



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Cristiana Brites Cardoso

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Abiraterone Acetate in the Treatment of Advanced Prostatic Cancer”, sob orientação do Doutor João Costa Pinto e da Professora Doutora Vânia Maria Antunes Moreira Bimbo, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho de 2021



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Cristiana Brites Cardoso

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Abiraterone Acetate in the Treatment of Advanced Prostatic Cancer”, sob orientação do Doutor João Costa Pinto e da Professora Doutora Vânia Maria Antunes Moreira Bimbo, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho 2021

Eu, Cristiana Brites Cardoso, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº2004013928, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia “Abiraterone Acetate in the Treatment of Advanced Prostatic Cancer” 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, 2 de Julho de 2021

Cristiana Brites Cardoso

(Cristiana Brites Cardoso)

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Vânia Moreira pela paciência, ajuda e disponibilidade constante durante todo o processo de construção desta monografia.

À Farmácia São Sebastião pelo carinho e amizade com que me acolheu e por todos os momentos de aprendizagem que me proporcionaram.

Aos meus colegas e amigos de trabalho que sempre arranjaram uma forma de isto resultar, em especial à Dra. Graça Lídia pela disponibilidade, incentivo e confiança.

À Ana Rita, Juliana e Maria por me terem mantido sempre positiva e com um incentivo sempre pronto “não desistas”, “tu consegues”. Merecem tudo! Das melhores coisas que levo destes anos de curso.

Aos meus pais e irmãos, onde não encontro palavras suficientemente fortes para definir o que significam para mim. Obrigada por mais uma vez terem estado ao meu lado sempre que foi preciso, a apoiar cada momento menos bom e a festejar todas as vitórias.

Ao meu namorado, companheiro e amigo João André pela ajuda, paciência eterna e motivação sem fim.

O agradecimento mais difícil... a ti Clara, tão pequenina para compreender “a mãe agora não pode”, mas compreendeste sempre. Todo o tempo agora para ti!

“Looks like we've made it to the end”

Blur - To the end (1994)

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária – Farmácia São Sebastião	
LISTA DE ABREVIATURAS	7
LISTA DE TABELAS	7
1. INTRODUÇÃO	8
2. ANÁLISE SWOT	9
2.1 PONTOS FORTES	9
2.1.1 Integração na equipa da farmácia	9
2.1.2 Plano de Estágio	10
2.1.3 Metodologia <i>Kaizen</i>	10
2.1.4 Serviços Farmacêuticos disponíveis	11
2.1.5 Medicamentos Manipulados	12
2.2 PONTOS FRACOS	12
2.2.1 Adaptação a novos de organização	12
2.2.2 Limite de venda de número de embalagens	13
2.2.3 Aconselhamento na área da dermocosmética	13
2.3 OPORTUNIDADES	14
2.3.1 Alteração de localização	14
2.3.2 Participação em ações de formação	14
2.3.3 Sifarma2000® Vs Novo Módulo de Atendimento	14
2.4 AMEAÇAS	15
2.4.1 Medicamentos esgotados	15
2.4.2 Desconfiança do estagiário	16
2.4.3 Pandemia COVID-19	17
3. CASOS CLÍNICOS	18
4. CONCLUSÃO	19
BIBLIOGRAFIA	20
ANEXOS	21

Monography “Abiraterone Acetate in the Treatment of Advanced Prostatic Cancer”

LIST OF ABBREVIATIONS	27
CONTENTS FIGURES	29

CONTENTS TABLES	29
ABSTRACT	30
RESUMO	31
1. PROSTATIC CANCER – OVERVIEW	32
1.1 Epidemiology	33
1.2 Symptomatology	34
1.3 Carcinogenesis	34
1.4 Classification and diagnostic systems	36
1.5 Diagnosis	38
2. ADVANCED PROSTATIC CANCER	40
3. TREATMENT	40
3.1 Anti-Androgenic	41
3.1.1 Abiraterone acetate	44
3.1.1.1 Physical-chemical properties	44
3.1.1.2 Drug development and mode of action	44
3.1.1.3 Therapeutic indications	48
3.1.1.4 Pharmacokinetic Properties	48
3.1.1.5 Side Effects and Interactions	49
3.1.1.6 Associations with other drugs	49
3.1.1.7 New Approaches	52
CONCLUSION	57
REFERENCES	58

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

FARMÁCIA SÃO SEBASTIÃO



LISTA DE ABREVIATURAS

DCI	Denominação comum internacional
DGS	Direção Geral de Saúde
GLP-I	<i>Glucagon-like peptide-1</i>
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamento não sujeito a receita médica
MSRM	Medicamentos sujeitos a receita médica
PIM	Preparação individualizada da medicação
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SNS	Sistema Nacional de Saúde
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>
VIH	Vírus da imunodeficiência humana

LISTA DE TABELA

Tabela I	Análise SWOT esquematizada
----------	----------------------------

I. INTRODUÇÃO

No âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) surge o estágio curricular em farmácia comunitária, que tem como objetivo a aplicação prática de todos os conhecimentos teóricos em contexto real.

Ao longo dos anos a atividade farmacêutica tem vindo a centrar-se cada vez mais no cidadão e a desenvolver serviços que satisfaçam as necessidades da comunidade. Neste momento, o farmacêutico desempenha funções em diversas áreas como: na gestão terapêutica, administração de medicamentos, determinação de parâmetros bioquímicos, identificação de pessoas de risco, deteção precoce de inúmeras doenças e promoção de um estilo de vida saudável (ORDEM DOS FARMACÊUTICOS).

O local escolhido para a realização do meu estágio foi a farmácia São Sebastião situada na Rua Vitorino Nemésio, n.º420 em Coimbra desde maio de 2020. O estágio teve a duração de aproximadamente 4 meses e meio sob a orientação do Dr. João Costa Pinto. A equipa da farmácia São Sebastião é constituída por 4 farmacêuticos e durante o tempo que estive no estágio tive a possibilidade de contactar com todos eles.

Esta farmácia integra o grupo UNICA. A UNICA farma é uma empresa de consultadoria e gestão que pretende estabelecer parcerias que potenciem a rentabilidade das farmácias, através de um acompanhamento individualizado tendo em conta as especificidades e necessidades de cada farmácia (UNICA).



Este relatório pretende, através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), revelar de forma crítica os pontos fortes, fracos, oportunidades e ameaças sentidas no decorrer do estágio.

2. ANÁLISE SWOT

SWOT significa Forças, Fraquezas, Oportunidades e Ameaças. A análise SWOT é uma ferramenta extremamente útil e simples para avaliar uma empresa ou projeto, com vista a auxiliar pessoas ou organizações a realizar uma análise aprofundada e a posicionar uma determinada empresa em vantagem em termos estratégicos (WordStream, 2021).

Neste trabalho pretendo demonstrar a minha análise, baseada no presente modelo, tendo em conta a minha experiência durante o decorrer do estágio. Cada um dos parâmetros dessa análise pode ser observado na Tabela I.

Tabela I - Análise SWOT esquematizada

 Pontos Fortes	 Pontos Fracos	 Oportunidades	 Ameaças
<ul style="list-style-type: none">- Integração na equipa da farmácia;- Plano de estágio;- Metodologia <u>Kaizen</u>;- Serviços farmacêuticos disponíveis;- Medicamentos manipulados.	<ul style="list-style-type: none">- Adaptação a novos métodos de organização;- Limite de vendas de número de embalagens;- Aconselhamento na área da dermocosmética.	<ul style="list-style-type: none">- Alteração de localização;- Participação em ações de formação;- <u>Sifarma 2000</u>[®] Vs Novo módulo de atendimento.	<ul style="list-style-type: none">- Medicamentos esgotados;- Desconfiança do estagiário;- Pandemia COVID-19.

2.1 PONTOS FORTES

2.1.1 Integração na equipa da farmácia

O primeiro contacto com a equipa foi muito positivo, desde cedo fui muito bem acolhida por todos os elementos. A equipa da farmácia São Sebastião é composta por 4 farmacêuticos com tarefas bastante definidas revelando bastante organização e dedicação em todas as tarefas.

Durante os primeiros dias tive oportunidade de conhecer os diferentes espaços que compõe a farmácia desde a área de atendimento ao *backoffice*. Diariamente na troca de turnos existia sempre uma pequena reunião partilhando-se os pontos-chave do dia, este momento

do dia era fundamental para manter o bom funcionamento e qualidade do serviço prestado à comunidade.

2.1.2 Plano de estágio

O meu plano de estágio seguiu um plano bastante estruturado e adaptado à experiência que já tinha. Este aspeto foi muito importante e também motivador, permitindo que houvesse desde muito cedo uma maior envolvimento nas tarefas e conseqüentemente uma maior consolidação de conhecimentos adquiridos.

Durante as primeiras semanas estive exclusivamente no *backoffice*, local onde era feita a receção e armazenamento dos medicamentos. Durante estas semanas foi possível perceber como era feita a gestão de *stock* da farmácia, ter contacto com os diferentes armazenistas e verificação de preços para MNSRM. Os MSRMs encontram-se armazenados nas gavetas e frio, onde estão separados por diferentes categorias (e.g. comprimidos, saquetas, xaropes, antibióticos, vaginais) e por ordem alfabética.

No 2º mês de estágio comecei a assistir a alguns atendimentos e a realizar a medição dos parâmetros bioquímicos no gabinete do utente, através da medição da glicémia, pressão arterial e colesterol total. Durante este período tinha-se iniciado a época de vacinação contra a gripe, onde era necessário fazer a gestão da lista de espera que tínhamos para tentar chegar ao máximo de utentes possíveis. Aquando da vacinação era necessário realizar a inscrição de cada utente no Sifarma clínico, que é uma plataforma de gestão clínica da farmácia para partilha de informação entre Farmácias e Unidades de Saúde.

Ao longo do 3º e 4º mês foi possível contactar com os utentes através da realização de atendimentos, com o apoio de toda a equipa, para além disso assistir à realização da faturação no final do mês que engloba o sistema de comparticipações do Sistema Nacional de Saúde (SNS) e de outros organismos complementares.

2.1.3 Metodologia Kaizen

A Metodologia *Kaizen* surgiu em 1985 e é reconhecida mundialmente como um importante pilar na estratégia competitiva numa organização. O termo *kaizen* significa mudar (*kai*) para melhor (*zen*). Segundo Masaaki Imai, Fundador do *Kaizen Institute*, *Kaizen* representa melhoria contínua tanto na vida pessoal, como social e profissional (*KAIZEN Institute*).

