esta coadministração também pode ser usada para alcançar o bloqueio androgénico completo em casos de CPa metastizado [87]. Voltando aos análogos da GnRH, a sua administração contínua leva a uma constante estimulação e consequente dessensibilização dos recetores GnRH (geralmente após 2 a 3 semanas), que faz com que estes deixem de responder, fazendo com que nem a LH e a FSH sejam produzidas, nem a testosterona – proporcionando a obtenção dos níveis de castração (<20 ng/dl) [40,82,83,87].

IX. Triptorrelina, Goserrelina e Leuprorrelina

Os análogos da GnRH mais amplamente usados na prática clínica são a goserrelina, a triptorrelina e a leuprorrelina [83,88]. A distinção entre eles é feita por apresentarem diferenças na sequência dos aminoácidos, especificamente nas posições 6 (com a introdução de D-aminoácidos) e 10, fazendo com que tenham maior resistência a clivagens proteolíticas e mais afinidade para os respetivos recetores que a GnRH endógena (50 vezes mais afinidade para a goserrelina e a leuprorrelina e 100 vezes para a triptorrelina) (Fig. VI) [88,89].

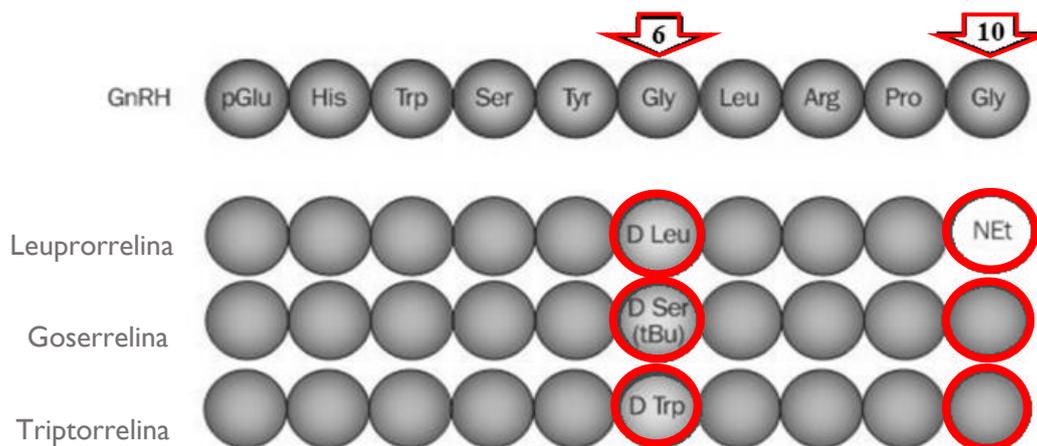


Figura VI - Representação das diferenças nos resíduos de aminoácidos da leuprorrelina, goserrelina, triptorrelina e da GnRH endógena. Adaptado de [86].

Devido ao facto destes agonistas não apresentarem biodisponibilidade oral, por serem clivados proteoliticamente a nível do trato digestivo e de apresentarem tempos de semivida curtos (cerca de 3 horas para a goserrelina e leuprorrelina e de 2.8 horas para a triptorrelina, em indivíduos sem problemas renais ou hepáticos) faz com que tenham de ser administrados por via injetável e com que não seja possível a sua administração crónica, respetivamente [86,88,90-92]. Porém, estes fármacos foram formulados sob a forma de matrizes poliméricas biodegradáveis e biocompatíveis, administráveis via injetável cutânea ou intramuscular, cuja taxa de libertação da matriz era controlada por se fazer variar o peso molecular do polímero e a concentração do solvente [88]. Assim, adveio o desenvolvimento de formulações denominadas *depot* capazes de proporcionar uma libertação contínua, de ação prolongada, durante 1, 3 e 6 meses [40,88].

Atualmente, várias formulações *depot* estão disponíveis e comercializadas para estes fármacos. Existem sob a forma de pós para reconstituição, microsferas e implantes sólidos, que dependem de diferentes vias de administração (subcutânea ou intramuscular) a serem realizadas por profissionais de saúde qualificados e apresentam diferentes condições de conservação [93]. Em seguida serão fornecidas informações sobre as tecnologias que contêm

cada um dos três análogos GnRH supracitados, nomeadamente como são produzidas, quais as empresas detentoras das mesmas, quais as que são comercializadas em Portugal e alguns estudos e ensaios clínicos relevantes que foram e estão a ser realizados.

I. Leuprorrelina

Uma das preparações de leuprorrelina, é um implante sólido subcutâneo e biodegradável, fornecido através de uma seringa pré-carregada, ou seja, “*pronta a usar*”, sem precisar de reconstituições, nem de ser conservada no frigorífico [93-95]. Esta formulação foi aprovada na Alemanha, em 2007, e encontra-se disponível em 36 países (pertencendo à Sandoz/Hexal, sob a denominação de Leuprorelin Sandoz[®], ou Leuprone[®] Hexal[®]) [93-96]. Basicamente, a leuprorrelina é dispersa num polímero biodegradável que contém ácido láctico e ácido glicólico (PLGA) (implante de 1 mês, com 3,78 mg de acetato de leuprorrelina) ou somente ácido láctico (implante de 3 meses, com 5,25 mg de acetato de leuprorrelina) [93-95]. Depois, o implante é inserido na parede abdominal por via subcutânea, onde será degradado hidroliticamente ao longo do tempo, libertando o fármaco [93-95].

No que diz respeito às outras duas formulações que existem, estas já precisam de ser reconstituídas. Uma apresenta-se sob a forma de microsferas compostas por polímeros biodegradáveis insolúveis em água (visto que a leuprorrelina é muito solúvel nos fluidos corporais, esta é uma forma de contornar a situação), como o PLA (polímero de ácido polilático) ou PLGA, administrada por via intramuscular (da Takeda/Abbvie, sob a denominação de Lupron Depot[®]) [97,98]. A outra, apresenta-se sob a forma de pó, reconstituído com recurso ao sistema de libertação Atrigel[®] (da Tolmar/Astellas, sob a denominação de Eligard[®]) [97-99]. Relativamente a como é formado este último, um polímero como o PLA ou PLGA é dissolvido num solvente orgânico biocompatível e, de seguida, o acetato de leuprorrelina é adicionado à solução polimérica [99,100]. Posteriormente, a mistura viscosa é injetada por via subcutânea, formando um implante sólido *in-situ* que se vai disseminando ao longo do tempo [99-101]. Tanto uma como outra, estão disponíveis sob a forma de implantes de 1, 3, 4 e 6 meses, contendo 7,5 mg, 22,5 mg, 30 mg e 45 mg de acetato de leuprorrelina, respetivamente [98,99].

Globalmente, o acetato de leuprorrelina é o análogo GnRH mais prescrito e, em ensaios clínicos, foi demonstrado que a formulação administrada via subcutânea (Eligard[®]) é eficaz em baixar os níveis de testosterona (<20 ng/dl em mais de 90% dos indivíduos estudados), tal como a formulação administrada por via intramuscular (Lupron Depot[®]) [93, 101,102]. Porém, também demonstrou manter uma libertação lenta e consistente,

suprimindo durante mais 14 dias os níveis de testosterona que a formulação administrada por via intramuscular [101,102]. Por outro lado, através de um estudo realizado a nível europeu, o implante sólido poderá estar associado a menores custos e a uma maior poupança de tempo, por não precisar de ser reconstituído, quando comparado com as restantes formulações [93]. O ensaio clínico mais recente (NCT03035032), relativo a formulações contendo leuprorrelina, é de fase IV, está ativo e já não está em recrutamento [103]. Está a ser realizado no continente asiático, promovido pela Astellas e pretende avaliar a segurança, eficácia e o impacto na qualidade de vida dos doentes a serem administrados com Eligard®, com CPa hormonodependente [103].

Em Portugal, o Eligard® (formulações de 1,3 e 6 meses) é umas das duas únicas formulações comercializadas, sendo que o titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) é a Astellas, devido a acordo de licença comercial com a Tolmar [104,105].

Uma das maiores preocupações destas formulações são os possíveis erros cometidos durante a sua preparação e administração, que podem fazer com que as pessoas tratadas com esta medicação não recebam as quantidades suficientes, diminuindo os benefícios do tratamento [106]. Em junho de 2019, a *European Medicines Agency* (EMA) iniciou uma revisão a todas estas formulações contendo leuprorrelina, devido a terem sido reportados problemas como fugas das seringas, o que levou ao fornecimento de instruções específicas aos profissionais de saúde, cujo exemplo existente em Portugal se encontra em anexo (II) [106]. Assim, é fulcral que estas situações sejam devidamente avaliadas, para garantir que o fármaco é preparado e administrado adequadamente.

2. Triptorrelina

Uma das formulações mais prescritas de triptorrelina apresenta-se sob a forma de pó para reconstituição (da Ipsen/Debiopharm, sob a denominação de Decapeptyl®, Pamorelin®, Diphereline®, Arvekap®) [108]. Este pó é composto por micropartículas do decapeptídeo, incorporadas num co-polímero biocompatível e biodegradável (PLGA) que, posteriormente, após reconstituição, é administrado por via intramuscular [109]. Inicialmente, foram desenvolvidas as formulações de 1 mês (3 mg ou 3,75 mg de acetato de triptorrelina) e 3 meses (11,25 mg de acetato de triptorrelina), comercializadas pela primeira vez em França, em 1986, chegando a ter AIMs em cerca de 60 países [110,111]. Em 2009, foi autorizada, pelas autoridades regulamentares francesas, a formulação de 6 meses (22,5 mg de acetato de triptorrelina) através de um procedimento descentralizado [110,111]. Outra formulação que existe, nomeadamente na América do Norte, apresenta-se sob a forma de microsferas,

administradas por via intramuscular (da Allergan/Debiopharm, sob a denominação de Trelstar®) [81]. Também existe em formulações de 1, 3 e 6 meses, mas contendo 3,75 mg, 11,25 mg e 22,5 mg de pamoato de triptorrelina, respetivamente [112]. Outra diferença, comparativamente ao Decapeptyl® é que utiliza a tecnologia Mixject® (da Medimop Medical Projects Ltd., empresa adquirida pela West Pharmaceutical Services, Inc.) como dispositivo de injeção [112, 113]. De um modo geral, esta tecnologia permite, apenas com recurso a um único dispositivo físico, transferir o veículo embutido numa seringa pré-carregada para um frasco que contém o pó composto pelas microsferas [113]. Após esta transferência que proporciona a reconstituição do pó, o fármaco fica disponível para injeção imediata devido ao dispositivo conter também uma seringa já incorporada [113].

Ambas as tecnologias referidas para a triptorrelina foram desenvolvidas pela Debiopharm, no entanto, são comercializadas por outrem, isto é, pela Ipsen (como é o caso em Portugal) e pela Allergan (antiga Actavis), através de uma parceria e de um acordo de licença comercial, respetivamente [114, 115].

Através de uma revisão realizada em 2016 por Axel Merseburger e Marie Hupe, em que foram analisados vários ensaios clínicos até aquela data, relativos à eficácia e segurança dos tratamentos com triptorrelina de libertação contínua, foi comprovado serem seguros e eficazes em reduzir os níveis de testosterona para os valores de castração, com o acréscimo de ter sido demonstrada a satisfação dos doentes estudados [108]. Atualmente, não existe nenhum ensaio clínico recente que tenha a triptorrelina como único foco de estudo, apenas estando a decorrer ensaios com a triptorrelina juntamente com outros tipos de tratamento para o CPa que não o hormonal. A título de exemplo, existe um ensaio clínico ativo, já sem recrutamento, de fase IV e realizado pela Ipsen (NCT01753297), que pretende estudar o benefício da terapêutica com triptorrelina imediatamente após uma prostatectomia radical [116]. Outro, também ativo e já sem recrutamento, é realizado pela UNICANCER em colaboração com a Ipsen (NCT00667069), de fase III e pretende estudar o uso da triptorrelina e da radioterapia, após recurso à cirurgia [117].

3. Goserrelina

Relativamente a este análogo GnRH, é o segundo mais usado, existindo sob a forma de implante (da AstraZeneca, sob a denominação de Zoladex®) [81,93,97]. Existe na formulação de 1 mês (3,6 mg de acetato de goserrelina) e 3 meses (10,8 mg de acetato de goserrelina) e foi o primeiro implante de formulação polimérica de libertação controlada a ser criado, tendo sido aprovado pela *Food and Drugs Administration* (FDA) em 1989 [81,97,118].

Quanto à base desta tecnologia, é a mesma baseada em aprisionar o fármaco de interesse, neste caso o acetato de goserrelina, numa matriz polimérica, que é libertado ao longo do tempo por se difundir lentamente para fora dessa mesma matriz [119]. A grande vantagem que este implante sólido apresenta (tal como o anteriormente referido contendo leuprorrelina) é a de ser fornecido num aplicador “pronto a usar”, pelo facto de não necessitar de ser reconstituído [97,120]. Para além de que não tem nenhum requisito de conservação específico, como ter de ser guardado no frio, como as restantes formulações apresentadas relativas aos pós e microsferas [97].

Quanto a estudos que comprovem a eficácia da goserrelina em diminuir os níveis de testosterona a baixo dos 20 ng/dl, não existem dados de longa data que o comprovem [97]. Contudo, através de um estudo realizado no Brasil, 55% dos doentes estudados, que foram administrados mensalmente com acetato de goserrelina (3,6 mg), atingiram o nível de castração (<20 ng/dl) passado 3 meses [121].

No que diz respeito a ensaios clínicos focados somente no tratamento com goserrelina, não existe nenhum a decorrer neste momento. Contudo, relativamente a estudos atuais, existe um ativo e que já passou a fase de recrutamento, promovido pela AstraZeneca (NCT03193060) e que pretende analisar a segurança e eficácia do Zoladex® (tanto o de 3,6 mg como o de 10,8 mg) em 500 doentes com CPa localizado ou localmente avançado e em condições de serem submetidos a esta terapêutica [122].

Em Portugal, para além de ambas as dosagens do Zoladex®, estão também comercializados outros dois implantes, em seringa pré-cheia, também nas mesmas dosagens e com a denominação de Goserrelina Teva® [123,124].

X. Comparação entre os três análogos GnRH

A capacidade destes fármacos em manter os níveis de castração (<20 ng/dl) tem vindo a ser comprovada em diversos estudos de grande escala, mas, são poucos aqueles que comparam diretamente os três, não permitindo chegar a conclusões definidas acerca das diferenças e semelhanças entre eles, em termos de segurança, eficácia e conveniência de uso [83,88].

Não obstante, recentemente foi realizado um estudo que comparou a capacidade em baixar os níveis de testosterona para valores inferiores a 10 ng/dl entre a triptorrelina, a goserrelina e a leuprorrelina [83]. Apesar de ter usado apenas 125 indivíduos com CPa (em que 59 foram administrados com goserrelina, 44 com triptorrelina e 22 com leuprorrelina), o

estudo demonstrou que a maior percentagem de indivíduos em que se mantiveram os níveis de castração desejados, foi nos que foram administrados com triptorrelina, seguidos dos administrados com leuprorrelina e, por fim, dos com goserrelina [83]. Mesmo não ter sido avaliada a melhoria na sobrevivência dos indivíduos com a obtenção de valores de testosterona tão baixos, este estudo forneceu dados que suportam que a triptorrelina é o análogo GnRH mais potente dos três [83].

XI. Outras indicações terapêuticas

Como a ação dos agonistas GnRH está relacionada com o eixo hipotálamo-hipófise, estes podem ter outras indicações terapêuticas noutras doenças hormonodependentes. Assim, de um modo geral, podem também ser usados como terapia endócrina em cancros da mama sensíveis a estrogénios, como tratamento de endometrioses e como tratamento da puberdade precoce, tendo a capacidade de abrandar o crescimento do indivíduo e o desenvolvimento dos seus caracteres sexuais secundários, sem efeitos adversos detetáveis [125]. Adicionalmente, podem ainda ser usados na medicina reprodutiva por prevenirem o aumento prematuro da LH nos ciclos de estimulação ovárica controlados [125].

XII. Conclusão

O conhecimento adquirido através de inúmeros estudos realizados acerca do CPa, um cancro tão presente no mundo, tem levado a que cada vez se avance mais um pouco no sentido de entender esta doença e, assim, definir quais as estratégias possíveis de desenvolver para que seja possível o seu controlo e, quiçá, a sua cura.