Quando iniciei o estágio a farmácia São Sebastião estava a começar o programa, o que foi uma mais-valia porque tive oportunidade participar neste programa desde início. Durante a fase inicial deste programa foi feita a normalização de todo o espaço da farmácia, através de

marcações e colagem de sombras dos diversos materiais. Através da análise de alguns problemas chave foi possível alterar procedimentos para diminuir o número de erros, no que respeita à organização de *backoffice*, receção de encomendas e armazenamento.

Nas fases que se seguiram a intervenção incidu em questões de gestão, não só relacionadas com margens de vendas e gestão de *stocks*, mas também a nível de rentabilidade.

Assim, a metodologia *Kaizen* revela-se um aspeto chave não só na organização de procedimentos, mas também na coesão de uma equipa.

2.1.4 Serviços farmacêuticos disponíveis

A farmácia São Sebastião engloba diversos serviços ao dispor dos utentes, no sentido de promover o bem-estar dos seus utentes e manter uma posição competitiva relativamente às necessidades existentes. São eles:

- Gabinete do utente: onde é feita a medição de parâmetros bioquímicos, administração de vacinas e injetáveis. Para além disso, sempre que os utentes pretendam ter uma conversa mais privada, recorreremos a este gabinete para que se sintam mais confortáveis em expor o seu problema ou colocar as questões que assim entendam.

- Administração de injetáveis: a administração de injetáveis pode ser feita por qualquer elemento que compõe a equipa da farmácia, uma vez que, são todos farmacêuticos e todos frequentaram o curso de administração de injetáveis e suporte básico de vida.

- Preparação individualizada da medicação (PIM): é um serviço a partir do qual o farmacêutico organiza as formas farmacêuticas sólidas, de uso oral, tendo em conta a posologia prescrita, utilizando um dispositivo de compartimentos múltiplos, selado de forma estanque na farmácia e depois descartado após a sua utilização. Na caixa vai ainda informação escrita relativa à correta administração dos medicamentos e período da toma (Ordem dos Farmacêuticos, 2018).

Geralmente este serviço é procurado por utentes polimedicados já com dificuldades em tratar da sua própria medicação ou que estão à responsabilidade de um cuidador. Este procedimento depois de concluído era sempre conferido pelo farmacêutico adjunto antes de ser cedido ao utente.

- Programa troca de seringas: O Programa “Diz não a uma seringa em 2ª mão” é um programa que teve início em 1993 sob alçada da Direção Geral de Saúde (DGS) e do Programa Nacional para a Infeção VIH/SIDA que tem como principal objetivo a redução do número de casos diagnosticados de infeção por VIH (vírus da imunodeficiência humana) e também do

número de casos de Hepatite B e C, por via sexual, endovenosa ou parentérica em toxicodependentes (SNS, 2019).

Estes kits são entregues por troca de duas seringas utilizadas. Nestes kits vem incluído: 2 seringas, 2 ampolas de água destilada, 2 toalhetes, 2 filtros, 2 carteiras com ácido cítrico, 1 preservativo e 2 recipientes. No momento da troca embora tenho um custo zero, ele deve ser registado no Sifarma.

A meu ver é um serviço muito importante por permitir uma intervenção a nível de saúde pública possibilitando um maior controlo na disseminação de infeções na comunidade.

2.1.5 Medicamentos manipulados

Entende-se por medicamento manipulado “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico.” (Diário da República I Série-A 2439, 2004).

Apesar de os medicamentos serem cada vez mais industrializados, e a necessidade de recorrer a medicamentos manipulados ser cada vez menor, a farmácia São Sebastião diariamente recebe pedidos para pediatria, dermocosmética e antiparasitários, por exemplo.

Após contacto do utente, ou da farmácia que esteja a solicitar o medicamento manipulado, é pedido que seja enviado por *email* a receita médica. A partir daqui é feito o preenchimento da folha com orçamento (Anexo I) e definida a data prevista de envio. Após confirmação passamos ao preenchimento das fichas de preparação (Anexo II), este passo é crucial porque é aqui que são calculadas as quantidades que devem ser pesadas das matérias-primas, definidos os procedimentos, bem como, as condições de armazenamento e conservação. Depois de concluída a ficha de preparação deve ser feito o rótulo (Anexo II), um é colocado na ficha de preparação e outro(s) no(s) recipiente(s) definitivo(s).

Tive a oportunidade de observar a realização de alguns manipulados nomeadamente ao encapsulamento de fármacos, pomadas e xaropas, para além disso preenchi algumas folhas de preparação que me deu uma noção bastante interessante de todos os procedimentos para a realização de um medicamento manipulado.

2.2 PONTOS FRACOS

2.2.1 Adaptação a novos métodos de organização

O facto de já estar a trabalhar em farmácia há 5 anos trouxe-me inúmeras vantagens não só relativas ao sistema informático, mas também na relação dos medicamentos de marca com a denominação comum internacional (DCI), permitindo que as primeiras dificuldades

comuns à maioria dos estagiários tenham sido colmatadas desde cedo. No entanto, esse conhecimento nem sempre foi uma vantagem, de farmácia para farmácia as necessidades mudam e os métodos de gestão também. Assim, durante as primeiras semanas tive que passar por um processo de adaptação a novas regras e métodos de trabalho, mas que se resolveu rapidamente devido à pronta ajuda de toda a equipa da farmácia.

2.2.2 Limite de venda de número de embalagens

Esta medida entrou em vigor em agosto de 2020 embora este tema já tenha sido definido através de uma Portaria n.º 284A/2016.

Esta portaria diz-nos que as farmácias podem apenas dispensar um máximo de 2 embalagens, por linha de prescrição, ou de 4 embalagens, no caso das embalagens em dose unitária, por mês e por utente. No entanto, há exceções, para quem tenha dificuldade em deslocar-se à farmácia ou vá viajar para fora do país, é também exceção aqueles em que a quantidade de embalagens para cumprir o tratamento seja superior a duas caixas por mês (Ministério da Saúde, 2016).

Esta medida foi criada com o intuito de vir a minimizar a ocorrência de fraude nos medicamentos com receita e, permitir um controlo mais rigoroso da despesa do SNS. Prevê-se ainda que outro aspeto positivo esteja aliado ao combate ao desperdício devido a prazos de validade expirados.

No entanto, nem toda a gente vê esta medida como um aspeto positivo, principalmente num momento de pandemia onde se veem obrigados a sair de casa todos os meses para vir buscar medicação.

Embora possa ser aborrecido para muitos utentes terem de fazer essa deslocação mensal, no meu ponto de vista trás algumas vantagens adicionais às já propostas, esta medida é uma forma de mensalmente questionarmos os nossos utentes sobre os resultados que a medicação está a ter e fazer um controlo sobre o cumprimento ou não dos tratamentos aplicados.

2.2.3 Aconselhamento na área da dermocosmética

A área da dermofarmácia e cosmética é muito vasta e muito embora já tivesse algum conhecimento sobre bastantes produtos, quando confrontada com novas gamas é muito difícil durante o momento do atendimento, por aconselhamento, sermos muito rigorosos e assertivos no produto que estamos a escolher. Com o passar do tempo e com ajuda de algumas ações de formação as perspetivas mudam e tudo se torna mais fácil. Mas nas fases

iniciais era muito difícil fazer um aconselhamento sem ajuda ou sem confirmar se o produto escolhido era realmente a melhor opção.

2.3 OPORTUNIDADES

2.3.1 Alteração de localização

A farmácia São Sebastião em maio de 2020 mudou a sua localização, muito embora se tenha refletido em pouco metros permitiu muito maior visibilidade e acessibilidade por parte dos utentes. Neste momento encontra-se numa zona bastante central junto a transportes públicos, permitindo que mantivesse os seus utentes habituais devido à proximidade da mudança e a possibilidade de adquirir novos utentes. Esta alteração proporcionou um aumento da movimentação de pessoas, logo uma maior diversificação tanto no que respeita ao género como à idade.

Este é sem dúvida, um ponto forte porque permitiu que contactasse com um número bastante heterogéneo de pessoas com problemáticas também muito distintas.

2.3.2 Participação em ações de formação

Com a expansão de produtos de venda livre é muito importante para quem trabalha em farmácia, principalmente no atendimento, esteja permanentemente atualizado. E as ações de formação desempenham um papel central. Estas ações de formação permitem que a equipa esteja atenta a alterações de formulação, introdução de produtos novos, gamas descontinuadas, vantagem relativamente a produtos similares de gamas diferentes, compreender em que momento devemos aconselhar e aperfeiçoar técnicas de *cross-selling*.

Durante o período em que realizei o meu estágio tive oportunidade de assistir apenas a 3 formações que decorreram na farmácia, com visita da(o) delegada(o), nomeadamente sobre produtos das marcas Bioderma®, Caudalie® e Perrigo®.

As ações de formação são um marco importante de aprendizagem para qualquer profissional, são uma excelente forma de mantermos atualizados e aprender um pouco mais sobre as marcas.

2.3.3 Sifarma 2000® Vs Novo Módulo de Atendimento

O Sifarma 2000® é uma ferramenta de gestão e atendimento utilizada na maioria das farmácias comunitárias desenvolvido pela Glintt. É uma ferramenta essencial no dia-a-dia de qualquer profissional em farmácia. No momento do atendimento possibilita a criação de fichas de utente onde é possível criar um histórico bastante completo com o registo da medicação

e de produtos cedidos, registo de parâmetros bioquímicos, inserir planos de comparticipação, gestão de créditos e de vendas suspensas. Isto é sem dúvida uma mais-valia no momento de dispensa de MSRM e de MNSRM, uma vez que, é possível verificar a qualquer momento a medicação habitual da pessoa que está à nossa frente, analisando possíveis interações ou duplicação de medicação.

Nos processos de gestão permite fazer uma gestão eficaz de *stocks* e de encomendas, retirar listagens de análise de vendas ou realizar a faturação mensal para o SNS e outros organismos, entre outras funcionalidades.

No entanto, neste momento a Glintt está a desenvolver um novo sistema informático para já com a designação de Novo módulo de atendimento, porque é o único módulo a funcionar a 100%, é possível também utilizar algumas funcionalidades do Módulo de encomendas, mas de momento é apenas possível dar entrada das encomendas por lá, fazer encomendas instantâneas e realizar reservas. Para a realização de encomendas diárias ou manuais é ainda necessário recorrer ao Sifarma 2000®.