Por agora, são conhecidos alguns dos fatores de risco mais preponderantes para esta doença e quais as modificações no organismo que dela advêm, apesar de haver a necessidade de as definir melhor para que seja possível distinguir com clareza o CPa de outras condições patológicas. Quanto às técnicas de rastreio e de diagnóstico atualmente em vigor, claramente que têm proporcionado uma diminuição nos números em termos de mortalidade derivada a esta doença, bem como uma redução na quantidade de cancros detetados que nunca iriam necessitar de qualquer tratamento ao longo da vida dos indivíduos. Adicionalmente, estas técnicas também têm proporcionado tratamentos mais específicos e personalizados que, por sua vez, se têm demonstrado cada vez mais avançados e eficazes.

No que diz respeito aos análogos da GnRH, uma das estratégias da terapêutica hormonal, são dos mais utilizados e dos quais mais informação existe disponível, principalmente por serem usados globalmente há mais de 15 anos. As diversas formulações existentes para a triptorelina, goserrelina e leuprorelina, têm permitido, cada vez mais, um melhor tratamento, mais eficaz e seguro e, mais importante ainda, uma melhor qualidade de vida aos indivíduos que delas necessitam. É necessário que se continue a formar cada vez mais os profissionais de saúde responsáveis pela administração destes fármacos, de modo a que os erros sejam erradicados e a terapêutica seja otimizada ao seu máximo potencial. Mais estudos e ensaios clínicos também são necessários para que se perceba exatamente quais as diferenças em termos de eficácia e segurança entre estes três análogos, para que na prática clínica seja escolhida a opção que mais rapidamente atinge os níveis de castração pretendidos e que se mantenha no organismo durante o tempo exatamente pretendido, numa ação contínua. Esta perspetiva poderá representar menos custos e uma possível qualidade de vida melhorada, com visitas menos frequentes ao serviço de saúde.

Outra medida promissora que poderia ser desenvolvida para reduzir os custos relacionados com estes análogos, era o desenvolvimento de formas genéricas dos mesmos. Porém, estes terão de demonstrar equivalência terapêutica, na base da supressão da testosterona para níveis de castração em pelo menos 90% dos indivíduos testados, evitar que o constante fornecimento do fármaco termine antes do prazo suposto e garantir que a

dessensibilização dos recetores GnRH é completa [126]. Desta forma, todos estes requisitos surgem como um grande desafio para a indústria farmacêutica em tentar fornecer tratamentos eficazes, que sejam mais acessíveis a todos. Mesmo que esta melhor acessibilidade não seja possível, pelo não cumprimento dos requisitos referidos, outra perspetiva que poderá ser considerada é a de utilizar estes análogos numa fase mais inicial do CPa. Tal, em associação com outras medidas terapêuticas, poderá levar a melhorias substanciais e, porventura, a novas diretrizes mundiais, mais definidas para cada caso e que poderão levar a melhores resultados relativos às taxas de sobrevivência.

XIII. Referências Bibliográficas

1. THE GLOBAL CANCER OBSERVATORY - Europe. [Acedido a 8 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/908-europe-factsheets.pdf>
2. MILLER, K. D.; NOGUEIRA, L.; MARIOTTO, A. B.; ROWLAND, J. H.; YABROFF, K. R.; ALFANO, C. M.; JEMAL, A.; KRAMER, J. L.; SIEGEL, R. L. - Cancer treatment and survivorship statistics. *CA Cancer J Clin.* (2019) 1–23.
3. AMERICAN CANCER SOCIETY - Cancer Facts & Figures 2019. [Acedido a 8 de Junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf>
4. RAWLA, P. - Epidemiology of Prostate Cancer. *World journal of oncology.* 10,2 (2019) 63–89.
5. PARK, S.; HAIMAN, C.; CHENG, I.; PARK, S.; WILKENS, L.; KOLONEL, L.; HENDERSON, B.; LE MARCHAND, L. - Racial/ethnic differences in lifestyle-related factors and prostate cancer risk: the Multiethnic Cohort Study. *Cancer Causes Control.* 26 (2015) 1507–1515.
6. GIRI, V.; BEEBE-DIMMER, J. - Familial prostate cancer. *Semin Oncol.* 43 (2016) 560–565.
7. JHA, G.; ANAND, V.; SOUBRA, A.; KONETY, B. - Challenges of managing elderly men with prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 11 (2014) 354–64.
8. KICIŃSKI, M.; VANGRONSVELD, J.; NAWROT, T. - An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: a meta-analysis. *PLoS ONE.* 6 (2011) e27130.
9. BANCROFT, E.; PAGE, E.; CASTRO, E.; LILJA, H.; VICKERS, A.; SJOBERG, D.; ASSEL, M.; FOSTER, C.; MITCHELL, G.; DREW, K. ; MÆHLE, L.; AXCRONA, K.; EVANS, D.; BULMAN, B.; ECCLES, D.; MCBRIDE, D.; VAN ASPEREN, C.; VASEN, H.; KIEMENEY, L.; RINGELBERG, J.; CYBULSKI, C.; WOKOLORCZYK, D.; SELKIRK, C.; HULICK, P.; BOJESEN, A.; SKYTTE, A.; LAM, J.; TAYLOR, L.; OLDENBURG, R.; CREMERS, R.; VERHAEGH, G.; VAN ZELSTSTAMS, W.; OOSTERWIJK, J.; BLANCO, I.; SALINAS, M.; COOK, J.; ROSARIO, D.; BUYS, S.; CONNER, T.; AUSEMS, M.; ONG, K.; HOFFMAN, J.; DOMCHEK, S.; POWERS, J.; TEIXEIRA, M.; MAIA, S.; FOULKES, W.; TAHERIAN, N.; RUIJS, M.; HELDERMAN-VAN DEN ENDEN, A.; IZATT, L.; DAVIDSON, R.; ADANK, M.; WALKER, L.; SCHMUTZLER, R.;

TUCKER, K.; KIRK, J.; HODGSON, S.; HARRIS, M.; DOUGLAS, F.; LINDEMAN, G.; ZGAJNAR, J.; TISCHKOWITZ, M.; CLOWES, V.; SUSMAN, R.; RAMÓN Y CAJAL, T.; PATCHER, N.; GADEA, N.; SPIGELMAN, A.; VAN OS, T.; LILJEGREN, A.; SIDE, L.; BREWER, C.; BRADY, A.; DONALDSON, A.; STEFANSDOTTIR, V.; FRIEDMAN, E.; CHEN-SHTOYERMAN, R.; AMOR, D.; COPAKOVA, L.; BARWELL, J.; GIRI, V.; MURTHY, V.; NICOLAI, N.; TEO, S.; GREENHALGH, L.; STROM, S.; HENDERSON, A.; MCGRATH, J.; GALLAGHER, D.; AARONSON, N.; ARDERN-JONES, A.; BANGMA, C.; DEARNALEY, D.; COSTELLO, P.; EYFJORD, J.; ROTHWELL, J.; FALCONER, A.; GRONBERG, H.; HAMDY, F.; JOHANNSSON, O.; KHOO, V.; KOTE-JARAI, Z.; LUBINSKI, J.; AXCRONA, U.; MELIA, J.; MCKINLEY, J.; MITRA, AV.; MOYNIHAN, C.; RENNERT, G.; SURI, M.; WILSON, P.; KILLICK, E.; IMPACT COLLABORATORS.; MOSS, S.; EELES, R. - Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. *Eur Urol.* 66 (2014) 489–499.

10. KAISER, A.; HASKINS, C.; SIDDIQUI, M.; HUSSAIN, A.; D'ADAMO, C. - The evolving role of diet in prostate cancer risk and progression. *Curr Opin Oncol.* 31 (2019) 222–229.

11. SFANOS, K.; DE MARZO, A. - Prostate cancer and inflammation: the evidence. *Histopathology.* 60 (2012) 199–215.

12. MULLINS, J.; LOEB, S. - Environmental exposures and prostate cancer. *Urol. Oncol.* 30 (2012) 216–9.

13. TOIVANEN, R.; SHEN, M. - Prostate organogenesis: tissue induction, hormonal regulation and cell type specification. *Development.* 144 (2017) 1382–1398.

14. JAMES, N. - Clinical Features and Diagnosis of Prostate Cancer. *Primer on Prostate Cancer.* (2014) 5–15.

15. MUSTAFA, M.; SALIH, A.; ILLZAM, M.; SHARIFA, A.; SULEIMAN, M.; HUSSAIN, S. - Prostate Cancer: Pathophysiology, Diagnosis, and Prognosis. *Journal of Dental and Medical Sciences.* 15 (2016) 4–11.

16. ØSTERØ Í JÁKUPSSTOVU, J.; BRODERSEN, J. - Do men with lower urinary tract symptoms have an increased risk of advanced prostate cancer? *BMJ.* 361 (2018) k1202.

17. MERRIEL, S.; FUNSTON, G.; HAMILTON, W. - Prostate Cancer in Primary Care. *Advances in therapy.* 35 (2018) 1285–1294.

18. PARNHAM, A.; SEREFOGLU, E. - Retrograde ejaculation, painful ejaculation and hematospermia. *Transl Androl Urol.* 5 (2016) 592–601.
19. SUZMAN, D.; BOIKOS, S.; CARDUCCI, M. - Bone-targeting agents in prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 33 (2014) 619–28.
20. PERNAR, C. H.; EBOT, E. M.; WILSON, K. M.; MUCCI, L. A. - The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspectives in Medicine.* 8 (2018).
21. DESCOTES, J. - Diagnosis of prostate cancer. *Asian journal of urology.* 6 (2019) 129–136.
22. ZHANG, K.; BANGMA, C.; ROOBOL, M. - Prostate cancer screening in Europe and Asia. *Asian Journal of Urology.* 4 (2018) 86–95.
23. LOEB, S.; BJURLIN, M.; NICHOLSON, J.; TAMMELA, T.; PENSON, D.; CARTER, H.; CARROLL, P.; ETZIONI, R. - Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol.* 65 (2014) 1046–55.
24. OROM, H.; UNDERWOOD, W.; HOMISH, D.; KIVINIEMI, M.; HOMISH, G.; NELSON, C.; SCHIFFMAN, Z. - Prostate cancer survivors' beliefs about screening and treatment decision-making experiences in an era of controversy. *Psychooncology.* 24 (2015) 1073–9.
25. GOONEWARDENE, S.; PIETRZAK, P.; ALBALA, D. - Elevated PSA/Abnormal DRE. *Basic Urological Management.* (2019) 19.
26. HATAKEYAMA, S.; YONEYAMA, T.; TOBISAWA, Y.; OHYAMA, C. - Recent progress and perspectives on prostate cancer biomarkers. *International journal of clinical oncology.* 22 (2017) 214–221.
27. KARNES, R.; MACKINTOSH, F.; MORRELL, C.; RAWSON, L.; SPRENKLE, P.; KATTAN, M.; COLICCHIA, M.; NEVILLE, T. - Prostate-Specific Antigen Trends Predict the Probability of Prostate Cancer in a Very Large U.S. Veterans Affairs Cohort. *Frontiers in Oncology.* 8 (2018) 296.
28. PINSKY, P.; MILLER, E.; PROROK, P.; GRUBB, R.; CRAWFORD, E.; ANDRIOLE, G. - Extended follow-up for prostate cancer incidence and mortality in the PLCO randomized cancer screening trial. *BJU International.* 123 (2018) 854–860.
29. NAJI, L.; RANDHAWA, H.; SOHANI, Z.; DENNIS, B.; LAUTENBACH, D.; KAVANAGH, O.; BAWOR M.; BANFIELD, L.; PROFETTO, J. - Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med.* 16 (2018) 149–154.

- 30.** BORKENHAGEN, J.; EASTWOOD, D.; KILARI, D.; SEE, W.; VAN WICKLE, J.; LAWTON, C.; HALL, W. - Digital Rectal Examination Remains a Key Prognostic Tool for Prostate Cancer: A National Cancer Database Review. *J Natl Compr Canc Netw.* 17 (2019) 829–837.
- 31.** VERMA, S.; CHOYKE, P.; EBERHARDT, S.; OTO, A.; TEMPANY, C.; TURKBEY, B.; ROSENKRANTZ, A. - The Current State of MR Imaging-targeted Biopsy Techniques for Detection of Prostate Cancer. *Radiology.* 285 (2017) 343–356.
- 32.** WOODRUM, D.; GORNY, K.; MYNDERSE, L. - MR-Guided Prostate Interventions. *Topics in Magnetic Resonance Imaging.* 27 (2018) 141–151.
- 33.** AHMED, H.; BOSAILY, A.; BROWN, L.; GABE, R.; KAPLAN, R.; PARMAR, M.; COLLACO-MORAES, Y.; WARD, K.; HINDLEY, R.; FREEMAN, A.; KIRKHAM, A.; OLDROYD, R.; PARKER, C.; EMBERTON, M.; PROMIS STUDY GROUP. - Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet.* 389 (2017) 815–822.
- 34.** APPAYYA, M.; ADSHEAD, J.; AHMED, H.; ALLEN, C.; BAINBRIDGE, A.; BARRETT, T.; GIGANTI, F.; GRAHAM, J.; HASLAM, P.; JOHNSTON, E.; KASTNER, C.; KIRKHAM, A.; LIPTON, A.; MCNEILL, A.; MONIZ, L.; MOORE, C.; NABI, G.; PADHANI, A.; PARKER, C.; PATEL, A.; PURSEY, J.; RICHENBERG, J.; STAFFURTH, J.; VAN DER MEULEN, J.; WALLS, D.; PUNWANI, S. - National implementation of multi-parametric magnetic resonance imaging for prostate cancer detection - recommendations from a UK consensus meeting. *BJU Int.* 122 (2018) 13–25.
- 35.** LIU, L.; TIAN, Z.; ZHANG, Z.; FEI, B. - Computer-aided Detection of Prostate Cancer with MRI: Technology and Applications. *Acad Radiol.* 23 (2016) 1024–46.
- 36.** RHUDD, A.; MCDONALD, J.; EMBERTON, M.; KASIVISVANATHAN, V. - The role of the multiparametric MRI in the diagnosis of prostate cancer in biopsy-naïve men. *Curr Opin Urol.* 27 (2017) 488–494.
- 37.** KASIVISVANATHAN, V.; RANNIKKO, A.; BORGHINI, M.; PANEBIANCO, V.; MYNDERSE, L.; VAARALA, M.; BRIGANTI, A.; BUDÄUS, L.; HELLAWELL, G.; HINDLEY, R.; ROOBOL, M.; EGGNER, S.; GHEI, M.; VILLERS, A.; BLADOU, F.; VILLEIRS, G.; VIRDI, J.; BOXLER, S.; ROBERT, G.; SINGH, P.; VENDERINK, W.; HADASCHIK, B.; RUFFION, A.; HU, J.; MARGOLIS, D.; CROUZET, S.; KLOTZ, L.; TANEJA, S.; PINTO, P.; GILL, I.; ALLEN, C.; GIGANTI, F.; FREEMAN, A.; MORRIS, S.; PUNWANI, S.; WILLIAMS, N.; BREW-GRAVES, C.;

DEEKS, J.; TAKWOINGI, Y.; EMBERTON, M.; MOORE, C. - MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *New England Journal of Medicine*. 378 (2018) 1767–1777.

38. WOODRUM, D.; KAWASHIMA, A.; GORNY, K.; MYNDERSE, L. - Targeted Prostate Biopsy and MR-Guided Therapy for Prostate Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 1126 (2018) 159-184.

39. BOESEN, L. - Magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound image fusion guidance of prostate biopsies: current status, challenges and future perspectives. *Scandinavian Journal of Urology*. 53 (2019) 89–96.

40. MOTTET, N.; BELLMUNT, J.; BRIERS, E.; BOLLA, M.; BOURKE, L.; CORNFORD, P.; DE SANTIS, M.; HENRY, A.; JONIAU, S.; LAM, T.; MASON, M.; VAN DEN POEL, H.; VAN DEN KWAST, T.; ROUVIÈRE, O.; WIEGEL, T.; MEMBERS OF THE EAU – ESTRO – ESUR –SIOG PROSTATE CANCER GUIDELINES PANEL. - EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018.

41. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). - NICE Guidance - Prostate cancer: diagnosis and management. *BJU Int*. 124 (2019) 9–26.

42. PARKER, C.; GILLESSEN, S.; HEIDENREICH, A.; HORWICH, A.; ESMO GUIDELINES COMMITTEE. - Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 26 (2015) 69–77.