O facto de a farmácia São Sebastião estar neste momento a utilizar os dois sistemas poderia ser considerado uma ameaça, mas não o considero dessa forma. Pelo facto de já estar familiarizada com os dois sistemas, considero sim uma oportunidade, pelo que este novo sistema representa em termos de uniformização de informação. Isto porque, pode vir a proporcionar/facilitar a integração de informação entre os vários *players* da saúde, nomeadamente centros de saúde, hospitais, estado, companhia de seguros. Esta integração de informação pode vir a gerar uma redução do desperdício de medicamentos, por exemplo, gerando uma enorme poupança que eventualmente permitirá uma melhor alocação dos meios para melhorar os cuidados de saúde e os tornar mais abrangentes. Para além disso, a integração da informação permitirá um serviço de maior e melhor qualidade ao utente e abrir novas portas de oportunidades para intervenção farmacêutica.

2.4 AMEAÇAS

2.4.1 Medicamentos esgotados

A falta de medicamentos tem sido uma constante, que muitas vezes pode ser solucionada propondo a troca de laboratório quando se trata de um medicamento genérico ou a escolha de genérico em vez do medicamento de marca que está habituado a fazer, mas nem sempre temos essa opção. Acontece frequentemente esgotarem medicamentos sem opção de troca, como é o caso da Victoza® (análogo GLP-1) que é um medicamento para a diabetes tipo 2. Nestes casos em que não há opção de escolha, a única forma é entrar em

contacto com o médico para que seja revista a terapêutica, o que também não é uma escolha fácil por parte dos médicos. No caso da Victoza® tentávamos sempre entrar em contacto com os armazenistas ou com outras farmácias para resolver o problema e com algum custo foi sempre possível arranjar uma solução para o utente.

No caso em que é possível fazer a troca seja de laboratório ou para um medicamento genérico, muitas vezes há utentes que preferem aguardar até que o medicamento esteja disponível, em vez de fazer a troca. O papel do farmacêutico aqui é de extrema relevância, porque é necessário explicar muito bem que se trata de um medicamento com o mesmo princípio ativo, a mesma dosagem e forma farmacêutica. Para além do mais as consequências de deixar de fazer a medicação será muito maior. Uma tática utilizada para os utentes que têm receio de confundir a medicação é sugerir que utilize a caixa do seu laboratório habitual para colocar os *blisters* da nova.

Infelizmente nem todos os utentes são compreensivos quando esta questão se coloca, colocando a própria farmácia em causa por não terem o medicamento que precisam. É uma situação bastante ingrata para ambas as partes mas que deve ser muito bem gerida para que não deixe dúvidas ao utente que tentamos sempre até à exaustão chegar à solução mais viável.

2.4.2 Desconfiança do estagiário

A farmácia São Sebastião tem uma equipa já bastante antiga e com uma relação bastante sólida e de confiança com uma boa parte dos seus utentes, o que levou algumas vezes que não quisessem ser atendidos por mim, nunca tive uma situação propriamente constrangedora, sempre foram extremamente simpáticos pedindo desculpa mas que preferiam ser atendidos por alguém que conhecessem melhor. Sempre percebi perfeitamente essas situações e a verdade é que alguns deles ao fim de algum tempo de me verem ao balcão acabaram por ser atendidos por mim.

Também houve situações em que estava já no decorrer do atendimento e quando olharam para a bata e viram a placa com a indicação de que era estagiária pediram para ser atendidos por uma pessoa mais experiente. Nestas situações tive sempre um farmacêutico a apoiar as minhas decisões de forma a transmitir confiança ao utente e acabei por finalizar o atendimento.

É normal haver este sentimento de insegurança dos utentes face aos estagiários, no entanto, cabe-nos a nós transmitir segurança no que estamos a dizer, mas também sermos humildes e questionarmos sempre que tivermos dúvidas de forma a prestar sempre o melhor serviço possível.

2.4.3 Pandemia COVID-19

Durante o tempo que fiz o meu estágio na farmácia São Sebastião passei por diferentes fases da pandemia, provocada pelo vírus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), uma vez que o meu estágio terminou no momento em que estava o país atravessando a segunda fase de confinamento.

Realizar o estágio numa fase em que temos de limitar a entrada de pessoas na farmácia, falar com elas através de uma máscara e de acrílicos, dificulta muito a comunicação, muitas vezes pediam para repetirmos as indicações, este aspeto é particularmente alarmante no momento em que tentávamos explicar qual a posologia, era necessário repetir diversas vezes para garantir que a mensagem tinha sido bem passada.

A pandemia pelo qual estamos a passar tem vindo a causar muitos danos na vida das pessoas, enquanto futuros farmacêuticos mais do que nunca o nosso papel na comunidade ganhou um papel primordial principalmente no caso da população mais idosa.

3. CASOS CLÍNICOS

3.1 CASO I

Uma senhora com aproximadamente 35 anos chega à farmácia preocupada com o seu bebé (6 meses) e pede um “creme para o rabinho” porque diz estar muito vermelho. Quando questionei se estava apenas vermelho ou se tinha bolhas, disse-me que parecia ter uns pontinhos sim. Questionei-lhe ainda se achava se essa vermelhidão o incomodava, primeiro começou por dizer que achava que não, mas depois lembrou-se que no momento em que passa a compressa para limpar o bebé, ele chora.

Primeiro comecei por aconselhar esta mãe a trocar com maior regularidade a fralda do seu bebé e durante este período evitar o uso de toalhetes, continuar com a utilização de compressas. Durante a muda da fralda sugeri a utilização da pomada reparadora para a muda da fralda AF da marca Isdin[®], esta é uma pomada constituída por óxido de zinco e miconazol, com propriedades antimicrobianas, que ajudam a prevenir a proliferação de agentes infecciosos, ao mesmo tempo que repara a pele do bebé pela ação do óxido de zinco (Isdin). Aconselhei a fazer a pomada durante 7 dias, em cada muda da fralda e caso não observassem melhorias após este período deveriam consultar o pediatra. Para ajudar na questão do prurido aconselhei a levar água termal para vaporizar depois de colocar o creme.

3.2 CASO II

Uma senhora com cerca de 30 anos chega a farmácia com queixas de diarreia desde o dia anterior e como tinha de trabalhar precisava de uma solução rápida. Comecei por perceber se tinha mais algum sintoma associado como febre ou dores abdominais ao qual me respondeu que não e também não fazia qualquer medicação diariamente.

Perante a situação que tinha à minha frente considerei que o mais indicado seria fazer Imodium Rapid[®] 2mg. Este é um medicamento orodispersível que contém na sua composição cloridrato de loperamida e está indicado no caso de diarreias agudas. A toma é muito simples, deve ser colocado na língua onde acabará por ser deglutido com a saliva. Não necessita da ingestão de qualquer líquido (INFARMED, 2016).

Aconselhei a senhora a iniciar com 2 comprimidos, seguido de 1 comprimido após cada dejeção diarreica, sendo que a dose máxima é de 8 comprimidos diários (16mg). Após a 1ª dejeção sólida deve interromper a toma de Imodium Rapid[®].

Aconselhei ainda a beber muita água e a fazer nos próximos dias uma alimentação equilibrada rica em hidratos de carbonos e evitando as fibras e gorduras saturadas.

4. CONCLUSÃO

Concluir este percurso com estágio é sem dúvida a melhor forma de fechar este ciclo, devido à possibilidade de colocar em prática tudo o que aprendemos ao longo destes anos. O facto de o ambiente de trabalho já me ser familiar, foi certamente uma vantagem permitindo que alguns processos de aprendizagem iniciais fossem ultrapassados mais cedo, dando-me mais tempo para adquirir mais conhecimentos e prática em outras áreas às quais anteriormente não tinha acesso, nomeadamente a preparação de medicamentos manipulados e atendimento ao público.

Foi sem dúvida, uma experiência muito enriquecedora e que me trouxe bastante confiança para continuar. O apoio que tive de todos os elementos da Farmácia São Sebastião foi um fator decisivo para que todo este processo se tornasse mais fácil e tão positivo.

Embora tenha a plena noção de que enquanto futura farmacêutica este processo de aprendizagem e de melhoria contínua deve ser um trabalho diário, julgo que terminei este estágio com uma base bastante sólida. Resta-me, assim agradecer a toda a equipa da Farmácia São Sebastião pela confiança e partilha e em especial à Dra. Ana Pimentel por me ter dado esta oportunidade.

BIBLIOGRAFIA

- 1 DIÁRIO DA REPÚBLICA I SÉRIE-A 2439 - Decreto-Lei n.º 95/2004 de 22 de Abril. 2004) 2439–2441.
- 2 INFARMED - Imodium Rapid, 2 mg, comprimido orodispersível. (2016).
- 3 ISDIN - **Pomada reparadora para a muda da fralda** [Consult. 26 jun. 2021]. Disponível em: <https://www.isdin.com/pt-PT/produto/baby-naturals-nutraisdin/AF-pomada-reparadora>
- 4 KAIZEN INSTITUTE - **KAIZEN** [Consult. 25 jun. 2021]. Disponível em: <https://pt.kaizen.com/o-que-e-kaizen.html>
- 5 MINISTÉRIO DA SAÚDE - Portaria n.º 284-A/2016, de 04 de novembro. **Diário da República**. 2 (2016) 2–11.
- 6 ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária** [Consult. 22 jun. 2021]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
- 7 ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Norma Geral de Preparação Individualizada de Medicação. 30-NGE-00-010–02 (2018) 1–21.
- 8 SNS - **Programa Troca de Seringas**, atual. 2019. [Consult. 25 jun. 2021]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2019/11/11/programa-de-troca-de-seringas-2/>
- 9 UNICA - **UNICA farma** [Consult. 22 jun. 2021]. Disponível em: <https://www.unicafarma.pt/>
- 10 WORDSTREAM - **Online Advertising Made Easy**, atual. 2021. [Consult. 25 jun. 2021]. Disponível em: <https://www.wordstream.com/blog/ws/2017/12/20/swot-analysis>

ANEXOS

ANEXO I – Receita médica de um Medicamento Manipulado

Receita Médica Nº

SPH/ILICA PORTUGUESA 40 SNS

* 3 0 1 1 0 0 0 0 5 3 1 2 8 3 7 4 6 0 4 *

MM

Utente: [REDACTED] R.C.: * 9 7 7 5 3 6 4 3 6 *

Telefone: [REDACTED] Entidade Responsável: SNS Nº. de Beneficiário:

[REDACTED] Especialidade: PEDIATRA C.H.O. H.C.RAINHA-URG [REDACTED]

Telefone: [REDACTED]

Rx	DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia	N.º Extenso	Identificação Ótica
1	Permetrina a 5% Posologia: Duração Prolongada, 1 aplicação de 8-14 horas, depois remover por lavagem; repetir em 7 dias	1 Uma	
2			
3			
4			

Validade: 30 dias
Data: 2020-12-20

(assinatura do Médico Prescritor)

Digitizada em [REDACTED]

ANEXO III – Ficha de Preparação para Medicamento Manipulado

OÁITPA
 123
 5001
 10-0
 201

Prazo de utiliza.
 / :

8.		
9.		
10.		
11.		
12.		
13.		
14.		
15.		
16.		