43. LITWIN, M.; TAN, H. - The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review. *JAMA*. 317 (2017) 2532–2542.

44. LAWSON, P.; SHOLL, A.; BROWN, J.; FASY, B.; WENK, C. - Persistent Homology for the Quantitative Evaluation of Architectural Features in Prostate Cancer Histology. *Sci Rep*. 9 (2019) 1139.

45. EPSTEIN, J. - Prostate cancer grading: a decade after the 2005 modified system. *Modern Pathology*. 31 (2018) S47–63.

46. EPSTEIN, J.; ZELEFSKY, M.; SJOBERG, D.; NELSON, J.; EGEVAD, L.; MAGI-GALLUZZI, C.; VICKERS, A.; PARWANI, A.; REUTER, V.; FINE, S.; EASTHAM, J.; WIKLUND, P.; HAN, M.; REDDY, C.; CIEZKI, J.; NYBERG, T.; KLEIN, E. - A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol*. 69 (2016) 428–35.

47. EPSTEIN, J.; EGEVAD, L.; AMIN, M.; DELAHUNT, B.; SRIGLEY, J.; HUMPHREY, P.; GRADING COMMITTEE. - The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP)

consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol.* 40 (2016) 244–52.

48. MOCH, H.; CUBILLA, A.; HUMPHREY, P.; REUTER, V.; ULBRIGHT, T. - The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol.* 70 (2016) 93–105.

49. KWELDAM, C.; VAN LEENDERS, G.; VAN DER KWAST, T. - Grading of prostate cancer: a work in progress. *Histopathology.* 74 (2019) 146–160.

50. BUYOUNOUSKI, M.; CHOYKE, P.; MCKENNEY, J.; SARTOR, O.; SANDLER, H.; AMIN, M.; KATTAN, M.; LIN, D. - Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 67 (2017) 245–253.

51. BRAUNHUT, B.; PUNNEN, S.; KRYVENKO, O. - Updates on Grading and Staging of Prostate Cancer. *Surg Pathol Clin.* 11 (2018) 759–774.

52. GOLDBERG, H.; HAMILTON, R. - Novel imaging in advanced prostate cancer. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care.* 11 (2017) 238–246.

53. HATAKEYAMA, S.; YONEYAMA, T.; TOBISAWA, Y.; OHYAMA, C. - Recent progress and perspectives on prostate cancer biomarkers. *Int J Clin Oncol.* 22 (2017) 214–221.

54. SAINI, S. - PSA and beyond: alternative prostate cancer biomarkers. *Cellular oncology (Dordrecht).* 39 (2016).

55. CHISTIYAKOV, D.; MYASOEDOVA, V.; GRECHKO, A.; MELNICHENKO, A.; OREKHOV, A. - New biomarkers for diagnosis and prognosis of localized prostate cancer. *Seminars in Cancer Biology.* 52 (2018) 9–16.

56. MOHLER, J.; ANTONARAKIS, E.; ARMSTRONG, A.; D'AMICO, A.; DAVIS, B.; DORFF, T.; EASTHAM, J.; ENKE, C.; FARRINGTON, T.; HIGANO, C.; HORWITZ, E.; HURWITZ, M.; IPPOLITO, J.; KANE, C.; KUETTEL, M.; LANG, J.; MCKENNEY, J.; NETTO, G.; PENSON, D.; PLIMACK, E.; POW-SANG, J.; PUGH, T.; RICHEY, S.; ROACH, M.; ROSENFELD, S.; SCHAEFFER, E.; SHABSIGH, A.; SMALL, E.; SPRATT, D.; SRINIVAS, S.; TWARD, J.; SHEAD, D.; FREEDMAN-CASS, D. - Prostate Cancer, Version 2. 2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 17 (2019) 479–505.

57. KITH, G.; LISKER, S.; SARKAR, U.; BARR-WALKER, J.; BREYER, B.; PALMER, N. - Defining and Measuring Adherence in Observational Studies Assessing Outcomes of Real-

World Active Surveillance for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol.* S2588–9311(2019) 30084–7.

58. PEPE, P.; PENNISI, M. - Prostate Cancer Diagnosis and Management Across Twenty Years of Clinical Practice: A Single-center Experience on 2,500 Cases. *Anticancer Res.* 39 (2019) 1397–1401.

59. CARROLL, P.; MOHLER, J. - NCCN Guidelines Updates: Prostate Cancer and Prostate Cancer Early Detection. *J Natl Compr Canc Netw.* 16 (2018) 620–623.

60. BILL-AXELSON, A.; HOLMBERG, L.; RUUTU, M.; GARMO, H.; STARK, J.; BUSCH, C.; NORDLING, S.; HÄGGMAN, M.; ANDERSSON, S.; BRATELL, S.; SPÅNGBERG, A.; PALMGREN, J.; STEINECK, G.; ADAMI, H.; JOHANSSON, J.; SPCG-4 INVESTIGATORS. - Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 364 (2011) 1708–17.

61. WILT, T.; BRAWER, M.; JONES, K.; BARRY, M.; ARONSON, W.; FOX, S.; GINGRICH, J.; WEI, J.; GILHOOLY, P.; GROB, B.; NSOULI, I.; IYER, P.; CARTAGENA, R.; SNIDER, G.; ROEHRBORN, C.; SHARIFI, R.; BLANK, W.; PANDYA, P.; ANDRIOLE, G.; CULKIN, D.; WHEELER, T.; PROSTATE CANCER INTERVENTION VERSUS OBSERVATION TRIAL (PIVOT) STUDY GROUP. - Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 367 (2012) 203–13.

62. WALLIS, C.; SASKIN, R.; CHOO, R.; HERSCHORN, S.; KODAMA, R.; SATKUNASIVAM, R.; SHAH, P.; DANJOUX, C.; NAM, R. - Surgery Versus Radiotherapy for Clinically-localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 70 (2016) 21–30.

63. HAMDY, F.; DONOVAN, J.; LANE, J.; MASON, M.; METCALFE, C.; HOLDING, P.; DAVIS, M.; PETERS, T.; TURNER, E.; MARTIN, R.; OXLEY, J.; ROBINSON, M.; STAFFURTH, J.; WALSH, E.; BOLLINA, P.; CATTO, J.; DOBLE, A.; DOHERTY, A.; GILLATT, D.; KOCKELBERGH, R.; KYNASTON, H.; PAUL, A.; POWELL, P.; PRESCOTT, S.; ROSARIO, D.; ROWE, E.; NEAL, D.; PROTECT STUDY GROUP. - 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 375 (2016) 1415–1424.

64. DONOVAN, J.; HAMDY, F.; LANE, J.; MASON, M.; METCALFE, C.; WALSH, E.; BLAZEBY, J.; PETERS, T.; HOLDING, P.; BONNINGTON, S.; LENNON, T.; BRADSHAW, L.; COOPER, D.; HERBERT, P.; HOWSON, J.; JONES, A.; LYONS,

N.; SALTER, E.; THOMPSON, P.; TIDBALL, S.; BLAIKIE, J.; GRAY, C.; BOLLINA, P.; CATTO, J.; DOBLE, A.; DOHERTY, A.; GILLATT, D.; KOCKELBERGH, R.; KYNASTON, H.; PAUL, A.; POWELL, P.; PRESCOTT, S.; ROSARIO, D.; ROWE, E.; DAVIS, M.; TURNER, E.; MARTIN, R.; NEAL, D.; PROTECT STUDY GROUP. - Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 375 (2016) 1425–1437.

65. BAROCAS, D.; ALVAREZ, J.; RESNICK, M.; KOYAMA, T.; HOFFMAN, K.; TYSON, M.; CONWILL, R.; MCCOLLUM, D.; COOPERBERG, M.; GOODMAN, M.; GREENFIELD, S.; HAMILTON, A.; HASHIBE, M.; KAPLAN, S.; PADDOCK, L.; STROUP, A.; WU, X.; PENSON, D. - Association Between Radiation Therapy, Surgery, or Observation for Localized Prostate Cancer and Patient-Reported Outcomes After 3 Years. *JAMA.* 317 (2017) 1126–1140.

66. CHEN, R.; BASAK, R.; MEYER, A.; KUO, T.; CARPENTER, W.; AGANS, R.; BROUGHMAN, J.; REEVE, B.; NIELSEN, M.; USINGER, D.; SPEARMAN, K.; WALDEN, S.; KALEEL, D.; ANDERSON, M.; STÜRMER, T.; GODLEY, P. - Association Between Choice of Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, Brachytherapy, or Active Surveillance and Patient-Reported Quality of Life Among Men With Localized Prostate Cancer. *JAMA.* 317 (2017) 1141–1150.