Aparelhagem usada:

- Balança
- Proveta
- Vareta de vidro
- Copo Graduado
- Papel de Pesagem
- Espátula

Embalagem

Tipo de embalagem: Bolão

Capacidade do recipiente: 175 mL

Material de embalagem	Nº de lote	Origem
Quebras nº XXXXXXXXXX		

Operador: _____

FGP 2001 – 1ª Adenda (2004)

Rubrica do Director Técnico	Data
	28/12/20

2

Prazo de utilização e Condições de conservação

Prazo de utilização	
30 dias	Operador: _____
Condições de conservação	
Embalagem estanque e opaca, ao abrigo da luz. Local fresco e seco	Operador: _____

Rotulagem

1. Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito em seguida.
2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.

Modelo de rótulo

Identificação da Farmácia	Identificação do Médico Prescritor
Identificação do Director Técnico	Identificação do Doente
Endereço e telefone da Farmácia	
Teor em substância(s) act	
Quantidade dispensada	
Referência a matérias-primas eventualmente necessárias do medicamento	
Posologia	
Via de administração	

Lot: 2812208 Data Prep: 28/12/20
CREME DE PERMETRINA A 5%
 Permetrina 5 g
 Base Beeler qbp. 100 g
 Quantidade: 100g
 Conservar em local fresco, ao abrigo da luz e em recipiente bem fechado.
 Utente: ~~XXXXXXXXXX~~ Validade: 28/01/20
 Médico: ~~XXXXXXXXXX~~

(em fundo vermelho)

Operador: _____

Rubrica do Director Técnico	Data
	28/12/20

Verificação

ENSAIO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO	RUBRICA DO OPERADOR
Quantidade	100 g +/- 10%	Conforme	
Aspecto	Homogêneo	Conforme	
Odor	Odor a isopropanol	Conforme	
pH	N/A	Conforme	

Aprovado Rejeitado

Supervisor: [Redacted] 28/10/20

Nome e morada do doente

[Redacted]

Farmácia [Redacted]

Nome do prescriptor

Dra. [Redacted]

Anotações

[Empty box for notes]

Rubrica do Director Técnico	Data
[Redacted]	28/10/20

MONOGRAPHY

**“Abiraterone Acetate in the Treatment of Advanced
Prostatic Cancer”**

ABREVIATIONS

3β-HSD	3 β -hydroxysteroid dehydrogenase
AA	Abiraterone acetate
ACTH	Adrenocorticotropic hormone
ADT	Androgen deprivation therapy
AR	Androgen receptors
ARE	Androgen response element
AUC	Area Under the Curve
C_{máx}	Maximum serum concentration that a drug achieves in a specified compartment
CPRC	Castration resistant prostate cancer
CYP17	Enzyme 17 α -hydroxylase- C _{17,20} -liase
D4A	3-keto-derivative- Δ^4 -abiraterone
DHEA	Dehydroepiandrosterone
DHT	5 α -Dihydrotestosterone
DNA	Deoxyribonucleic acid
EC₅₀	Intermediate value between maximum and minimum response
FDA	Food and drug administration
FSH	Follicle stimulating hormone
GnRH	Gonadotropin releasing hormone receptor
HSP	Heat shock proteins
IC₅₀	Concentration of compound that inhibits enzyme activity by 50%
K_d	Dissociation constant
K_m	Michaelis constant
LH	Luteinizing hormone
LHRH	Luteinizing releasing hormone
mCPRC	Metastatic castration resistant prostate cancer

NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
nmCPRC	Non metastatic castration resistant prostate cancer
PC	Prostate cancer
PIA	Proliferative inflammatory atrophy
PIN	Prostate intraepithelial neoplasia
PSA	Prostate specific antigen
SULT2A	Hydroxisteroide sulfotransferase
TMN	Tumour, Node, Metastasis
TMPRSS2	Serine protease transmembrane 2
USA	United States of America

CONTENTS FIGURES

Figure 1	Human prostate	32
Figure 2	Epithelial cells of the normal prostate and cellular composition of the prostate with cancer	33
Figure 3	Phenotypic, microenvironmental and molecular changes arising from premalignant states of prostate cancer	34
Figure 4	Representative images of normal and PIN human prostate glands stained for telomeres	36
Figure 5	Grading and Gleason progression hypothesis	37
Figure 6	TNM flowchart for prostate cancer	38
Figure 7	Therapeutic options for PC at different stages of the disease	41
Figure 8	Androgen deprivation therapy	42
Figure 9	Androgens an AR action	43
Figure 10	Chemical structure of Abiraterone Acetate	44
Figure 11	Metabolism of AA	45
Figure 12	Biotransformation of abiraterone into the D4A metabolite of abiraterone	45
Figure 13	Steroid biosynthesis	47
Figure 14	Chemical structures used in the treatment of CRPC	50
Figure 15	Comparison of human CYP17A1 and CYP21A2	52
Figure 16	Chemical structures of steroidal and nonsteroidal CYP17 inhibitors	53
Figure 17	Interaction of A (<i>S</i>)-orterone (TAK-700) and B (<i>R</i>)-orterone (TAK-700) with CYP17A1 active site residues	54
Figure 18	Interactions between CYP17A1 active site and (<i>S</i>)-seviterone	55

CONTENTS TABLES

Table 1	Risk of Prostate cancer in relation to low prostate specific antigen values	39
Table 2	Summary of IC ₅₀ values for inhibition of 17 α -hydroxypregnenolone 17,20-lyase, hydroxylation of progesterone and pregnolone and selectivity rates	55

ABSTRACT

Currently, prostate cancer is one of the most common cancers and the second most frequent cause of death in men worldwide. Therefore, the development of effective strategies for an early detection of the disease is the first step to be considered.

Since the prostate specific antigen (PSA) testing was approved, it has become possible to define treatment plans at early stages, providing greater treatment efficiency and increasing overall survival.

Unfortunately, it is not always possible to detect the disease early and many times we are faced with a diagnosis of metastatic disease or one that has developed after the introduction of therapies that no longer respond.

As we will see throughout this work, the choice of treatment is quite complex and depends on numerous factors, although there are some pre-established treatment options according to the stage of the disease.

Since early on, hormone deprivation therapy (ADT) has been the *standard* treatment for the treatment of prostate carcinoma, the treatment aims at androgen deprivation leading to the deactivation of AR and consequent reduction in androgen production, however, it is common after some time that there is no more response to treatment and androgen production continues, by other means, this phase is called castration-resistant prostate cancer (CPRC).

In 2011, the FDA approved the use of abiraterone acetate, used for the treatment of CPRC, this is a prodrug that inhibits androgen biosynthesis by selectively inhibiting CYP17 and thus inhibits the conversion of pregnenolone to testosterone and progesterone to dihydrotestosterone.

This review will also present some more recent approaches to comparative studies with AA, their efficacy and selectivity for therapeutic targeting.

Keywords: Prostate cancer, androgen receptor, castration resistant prostate cancer, abiraterone acetate.

RESUMO

Atualmente o cancro da próstata representa um dos cancros com maior incidência e a segunda causa de morte mais frequente nos homens por todo o mundo. Assim, o desenvolvimento de estratégias eficazes para uma deteção precoce da doença é o primeiro passo a ter em conta.

Desde que o teste antigénio específico da próstata (PSA) foi aprovado que passou a ser possível definir planos de tratamento em estadios iniciais proporcionando uma maior eficácia de tratamento, aumentando a sobrevida global.

Infelizmente nem sempre é possível detetar de forma precoce a doença e muitas vezes estamos perante um diagnóstico de doença metastática ou que se desenvolveu posteriormente à introdução de terapêuticas que deixaram de responder.

Como vamos ver ao longo deste trabalho, a escolha do tratamento é bastante complexa e depende de inúmeros fatores relacionados com o utente, embora haja algumas opções de tratamento pré-estabelecidas de acordo com o estadio da doença.

Desde muito cedo que a terapia de privação hormonal (ADT) tem sido o tratamento de eleição para o tratamento do carcinoma da próstata, o tratamento visa a privação de androgénios levando à desativação do AR e conseqüente redução na produção de androgénios, no entanto, é comum ao fim de algum tempo deixar de haver resposta ao tratamento e continuarem a produzir-se androgénios, por outras vias, sendo esta fase é chamada de cancro da próstata resistente à castração (CPRC).

Em 2011, a FDA aprovou a utilização do acetato de abiraterona, utilizado no tratamento do CPRC, este é um prófarmaco inibidor da biossíntese de androgénios inibindo de forma seletiva a CYP17 e, desta forma, inibe a conversão da pregnenolona em testosterona e da progesterona em dihidrotestosterona.

Nesta revisão, serão ainda apresentadas algumas abordagens mais recentes de estudos comparativos com o AA, a sua eficácia e seletividade para o alvo terapêutico.

Palavras-chave: Cancro da próstata, recetor de androgénios, cancro da prostata resistente à castração, acetato de abiraterona.

I. PROSTATE CANCER - OVERVIEW

The human prostate is an exocrine tubuloalveolar gland situated at the base of the bladder which surrounds the urethra and it's a part of the male reproductive system. The anatomy of the human prostate was established by McNeal in 1981, presenting as structure in which he divides the adult human prostate into an anterior fibromuscular zone and three glomerular zones (the zone surrounding the ejaculatory ducts, the transitional zone surrounding the urethra and the peripheral zone surrounding both (Henry *et al.*, 2018). Thus the human prostate is a single gland with different histological zones as shown in Figure 1.

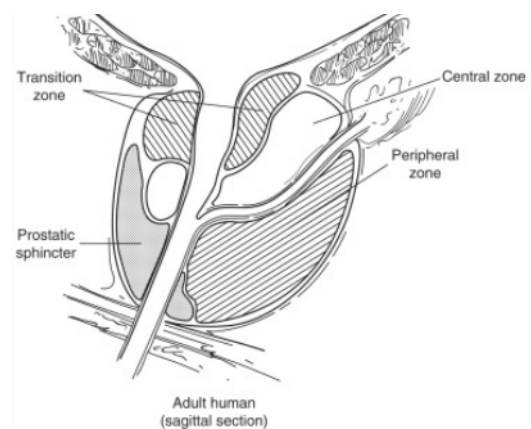


Figure 1 - Human prostate, adapted from (Ittmann, 2018).

Like all organs in our body, the prostate is formed by different types of cells that divide themselves in an organized way to replace others that are old or dead. The process of cell division and death is determined by some genes, which have the function of sending information to the cells to regulate processes, such as cellular differentiation, proliferations and death (Oncologia e Urologia, [s.d.]

Cancer is a process caused by the anomalous and disordered growth of certain cells that accumulate forming a mass, which we call tumors.

Malignant tumors, known as cancer, are characterized by their capacity to grow in an uncontrolled way, invading not only nearby tissues but also distant ones. When they spread to other organs through the blood or lymphatic flow, they give rise to a process called metastasization. It is estimated that around 40% of individuals diagnosed with this tumor develop metastatic disease. Although the vast majority of patients have a favorable initial response to medical or surgical castration (Rodrigues *et al.*, 2014).

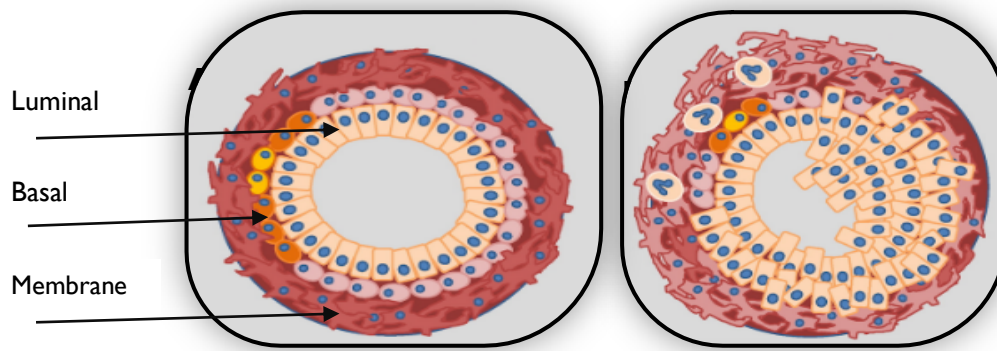


Figure 2 - (A) Epithelial cells of the normal prostate: luminal (60%), basal (40%) with the stem cells constituting ~1% of the total epithelium. (B) Cellular composition of the prostate with cancer. It is characterized by luminal hyperproliferation, loss of the basal layer and breakdown of the basal membrane, adapted from (Packer e Maitland, 2016).

Prostate cancer (PC) differs from other tumors by the slow evolution observed in most cases, which sometimes means that some symptoms only appear in advanced stages of the disease (Oncologia e Urologia, [s.d.]).

Although all men can suffer from PC. However, there is a set of factors associated with a higher risk of suffering from the disease, including age (more than 70% of cases occur in men over 65 years of age), genetic factors, environmental factors and hormonal factors (Oncologia e Urologia, [s.d.]).

1.1 Epidemiology

In 2014, it was estimated that in Portugal the incidence of this pathology amounts to 4000 cases/year, with around 1800 deaths attributed to this tumor (Rodrigues *et al.*, 2014).

After lung cancer, PC is the second most common malignant neoplasm in men, with more than 1 million new cases diagnosed annually worldwide (Yang *et al.*, 2019).

It is possible to verify that with early detection and a rapid application of therapeutic strategies, the probability of obtaining a cure is much higher. However, when cases are detected in which the disease already presents metastasis, and the therapeutic options are more limited and the prognosis does not seem to be so favorable.

The factors that determine the risk of developing PC are still not well known, although there are three well-established risk factors: age, ethnicity and heredity (Heidenreich *et al.*, 2011).

1.2 Symptomatology

Unlike other cancers, PC can develop very slowly and silently, but also be extremely aggressive and so it is difficult to determine the nature of the disease by symptoms until it reaches an advanced stage (Drudge-Coates *et al.*, 2018).

The vast majority of men with PC reveal symptoms such as fatigue, urinary symptoms (frequent urination or difficulty urinating, poor urinary flow, haematuria), impaired sexual function (painful ejaculation), bone pain, high frequency of urination (Drudge-Coates *et al.*, 2018).

1.3 Carcinogenesis

Current models of carcinogenesis refer to the existence of an 'activated' pre-malignant state. The prostate is an organ in which pre-neoplastic disorders, including proliferative inflammatory atrophy (PIA) and prostate intraepithelial neoplasia (PIN) are relatively common and are termed premalignancies that provide us with information about early prostate cancer events (Packer e Maitland, 2016).

Tumors develop almost exclusively in the peripheral zone of the organ, hence the preference of some premalignancies such as PIA and PIN (Figure 3).

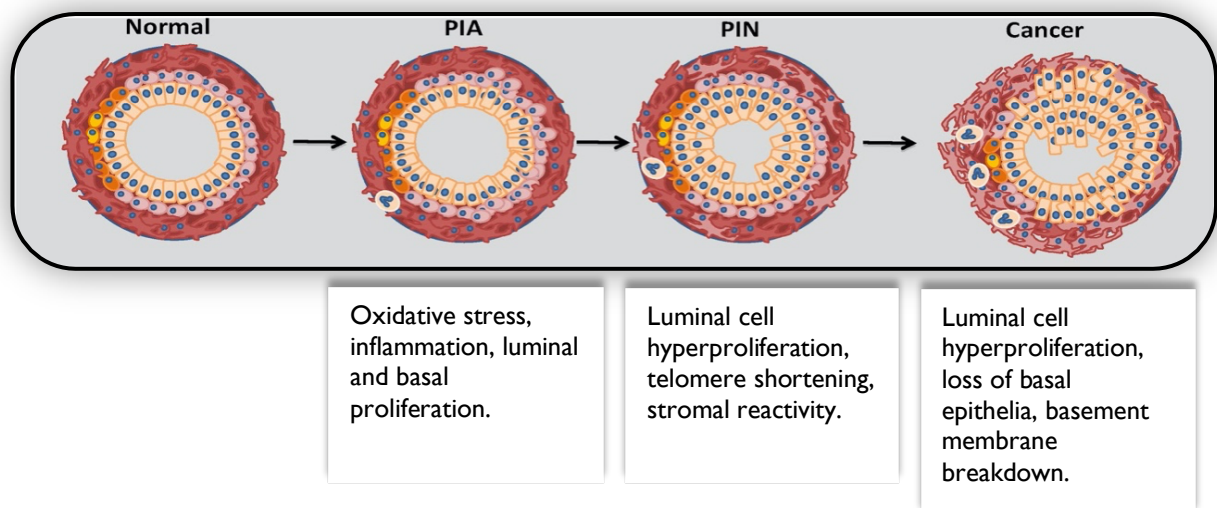


Figure 3 - Phenotypic, microenvironmental and molecular changes arising from premalignant states of prostate cancer, adapted from (Packer e Maitland, 2016).

Malignant transformation of the prostate has several stages, starting with "prostatic intraepithelial neoplasia" or PIN, followed by localized prostatic cancer and progressing to prostatic adenocarcinoma, culminating in PC with metastases.

The diagnosis of PIN is defined by proliferation of luminal cells with dysplasia along the ducts. PIN can then progress to a localized adenocarcinoma of the prostate, which then becomes localized invasive carcinoma as the basal cell layer degrades (Packer e Maitland, 2016).

Mutation is the common pathway for the transformation of a normal cell and then for the creation of intratumor heterogeneity. Thus, the analysis of tumors at more advanced stages is an overly complex process given the number of mutations (Packer e Maitland, 2016).

One of the most frequent alterations in the genome is telomere shortening, leading to high chromosome instability. Telomeres are composed of a double-stranded repeated DNA sequence (TTAGGG) that mark the beginning and end of chromosomes and is related to aging and maintaining the structural integrity of the chromosome (Meeker *et al.*, 2002)(Salimi-Jeda *et al.*, 2021).

In normal cells, by reducing telomerase activity and progressively shortening telomeres, cells progress to the process of senescence or apoptosis. However, in cancer cells, telomere lengths remain constant due to telomerase reactivation and cells continue to proliferate and inhibit apoptosis and ultimately lead to cancer development and consequently metastasis (Salimi-Jeda *et al.*, 2021). Thus, chromosomal instability in the early stage of prostate carcinogenesis may be due to telomere dysfunction, leading to cancer progression.

Studies in humans have revealed that telomeres present in tumors are often shorter, among them is the study conducted at the Department of Surgical Pathology, Johns Hopkins University School of Medicine, where the *in situ* fluorescence method for telomere length assessment was used to test the hypothesis that telomere shortening is a primary factor for tumor identification. Results can be seen in Figure 4, where clear evidence of telomere shortening in PIN epithelial cells can be found (Meeker *et al.*, 2002).

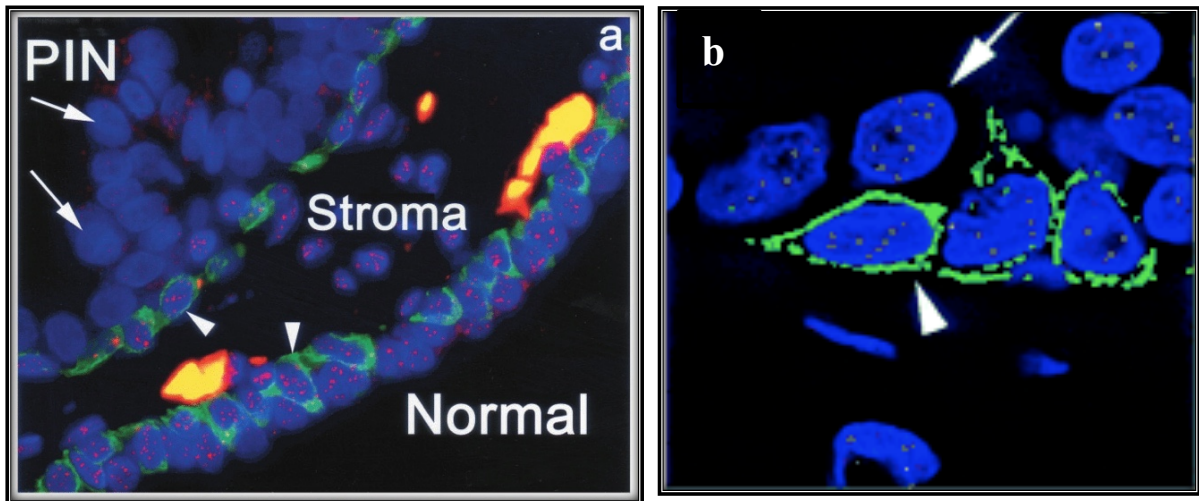


Figure 4 - Representative images of normal and PIN human prostate glands stained for telomeres. a) Short telomeres in luminal epithelial cells of PIN lesion; b) Normal prostatic epithelium with equal telomeres in luminal epithelial cells (Meeker *et al.*, 2002).