67. WIDMARK, A.; KLEPP, O.; SOLBERG, A.; DAMBER, J.; ANGELSEN, A.; FRANSSON, P.; LUND, J.; TASDEMIR, I.; HOYER, M.; WIKLUND, F.; FOSSÅ, S.; SCANDINAVIAN PROSTATE CANCER GROUP STUDY 7; SWEDISH ASSOCIATION FOR UROLOGICAL ONCOLOGY 3. - Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet.* 373 (2009) 301–08.

68. WARDE, P.; MASON, M.; DING, K.; KIRKBRIDE, P.; BRUNDAGE, M.; COWAN, R.; GOSPODAROWICZ, M.; SANDERS, K.; KOSTASHUK, E.; SWANSON, G.; BARBER, J.; HILTZ, A.; PARMAR, M.; SATHYA, J.; ANDERSON, J.; HAYTER, C.; HETHERINGTON, J.; SYDES, M.; PARULEKAR, W.; NCIC CTG PR.3/MRC UK PR07 INVESTIGATORS. - Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 378 (2011) 2104–11.

69. JAMES, N.; SYDES, M.; CLARKE, N.; MASON, M.; DEARNALEY, D.; SPEARS, M.; RITCHIE, A.; PARKER, C.; RUSSELL, J.; ATTARD, G.; DE BONO, J.; CROSS, W.; JONES, R.; THALMANN, G.; AMOS, C.; MATHESON, D.; MILLMAN, R.; ALZOUEBI, M.; BEESLEY,

S.; BIRTLE, A.; BROCK, S.; CATHOMAS, R.; CHAKRABORTI, P.; CHOWDHURY, S.; COOK, A.; ELLIOTT, T.; GALE, J.; GIBBS, S.; GRAHAM, J.; HETHERINGTON, J.; HUGHES, R.; LAING, R.; MCKINNA, F.; MCLAREN, D.; O'SULLIVAN, J.; PARIKH, O.; PEEDELL, C.; PROTHEROE, A.; ROBINSON, A.; SRIHARI, N.; SRINIVASAN, R.; STAFFURTH, J.; SUNDAR, S.; TOLAN, S.; TSANG, D.; WAGSTAFF, J.; PARMAR, M.; STAMPEDE INVESTIGATORS. - Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 387 (2016) 1163–77.

70. SWEENEY, C.; CHEN, Y.; CARDUCCI, M.; LIU, G.; JARRARD, D.; EISENBERGER, M.; WONG, Y.; HAHN, N.; KOHLI, M.; COONEY, M.; DREICER, R.; VOGELZANG, N.; PICUS, J.; SHEVRIN, D.; HUSSAIN, M.; GARCIA, J.; DIPAOLA, R. - Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 373 (2015) 737–46.

71. QUINN, D.; SANDLER, H.; HORVATH, L.; GOLDKORN, A.; EASTHAM, J. - The evolution of chemotherapy for the treatment of prostate cancer. *Ann Oncol* 28 (2017) 2658–2669.

72. DE BONO, J.; LOGOTHETIS, C.; MOLINA, A.; FIZAZI, K.; NORTH, S.; CHU, L.; CHI, K.; JONES, R.; GOODMAN, O.; SAAD, F.; STAFFURTH, J.; MAINWARING, P.; HARLAND, S.; FLAIG, T.; HUTSON, T.; CHENG, T.; PATTERSON, H.; HAINSWORTH, J.; RYAN, C.; STERNBERG, C.; ELLARD, S.; FLÉCHON, A.; SALEH, M.; SCHOLZ, M.; EFSTATHIOU, E.; ZIVI, A.; BIANCHINI, D.; LORIOT, Y.; CHIEFFO, N.; KHEOH, T.; HAQQ, C.; SCHER, H.; COU-AA-301 INVESTIGATORS. - Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 364 (2011) 1995–2005.

73. FIZAZI, K.; TRAN, N.; FEIN, L.; MATSUBARA, N.; RODRIGUEZ-ANTOLIN, A.; ALEKSEEV, B.; ÖZGÜROĞLU, M.; YE, D.; FEYERABEND, S.; PROTHEROE, A.; DE PORRE, P.; KHEOH, T.; PARK, Y.; TODD, M.; CHI, K.; LATITUDE INVESTIGATORS. - Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 377 (2017) 352–360.

74. JAMES, N.; DE BONO, J.; SPEARS, M.; CLARKE, N.; MASON, M.; DEARNALEY, D.; RITCHIE, A.; AMOS, C.; GILSON, C.; JONES, R.; MATHESON, D.; MILLMAN, R.; ATTARD, G.; CHOWDHURY, S.; CROSS, W.; GILLESSEN, S.; PARKER, C.; RUSSELL, J.; BERTHOLD, D.; BRAWLEY, C.; ADAB, F.; AUNG, S.; BIRTLE, A.; BOWEN, J.; BROCK, S.; CHAKRABORTI, P.; FERGUSON, C.; GALE, J.; GRAY, E.; HINGORANI, M.; HOSKIN,

P.; LESTER, J.; MALIK, Z.; MCKINNA, F.; MCPHAIL, N.; MONEY-KYRLE, J.; O'SULLIVAN, J.; PARIKH, O.; PROTHEROE, A.; ROBINSON, A.; SRIHARI, N.; THOMAS, C.; WAGSTAFF, J.; WYLIE, J.; ZARKAR, A.; PARMAR, M.; SYDES, M.; STAMPEDE INVESTIGATORS. - Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 377 (2017) 338–351.

75. BEER, T.; ARMSTRONG, A.; RATHKOPF, D.; LORIOT, Y.; STERNBERG, C.; HIGANO, C.; IVERSEN, P.; BHATTACHARYA, S.; CARLES, J.; CHOWDHURY, S.; DAVIS, I.; DE BONO, J.; EVANS, C.; FIZAZI, K.; JOSHUA, A.; KIM, C.; KIMURA, G.; MAINWARING, P.; MANSBACH, H.; MILLER, K.; NOONBERG, S.; PERABO, F.; PHUNG, D.; SAAD, F.; SCHER, H.; TAPLIN, M.; VENNER, P.; TOMBAL, B.; PREVAIL INVESTIGATORS. - Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 371 (2014) 424–433.

76. SCHER, H.; FIZAZI, K.; SAAD, F.; TAPLIN, M.; STERNBERG, C.; MILLER, K.; DE WIT, R.; MULDER, P.; CHI, K.; SHORE, N.; ARMSTRONG, A.; FLAIG, T.; FLÉCHON, A.; MAINWARING, P.; FLEMING, M.; HAINSWORTH, J.; HIRMAND, M.; SELBY, B.; SEELY, L.; DE BONO, J.; AFFIRM INVESTIGATORS. - Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 367 (2012) 1187–1197.

77. DE BONO, J.; OUDARD, S.; OZGUROGLU, M.; HANSEN, S.; MACHIELS, J.; KOCAK, I.; GRAVIS, G.; BODROGI, I.; MACKENZIE, M.; SHEN, L.; ROESSNER, M.; GUPTA, S.; SARTOR, A.; TROPIC INVESTIGATORS. - Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 376 (2010) 1147–54.

78. KANTOFF, P.; HIGANO, C.; SHORE, N.; BERGER, E.; SMALL, E.; PENSON, D.; REDFERN, C.; FERRARI, A.; DREICER, R.; SIMS, R.; XU, Y.; FROHLICH, M.; SCHELLHAMMER, P.; IMPACT STUDY INVESTIGATORS. - Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 363 (2010) 411–22.

79. PARKER, C.; NILSSON, S.; HEINRICH, D.; HELLE, S.; O'SULLIVAN, J.; FOSSÅ, S.; CHODACKI, A.; WIECHNO, P.; LOGUE, J.; SEKE, M.; WIDMARK, A.; JOHANNESSEN, D.; HOSKIN, P.; BOTTOMLEY, D.; JAMES, N.; SOLBERG, A.; SYNDIKUS, I.; KLIMENT, J.; WEDEL, S.; BOEHMER, S.; DALL'OGGIO, M.; FRANZÉN, L.; COLEMAN, R.; VOGELZANG, N.; O'BRYAN-TEAR, C.; STAUDACHER, K.; GARCIA-VARGAS, J.; SHAN, M.; BRULAND, Ø.; SARTOR, O.; ALSYMPCA INVESTIGATORS. - Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 369 (2013) 213–23.