1.4 Classification and diagnostic systems

Upon the diagnosis of PC, it is necessary to classify this disease in order to predict which treatment is more successful and establish its prognosis.

The most widely used system is the Gleason classification, since there are not enough markers capable of differentiating the varieties of tumors. Thus the Gleason histopathological grading system classifies the cells according to the biopsy, comparing normal cells with different cancer cells, in order to give each tissue sample a grade between 3 and 5. A grade of less than 3 means that the tissue is close to normal and should not be considered malignant; a grade 3 suggests a slow growing tumor and a grade 5 suggests a highly aggressive form of PC (Packer e Maitland, 2016).

Furthermore, Gleason system develops a "score" by combining the two most common grades found in biopsy samples. So, grades 2 to 6 indicate low aggressiveness, grade 7 intermediate aggressiveness and grades 8 to 10 high aggressiveness.

As shown in Figure 5, we have represented the hypothesis of progression of the Gleason classification according to the different Gleason grades, the clonal model of progression, and the transition model of Gleason progression.

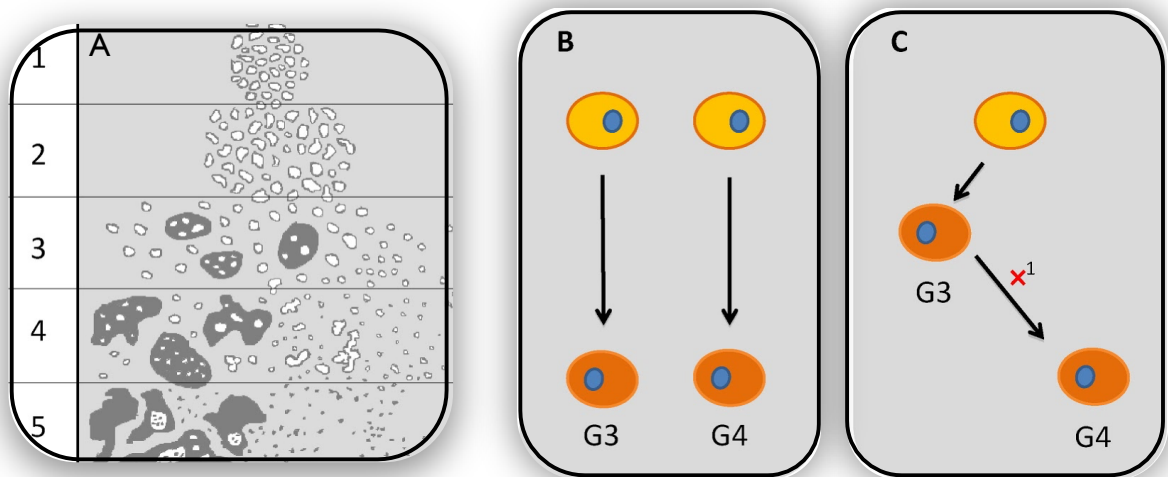


Figure 5 - Gleason grading progression hypothesis, adapted from (Packer e Maitland, 2016).

A. Gleason standards adapted from the 2010 ISUP consensus on pathology. Cumulative Gleason grades are given for the 2 dominant patterns in cancer tissue, meaning that a score from 2 to 10 can be awarded.

B. Clonal model of Gleason progression. Here, Gleason 3 and 4 tissues have distinct progenitors that give rise to the respective indolent and aggressive cancers.

C. Gleason progression transition model. A Gleason 3 cell accumulates other epigenetic/mutational changes necessary for the cell to progress and form a more advanced Gleason pattern, adapted from (Packer e Maitland, 2016).

While there are still questions about the nature of PC progression and the involvement of the single cell lineage of origin in the disease, more research is needed on the molecular evidence for progression.

The more benign nature of low-grade Gleason tumors is now reflected in a histopathological consensus classification that still bears Donald Gleason's name (Packer e Maitland, 2016).

Beyond the grade, stage of the tumor should also be assessed at diagnosis, using a staging classification system tumor, node, metastasis (TNM). Staging is currently considered fundamental for tumor classification and is therefore regularly updated as new information is received. Despite all its inconsistencies, it has endured over time (Poel, van der et al., 2020).

In order to establish the more accurate diagnosis and achieve the best classification results, staging should be performed in combination with other means of diagnosis and characterization, such as quantification of the prostate specific antigen (PSA), the previously mentioned Gleason system, rectal examination and imaging studies or nuclear medicine, making it possible to precisely understand the location of the cancer, how extensive it is and if there are metastasis (Poel, van der et al., 2020) (Rooij, de et al., 2016).

TNM in a summarized form will give us information regarding the extent of the disease regarding metastasis (M), lymph node involvement (N) and the size or extension of the tumor (T). Flowcharts have been developed to code these elements and differentiate them into stages (I-IV) (Figure 6) (Piñeros *et al.*, 2019).

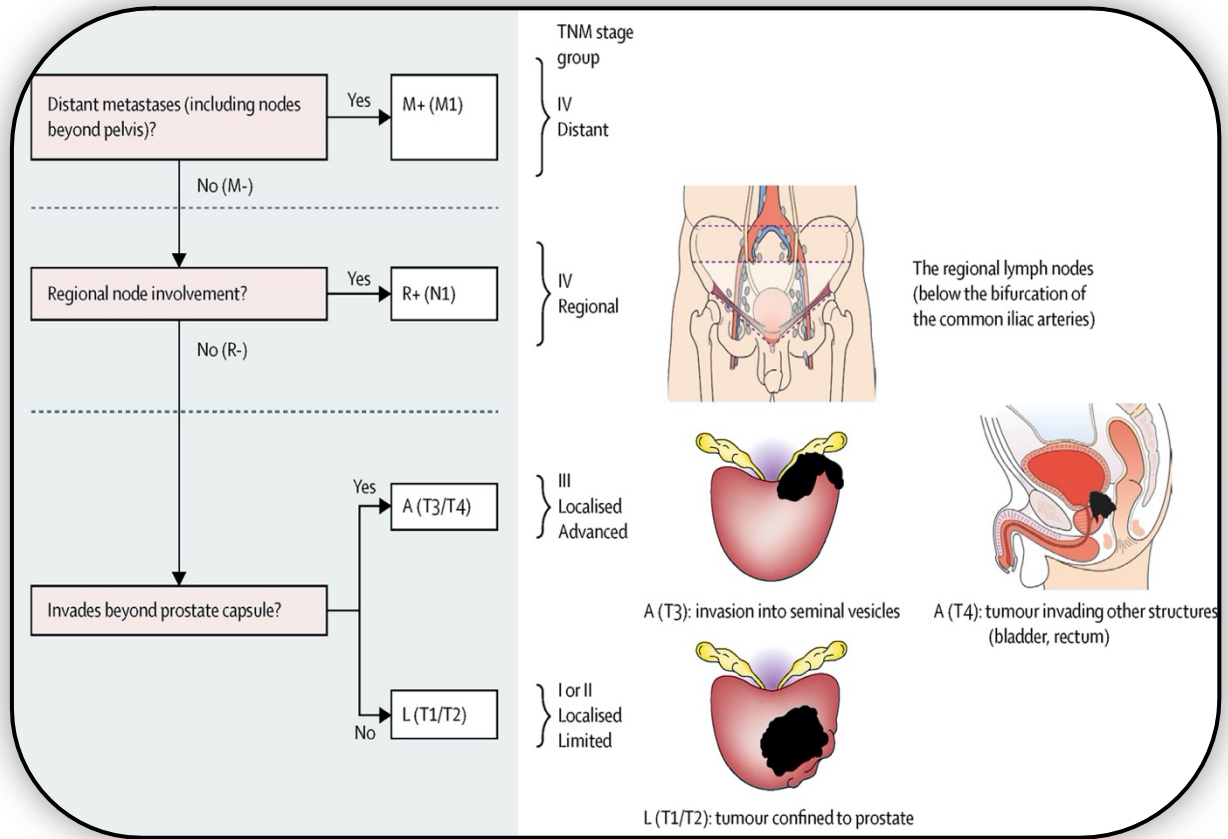


Figure 6 - TNM flowchart for prostate cancer, adapted from (Piñeros *et al.*, 2019). It is possible to observe the extension of the disease in the different stages from IV to I. Stage IV is assigned to metastatic cancer (M+), stage III to advanced localized cancer and stages I and II are typically assigned to localized cancers.

1.5 Diagnosis

Despite its slow evolution and the late appearance of its symptoms, PC can be diagnosed through specific medical tests.

Since it has been possible to screen for prostate cancer with the prostate specific antigen (PSA) test, the epidemiology has changed dramatically (Hurwitz *et al.*, 2020). The United States Food and Drug Administration (FDA) approved PSA in 1984 as a marker for PC as it is secreted only by the prostate and therefore very specific (Dejous e Krishnan, 2021).

The main diagnostic tools to diagnose PC include rectal examination, serum PSA concentration and ultrasound-guided transrectal prostate biopsies. In about 18% of patients, PC is detected by a suspicious rectal examination alone (Heidenreich *et al.*, 2011). These

diagnostic tests make it possible to identify the presence of a tumor, as well as to assess the degree of progression and characterize the tumor using the aforementioned Gleason classification system and the TNM classification system.

The higher the PSA value, the more likely is the existence of PC. Table I provides the PC rate in relation to serum PSA from a study performed in the USA in 2950 men, obtaining the following results:

Table I - Risk of Prostate cancer in relation to low prostate specific antigen values, adapted from (Heidenreich *et al.*, 2011)

PSA level (ng/mL)	Risk of PC (%)
0-0.5	6.6
0.6-1	10.1
1.1-2	17.0
2.1-3	23.9
3.1-4	26.9
<i>PC = Prostatic Cancer; PSA = Prostate Specific Antigen</i>	

However it is possible to verify that there is a high controversy in the different systems of diagnosis of the disease, this is because a PSA concentration above 4.0 ng/mL in serum is considered positive for PC (Dejous e Krishnan, 2021), however, several other conditions, such as normal aging, benign prostatic hyperplasia (enlarged prostate glands) and prostatitis (inflammation of the prostate) also result in elevated PSA levels and therefore the possibility of false positives is high, in addition, several patients with prostate cancer have PSA values below 4 ng/mL, making this test unreliable (Dejous e Krishnan, 2021).