- 80.** MAO, W.; DRAKE, C. - Immunotherapy for Prostate Cancer: An Evolving Landscape. *Oncoimmunology*. (2017) 593–606.
- 81.** CRAWFORD, E.; HEIDENREICH, A.; LAWRENTSCHUK, N.; TOMBAL, B.; POMPEO, A.; MENDOZA-VALDES, A.; MILLER, K.; DEBRUYNE, F.; KLOTZ, L. - Androgen-targeted therapy in men with prostate cancer: evolving practice and future considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 22 (2019) 24–38.
- 82.** HUPE, M.; HAMMERER, P.; KETZ, M.; KOSSACK, N.; COLLING, C.; MERSEBURGER, A. - Retrospective Analysis of Patients With Prostate Cancer Initiating GnRH Agonists/Antagonists Therapy Using a German Claims Database: Epidemiological and Patient Outcomes. *Front Oncol*. 8 (2018) 543.
- 83.** SHIM, M.; BANG, W.; OH, C.; LEE, Y.; CHO, J. - Effectiveness of three different luteinizing hormone-releasing hormone agonists in the chemical castration of patients with prostate cancer: Goserelin versus triptorelin versus leuprolide. *Investig Clin Urol*. 60 (2019) 244–250.
- 84.** NGUYEN, P.; ALIBHAI, S.; BASARIA, S.; D'AMICO, A.; KANTOFF, P.; KEATING, N.; PENSON, D.; ROSARIO, D.; TOMBAL, B.; SMITH, M. - Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *Eur Urol*. 67 (2015) 825–36.
- 85.** BODY, A.; PRANAVAN, G.; TAN, T.; SLOBODIAN, P. - Medical management of metastatic prostate cancer. *Aust Prescr*. 41 (2018) 154–159.
- 86.** HUSSAIN, M.; TANGEN, C.; BERRY, D.; HIGANO, C.; CRAWFORD, E.; LIU, G.; WILDING, G.; PRESCOTT, S.; KANAGA, S.; SMALL, E.; DAWSON, N.; DONNELLY, B.; VENNER, P.; VAISHAMPAYAN, U.; SCHELLHAMMER, P.; QUINN, D.; RAGHAVAN, D.; ELY, B.; MOINPOUR, C.; VOGELZANG, N.; THOMPSON, J. - Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med*. 368 (2013) 1314–25.
- 87.** CRAWFORD, E.; HEIDENREICH, A.; LAWRENTSCHUK, N.; TOMBAL, B.; POMPEO, A.; MENDOZA-VALDES, A.; MILLER, K.; DEBRUYNE, F.; KLOTZ, L. - Androgen-targeted therapy in men with prostate cancer: evolving practice and future considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 22 (2019) 24–38.
- 88.** BOLTON, E.; LYNCH, T. - Are all gonadotrophin-releasing hormone agonists equivalent for the treatment of prostate cancer? A systematic review. *BJU Int*. 122 (2018) 371–383.

- 89.** MILLAR, R.; LU, Z.; PAWSON, A.; FLANAGAN, C.; MORGAN, K.; MAUDSLEY, S. - Gonadotropin-releasing hormone receptors. *Endocr Rev.* 25 (2004) 235–75.
- 90.** FURMAN, B. - Leuprorelin. Reference Module in Biomedical Sciences. (2017) 1–4.
- 91.** FURMAN, B. - Goserelin. Reference Module in Biomedical Sciences. (2017) 1–4.
- 92.** FURMAN, B. - Triptorelin. Reference Module in Biomedical Sciences. (2016) 1–3.
- 93.** MERSEBURGER, A.; BJÖRK, T.; WHITEHOUSE, J.; MEANI, D. - Treatment costs for advanced prostate cancer using luteinizing hormone-releasing hormone agonists: a solid biodegradable leuprorelin implant versus other formulations. *J Comp Eff Res.* 4 (2015) 447–53.
- 94.** GEIGES, G.; SCHAPPERER, E.; THYROFF-FRIESINGER, U.; ENGERT, Z.; GRAVEL, P. - Clinical development of two innovative pharmaceutical forms of leuprorelin *Ther Adv Urol.* 5 (2013) 3–10.
- 95.** GRAVEL, P.; SAMLAND, D.; LÖFFLER, M.; MAIER, S.; PANOZZO, M.; MUENZBERG, M. - Two Innovative Pharmaceutical Forms of Leuprorelin: Results from 818 Patients with Advanced Prostate Cancer. *Advances in Therapy.* 30 (2013) 271–285.
- 96.** JANKNEGHT, R.; BOONE, N.; ERDKAMP, F.; ZAMBON, V. - GnRH agonists and antagonists in prostate cancer. *GaBi J.* 3 (2014) 133 –142.
- 97.** MEANI, D.; SOLARIĆ, M.; VISAPÄÄ, H.; ROSÉN, R.; JANKNEGHT, R.; SOČE, M. - Practical differences between luteinizing hormone-releasing hormone agonists in prostate cancer: perspectives across the spectrum of care. *Ther Adv Urol.* 10 (2018) 51–63.
- 98.** ABBVIE - Lupron Depot (leuprolide acetate for depot suspension). [Acedido a 5 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.lupron.com/>
- 99.** TOLMAR PHARMACEUTICALS - Eligard (leuprolide acetate for injectable suspension). [Acedido a 5 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <http://eligard.com/>
- 100.** FAKHARI, A.; SUBRAMONY, J. - Engineered in-situ depot-forming hydrogels for intratumoral drug delivery. *Journal of Controlled Release.* 220 (2015) 465–475.
- 101.** CRAWFORD, E.; MOUL, J.; SARTOR, O.; SHORE, N. - Extended release, 6-month formulations of leuprolide acetate for the treatment of advanced prostate cancer: achieving testosterone levels below 20 ng/dl. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* 11 (2015) 1465–1474.

102. SALTZSTEIN, D.; SHORE, N.; MOUL, J.; CHU, F.; CONCEPCION, R.; DE LA MOTTE, S.; MCLANE, J.; ATKINSON, S.; YANG, A.; CRAWFORD, E. - Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of subcutaneous versus intramuscular leuprolide acetate formulations in male subjects. *Ther Adv Urol.* 10 (2017) 43–50.

103. CLINICALTRIALS.GOV - A Study of ELIGARD® in Hormone-dependent Prostate Cancer Patient. [Acedido a 4 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03035032?term=leuprorelin&recrs=d&cond=prostate+cancer&rank=1>

104. ASTELLAS - Astellas Enters into License Agreement with TOLMAR -Expansion of Territory for Eligard in Asia, Middle East, Africa and CIS. [Acedido a 6 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.astellas.com/system/files/news/2018-06/110117_eg.pdf

105. INFARMED, I.P. - Leuprorrelina, erros de medicação. [Acedido a 7 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/2975251/Leuprorrelina+%C2%BF+Erros+de+medica%C3%A7%C3%A3o/e87f671f-c117-4913-9cb5-d6398ffc7a4>

106. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - Leuprorelin-containing depot medicinal products. [Acedido a 7 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/leuprorelin-containing-depot-medicinal-products>

107. INFARMED, I.P. - Instruções de preparação de Eligard, 2ª versão. [Acedido a 7 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/material_educacional.php?med_id=38818&tipo=101,102

108. MERSEBURGER, A.; HUPE, M. - An Update on Triptorelin: Current Thinking on Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *Adv Ther.* 33 (2016) 1072–1093.

109. PLOUSSARD, G.; MONGIAT-ARTUS, P. - Triptorelin in the management of prostate cancer. *Future Oncol.* 9 (2013) 93–102.