The use of a prostate biopsy, used to confirm rectal touch and PSA tests, has been questioned over time due to the risks they present and possible consequences (Schoots *et al.*, 2020). At the moment it is already possible to use multiparametric prostate magnetic resonance imaging (mpMRI) to diagnose prostate cancer, but these techniques still need to be improved and tested on a larger scale.

2. ADVANCED PROSTATIC CANCER

It is estimated that over 40% of individuals diagnosed with PC develop metastatic disease. Although in most patients there is a favorable initial response to medical or surgical castration, progression to a state of resistance to castration is very common (Rodrigues *et al.*, 2014).

In the context of epidemiological and etiological research, aggressive PC can be defined as a cancer of clinical or pathological category T4 or Gleason score greater than or equal to 8 (Hurwitz *et al.*, 2020).

Prostate tumors that develop resistance to hormone therapy were conventionally called hormone refractory or androgen independent. More recently, given the discovery that this neoplasm has the ability to respond to second-line hormonal treatments the designation castration-resistant prostate carcinoma was introduced (Rodrigues *et al.*, 2014).

It is usually impossible to state that one therapy is clearly superior to another due to the lack of randomized clinical trials in this field. However, based on the available literature, some recommendations can be made (Heidenreich *et al.*, 2011).

Until the beginning of the last decade, metastatic castration resistant prostate carcinoma (mCPRC) was considered refractory to chemotherapy and treatment was limited to palliative care. In the late 1990s, a study demonstrated that the use of mitoxantrone with low doses of prednisone conferred a significant improvement in quality of life, compared with the use of prednisone alone.

In 2010, the FDA approved the use of two new agents for the treatment of mCPRC - Sipuleucel-T10 and cabazitaxel. In April 2011, abiraterone acetate was approved (Rodrigues *et al.*, 2014), which to date is the drug used as first line treatment in mCPRC.

3. TREATMENT

The choice of treatment for PC is a highly complex decision that incorporates several factors. In addition to patient preferences and the aggressiveness of the cancer, health status has been identified as a key aspect, which can alter the balance between benefit and harm of treatment (McMahon *et al.*, 2020).

In CRPC the cancer continues to progress despite testosterone levels from castration. In men with non-metastatic CRPC (nmCRPC), progression rates are high, about 70% of men with nmCRPC develop metastases within the first 5 years, while 33% progress to mCRPC within 36 months (Cornford *et al.*, 2021).

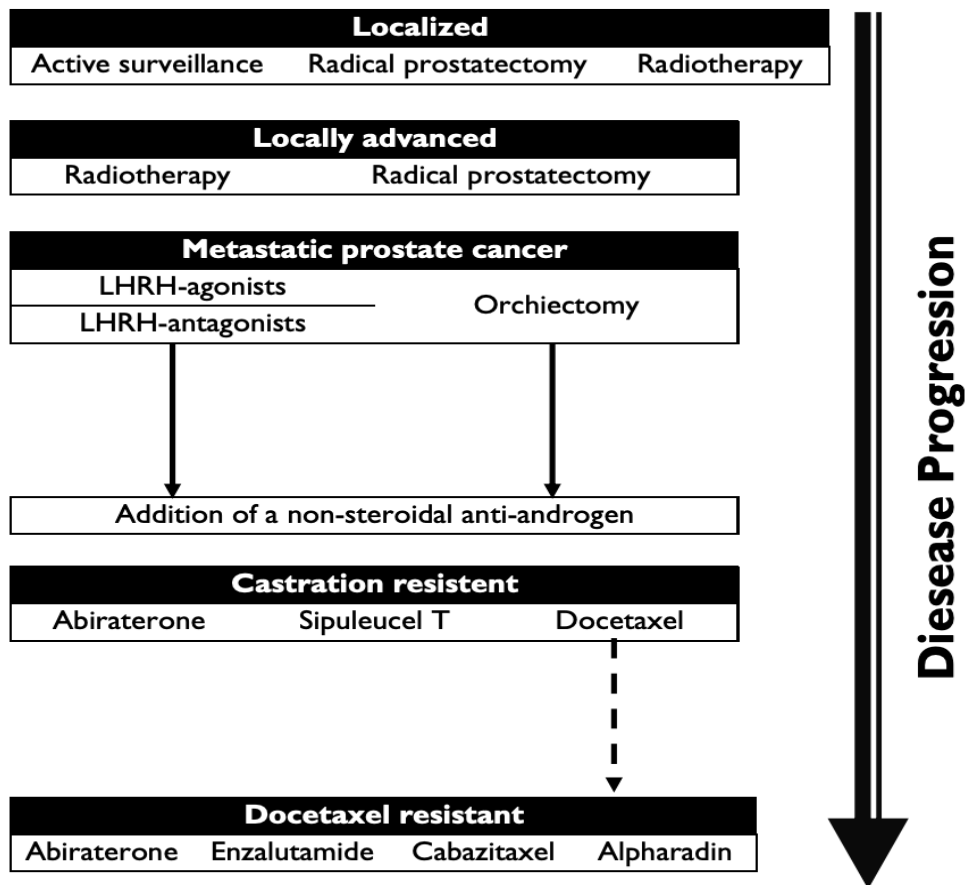


Figure 7 - Therapeutic options for PC at different stages of the disease, adapted from (Helsen *et al.*, 2014).

As PC is one of the most prevalent cancers in men, there is a growing public health concern that has led to numerous efforts to achieve treatments based on dynamic models, according to the different stages of the disease (Figure 7). The standard of care for metastatic prostate cancer is hormone therapy, which reduces androgen production that fuels prostate tumor cell growth (Reckell *et al.*, 2021).

Despite the availability of new androgen directed treatments for mCRPC such as abiraterone acetate and others, prostate cancer remains an incurable disease (Cornford *et al.*, 2021).

3.1 Anti-Androgenic Treatment

Androgens are hormones, with a steroid core, responsible for male sexual characteristics, testosterone being the most relevant in the fight against PC.

About 90% of testosterone is synthesized from testicular Leydig cells and 10% from the adrenal glands. Testosterone production is regulated by the luteinizing hormone (LH)

produced in the pituitary gland which in turn is controlled by the luteinizing release hormone (LHRH) generated in the hypothalamus (Khera *et al.*, 2014) (Figure 8).

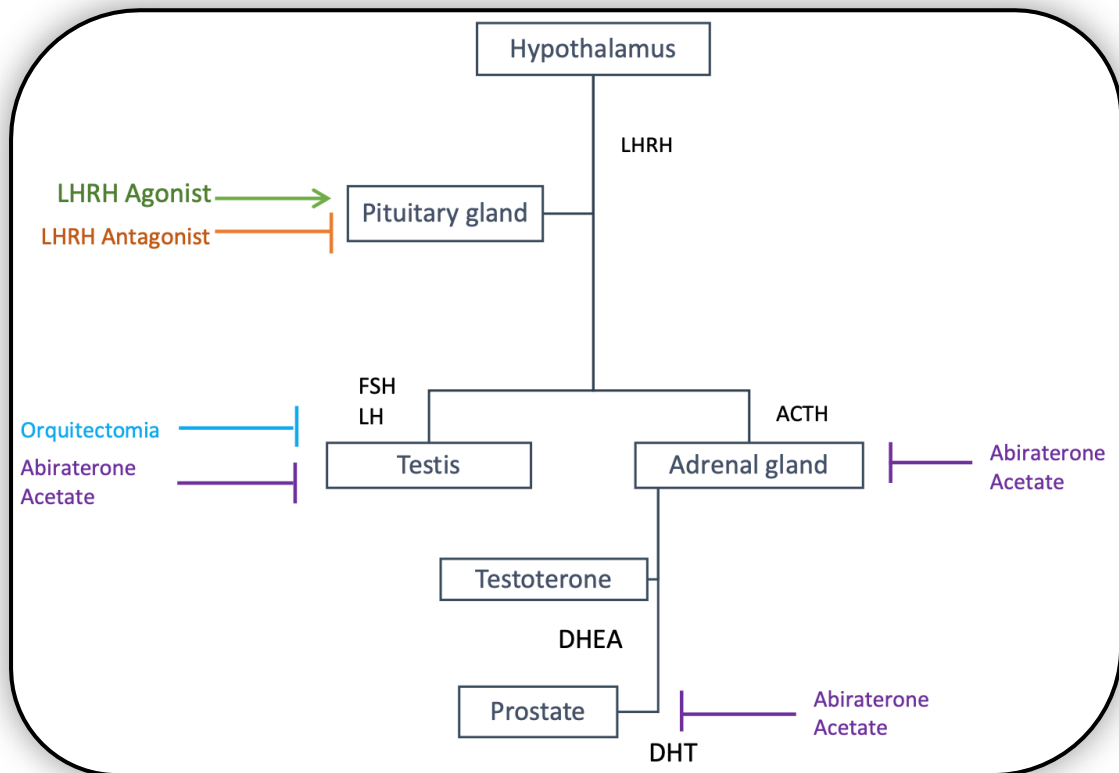


Figure 8 - Androgen deprivation therapy. LHRH: luteinizing hormone releasing hormone; FSH: follicle-stimulating hormone; LH: luteinizing hormone; ACTH: adrenocorticotrophic hormone; DHEA: dehydroepiandrosterone; DHT: 5 α -dihydrotestosterone, adapted from (Helsen *et al.*, 2014).

In this way 5 α -dihydrotestosterone (DHT) will stimulate the growth of both normal cells and cancer cells.

One way to combat the imbalance caused by AR of androgen signaling will be through tumor deprivation of androgens. By analyzing figure 8, it is possible to see that LHRH analogues, both agonists and antagonists, can inhibit testosterone synthesis in the testis and to inhibit dehydroepiandrosterone (DHEA) in the adrenal glands by targeting the hypothalamus pituitary gonadal/ adrenal axis.

As for CYP17A1, it will cause androgen deprivation by inhibiting the intracellular biosynthesis of androgens in the testis adrenals from cholesterol.

In the prostate, the primary androgen is DHT, produced intracellularly from testosterone by the enzyme 5 α -reductase (5-AR). DHT binds to androgen receptors (AR), forming the androgen-AR complex, stimulating transcription of genes with androgen response elements (Khera *et al.*, 2014) initiating the process of male sexual differentiation.