110. IPSEN - Clinical update for Decapeptyl® 6-month formulation in advanced prostate cancer. [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ipsen.com/websites/ipsen_Online/wp-content/uploads/2008/02/06184638/20080212_resultats_decapeptyl.pdf

111. DEBIOPHARM GROUP - Launch of Ipsen's decapeptyl® 6-month formulation (LP 22.5 mg) in france for the treatment of locally advanced or metastatic hormone-dependent prostate cancer. [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.debio>

pharm.com/debiopharm-international/press-releases/launch-of-ipsens-decapeptyl-6-month-formulation-lp-22-5-mg-in-france-for-the-treatment-of-locally-advanced-or-metastatic-hormone-dependent-prostate-cancer/

112. ALLERGAN - Trelstar. [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.trelstar.com/>

113. WEST PHARMACEUTICAL SERVICES - MixJect® Reconstitution & Delivery System. [Acedido a 10 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.westpharma.com/products/reconstitution-and-transfer-systems/mixject>

114. IPSEN - Debiopharm and Ipsen extend their strategic Decapeptyl® (triptorelin) partnership for another 15 years. [Acedido a 11 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ipsen.com/press-releases/debiopharm-and-ipsen-extend-their-strategic-decapeptyl-triptorelin-partnership-for-another-15-years/>

115. DEBIOPHARM - Trelstar® Six-Month Dosing for Prostate Cancer Patients Launches in Canada. [Acedido a 11 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.debiopharm.com/debiopharm-international/press-releases/trelstar-six-month-dosing-for-prostate-cancer-patients-launches-in-canada/>

116. CLINICALTRIALS.GOV - A Study of Immediate 9 Months Adjuvant Hormone Therapy With Triptorelin 11.25 mg Versus Active Surveillance After Radical Prostatectomy in High Risk Prostate Cancer Patients. (PRIORITI). [Acedido a 13 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01753297?term=NCT01753297&rank=1>

117. CLINICALTRIALS.GOV - Triptorelin and Radiation Therapy in Treating Patients Who Have Undergone Surgery for Intermediate-Risk Stage III or Stage IV Prostate Cancer. [Acedido a 13 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00667069?term=NCT00667069&rank=1>

118. D'AMICO, A. - US Food and Drug Administration approval of drugs for the treatment of prostate cancer: a new era has begun. *J Clin Oncol.* 32 (2014) 362–4.

119. RAJAGOPALAN, R.; YAKHMI, J. - Nanotechnological approaches toward cancer chemotherapy. *Nanostructures for Cancer Therapy.* (2017) 211–240.

120. TERSERA THERAPEUTICS - Zoladex® is the only ready-to-use, biodegradable GnRH agonist implant. [Acedido a 15 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.zoladexhcp.com/>

121. SILVA, É.; FERREIRA, U.; MATHEUS, W.; FARIA, E.; SILVA, G.; SAITO, M.; DE SOUZA, A.; LARANJO, JR.; CLARK, O.; MAGNA, L.; CASTILHO, L.; REIS, L. - Goserelin versus leuprolide in the chemical castration of patients with prostate cancer. *Int Urol Nephrol.* 44 (2012) 1039–44.

122. CLINICALTRIALS.GOV - A Multi-centre, Prospective, Observational Study on Effectiveness and Safety of ZOLADEX[®] (Goserelin Acetate Implant) 10.8 mg and ZOLADEX[®] (Goserelin Acetate Implant) 3.6 mg in Chinese Patients With Localized or Locally Advanced Hormonal Treatment -naïve Prostate Cancer. [Acedido a 15 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03193060?term=zoladex &recrs=d&cond=prostate+cancer&rank=1](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03193060?term=zoladex&recrs=d&cond=prostate+cancer&rank=1)

123. INFARMED, I.P. - Circular informativa sobre a reintrodução no mercado de lotes dos medicamentos Goserrelina Teva e Goserrelina Teva LA. [Acedido a 16 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/2885793/Reintrodu%C3%A7%C3%A3o+no+mercado+de+lotes+dos+medicamentos+Goserrelina+Teva+e+Goserrelina+Teva+LA/0202dbe3-2cca-47c0-99fd-c866551e0f0c>

124. ASTRAZENECA - Medicamentos para doenças oncológicas: Zoladex[®]. [Acedido a 16 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.astrazeneca.pt/areas-terapeuticas/medicamentos.html#!>

125. ENGEL, J.; SCHALLY, A. - Drug Insight: clinical use of agonists and antagonists of luteinizing-hormone-releasing hormone. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism.* 3 (2007) 157–167.

126. ECKSTEIN, N.; HAAS, B. - Clinical pharmacology and regulatory consequences of GnRH analogues in prostate cancer. *Eur J Clin Pharmacol.* 70 (2014) 791–798.

XIV. Anexos

Anexo I - Definições dos critérios TNM da *American Joint Committee*. Adaptado de [50]

Categoria T (clínico)	
Tx	Tumor primário não avaliável
T0	Sem evidência de tumor primário
T1	Tumor clinicamente não identificável (pelo toque retal ou por imagem)
T1a	Tumor incidental com menos de 5% de material ressecado
T1b	Tumor incidental em mais de 5% de material ressecado
T1c	Tumor identificado por biópsia com agulha num ou em ambos os lados, mas não é palpável
T2	Tumor confinado à próstata e identificável por toque retal ou por imagem
T2a	Tumor envolve metade de um lobo prostático
T2b	Tumor envolve mais de metade de um lobo mas não os dois lobos
T2c	Tumor envolve os dois lobos
T3	Tumor extraprostático que não é fixado ou não invade estruturas adjacentes
T3a	Extensão extracapsular (unilateral ou bilateral)
T3b	Tumor invade as vesículas seminais
T4	Tumor é fixado ou envolve estruturas adjacentes para além das vesículas seminais
Categoria T (patológico)	
T2	Tumor confinado à próstata
T3	Extensão extracapsular
T3a	Extensão extracapsular (unilateral ou bilateral) ou invasão microscópica da bexiga
T3b	Tumor invade as vesículas seminais
T4	Tumor é fixado ou envolve estruturas adjacentes para além das vesículas seminais
Categoria N	
NX	Nódulos linfáticos regionais não foram avaliados
N0	Sem metástases nos nódulos linfáticos regionais
N1	Metástases nos nódulos linfáticos regionais
Categoria M	
M0	Ausência de metástases distantes
M1	Metástases distantes
M1a	Metástase nos nódulos linfáticos não regionais
M1b	Metástase nos ossos
M1c	Metástase noutros locais com ou sem invasão dos ossos

Anexo II - Instruções de preparação do Eligard®, criado pela Astellas. Adaptado de [106]

LER ANTES DE RECONSTITUIR O MEDICAMENTO
Para instruções completas e informações sobre o medicamento, consulte o RCM.

- Eligard só deve ser preparado e administrado por um médico ou enfermeiro.
- Se o medicamento não for preparado utilizando a técnica adequada, não deverá ser administrado a nenhum doente.
- Aguarde sempre que Eligard atinja a temperatura ambiente antes de administrar (retire o medicamento do frigorífico 30 minutos antes da reconstituição).
- Administre Eligard por via subcutânea imediatamente após a reconstituição.
- Uma vez que pode ocorrer falta de eficácia decorrente de um procedimento de preparação, reconstituição ou administração incorreto, os níveis de testosterona devem ser avaliados nos casos de suspeita ou confirmação de erros de manipulação.

PASSO 1. Seringa B

Puxe o êmbolo azul para retirar o obturador cinzento anexo - **NAO desenrosque**

Enrosque o êmbolo branco à seringa B

PASSO 2. Seringa A

Desenrosque a tampa com a seringa na **posição vertical** para evitar perda de líquido

Contém líquido

PASSO 3. Misturar

Retire a tampa cinzenta da seringa B

Enrosque a seringa B à seringa A na posição vertical

Com as seringas unidas na posição horizontal, empurre para a frente e para trás 60 vezes

Transfira todo o conteúdo da seringa A para a seringa B e, de seguida, desenrosque e descarte a seringa A sempre com as seringas na vertical

PASSO 4. Administração

Fixe a agulha de segurança na seringa B segurando a seringa e rodando cuidadosamente a agulha no sentido horário aproximadamente três quartos de volta até a agulha estar fixada

Não aperte excessivamente, uma vez que isso pode causar fendas no encaixe da agulha, resultando no extravasamento do produto durante a injeção.

Em caso de danos no encaixe da agulha, deve ser utilizado um novo produto de substituição.

Injete a totalidade do medicamento por via subcutânea **ea imediatamente** depois de misturar

"Clique"

Bloqueie a proteção de segurança da agulha deslizando a proteção de segurança para a porta da agulha para que esta fique coberta e coloque a agulha e seringa num contentor apropriado.