Testosterone can only enter prostate cells when it has the free form, once inside the cells the testosterone is converted into DHT (Figure 9). DHT has a high affinity for the AR leading to the displacement of heat shock proteins (HSP) from the AR. The AR thus translocates to the nucleus where dimerisation occurs and binds to the androgen response element (ARE) in the promoter region of target genes, such as PSA and serine protease transmembrane 2 (TMPRSS2) (Figure 9) (Tan *et al.*, 2015).

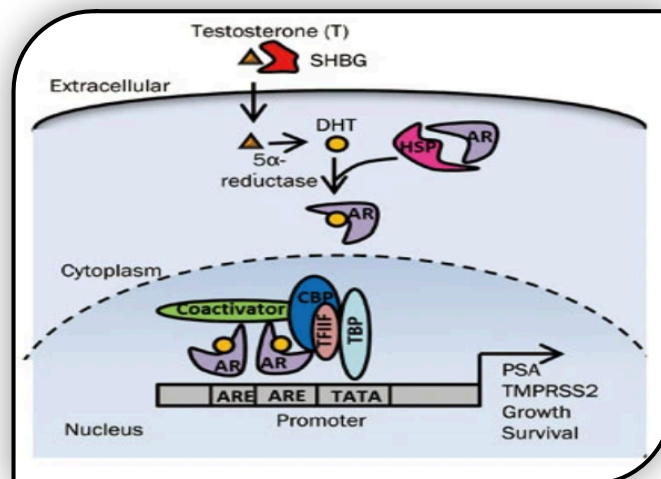


Figure 9 - Androgens an AR action, adapted from (Tan *et al.*, 2015)

Establishing the basis for androgen deprivation therapy (ADT) in the treatment of PC has proved an exhausting struggle. In 1941, Charles Huggins (Nobel Prize in Medicine 1966) demonstrated that reduction of testosterone by surgical castration or injection of estrogens induces a major regression of PC, through a decrease in tumor volume and delay in its progression, as well as rapid symptom relief in symptomatic metastatic PC. Years later, the discovery of the gonadotropin releasing hormone receptor (GnRH) and the synthesis of the first GnRH analogues would definitively establish ADT as the key systemic treatment in PC (Tombal, 2012).

Patients initially respond well to surgery and medical castration through ADT which reduces the production of androgens, mainly DHT, through the administration of drugs targeting LHRH (Snow *et al.*, 2019). However, it is known that ADT is not free of adverse effects, with an impact on patients' quality of life and possibly also on overall survival (Rolim *et al.*, 2014).

Despite castration mediated reduction of testosterone synthesis, adrenal glands, as well as prostate cancer tissues, continue to produce androgens, leading to PC growth regardless of continued testosterone inhibition. This stage is known as mCRPC, which represents an

obstacle to treatment. In these situations, Abiraterone Acetate (AA) has proven to be an asset in the treatment of advanced PC (Thakur *et al.*, 2018) as we can see below.

3.1.1 ABIRATERONE ACETATE

3.1.1.1 Physical-Chemical Properties

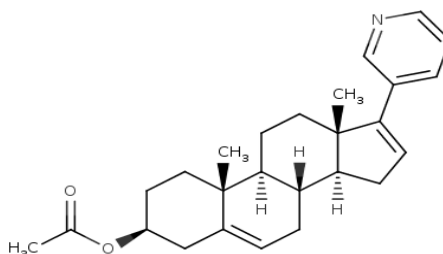


Figure 10 – Metabolism of AA

Abiraterone acetate (AA) ($C_{26}H_{33}NO_2$) is a steroid ester obtained by formal condensation of the 3-hydroxy group of abiraterone with the carboxy group of acetic acid. A prodrug that is converted *in vivo* to abiraterone. Used for treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer (ChEBI).

3.1.1.2 Drug development and mode of action

AA is a pregnolone analogue and a cytochromeP450 c17 (CYP17A1) inhibitor that has been approved in the US in 2011 after demonstrating a ~4 month survival benefit in metastatic PC refractory to docetaxel (Harshman e Taplin, 2013).

AA is a 3β -acetoxy prodrug that is easily deacetylated at the hepatic level into abiraterone. It is the first second line hormonal agent proven to improve survival in mCPRC. It selectively inhibits CYP17 and thus inhibits the conversion of pregnenolone in DHEA and progesterone into testosterone and DHT (Vasaitis, Bruno e Njar, 2011).

In addition to abiraterone's interactions with the molecular targets, mentioned above, its pharmacological activity continues to be the subject of numerous studies in order to find new forms of treatment. It has been shown that the AA can be hydrolyzed into abiraterone (Figure 11), and then metabolized by different pathways, the main one is via sulfotransferase 2A1 (SULT2A1) that converts abiraterone into abiraterone sulphate (M45) and by SULT2A1 and CYP3A4 that converts abiraterone into abiraterone sulphate N-oxide (M31). M45 and M31 will be the inactive metabolites and will account for over 40% of the drug present in plasma (Benoist *et al.*, 2016).

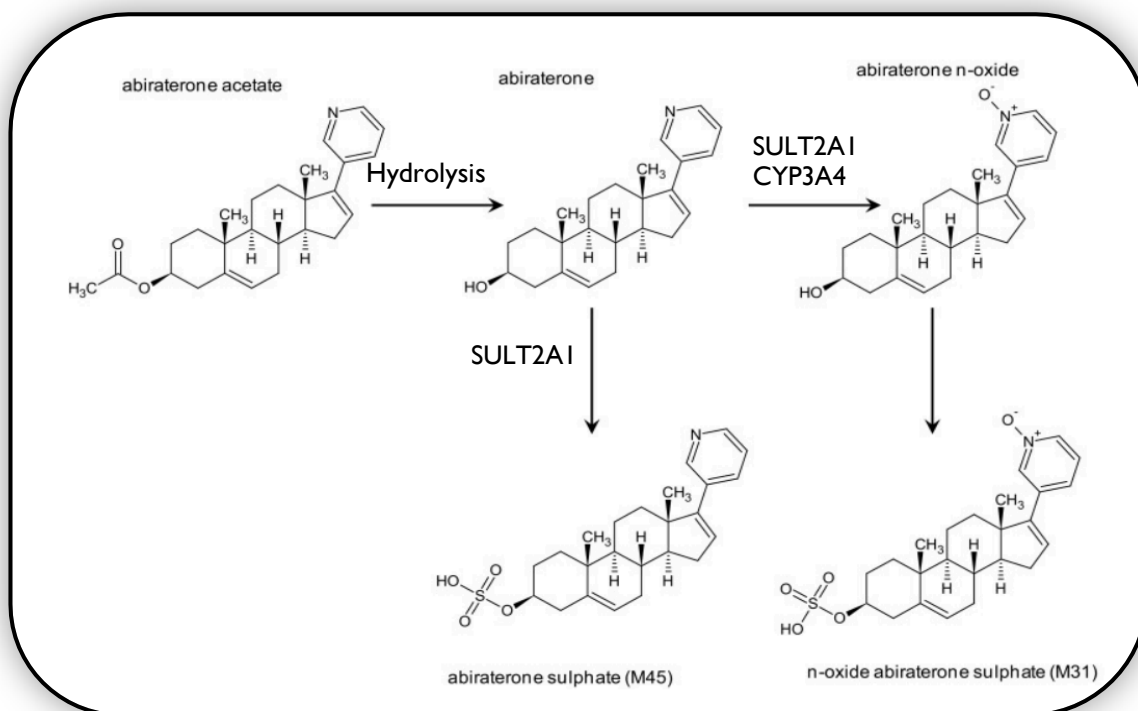


Figure 11 - Metabolism of AA. The prodrug abiraterone acetate is converted to abiraterone by hydrolysis. Thereafter, abiraterone is extensively metabolized by several other pathways, adapted from (Benoist *et al.*, 2016).

Another example is provided by more recent studies have revealed that 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase (3 β -HSD) oxidize abiraterone at the C3 position of the steroid fragment with the production of active 3-keto-derivative- Δ^4 -abiraterone (D4A) (Figure 12) (Masamrekh *et al.*, 2020).

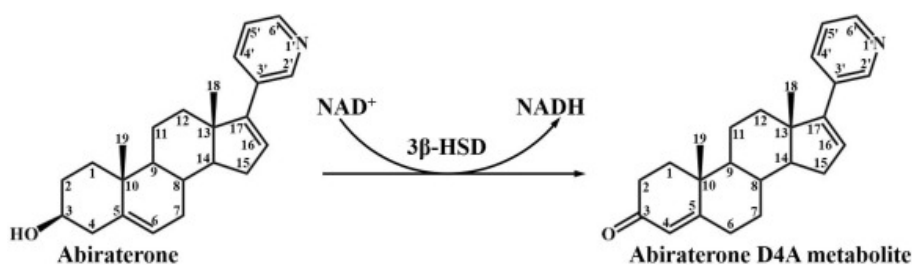


Figure 12 - Biotransformation of abiraterone into the D4A metabolite of abiraterone.

This metabolite inhibits both CYP17A1 and 3 β -HSD, and has also been shown to be more active than abiraterone, making it a potential drug for the treatment of PC (Masamrekh *et al.*, 2020).

The cytochrome P450 (P450, CYP) enzymes are the main catalysts involved in the oxidation of various compounds including steroids, this is mainly due to the flexibility of the proteins to bind (Peter Guengerich *et al.*, 2019).

Over the years there has been a broad focus on developing CYP17 inhibitory compounds, with AA currently still one of the best accepted. As already mentioned, AA inhibits the enzyme 17 α -hydroxylase- C_{17,20}-lyase (CYP17). This enzyme is located in the endoplasmic reticulum in the adrenals, testes, placenta and ovaries, and is present in the synthesis of sex steroids and glucocorticoids. It is encoded by a single gene found on chromosome 10 in humans. This enzyme will convert 21-carbon steroids into 19-carbon androgens, since it has both 17 α -hydroxylase activity and C_{17,20}-lyase activity, and requires P450 reductase to transfer electrons in the presence of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) for both catalytic activities (Tang *et al.*, 2008).

In the first transformation the pregnenolone (21 carbons) will be hydroxylated by action of the 17 α -hydroxylase resulting in 17 α -hydroxypregnenolone which can undergo a new transformation through the 17,20-lyase resulting in the 19-carbon androstane DHEA. At the same time the progesterone will be hydroxylated by the action of 17 α -hydroxylase resulting in 17 α -hydroxyprogesterone (Figure 13) (Petrunak *et al.*, 2017). 17 α -Hydroxyprogesterone will be converted peripherally to testosterone by 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase and to dihydrotestosterone by 5 α -reductase (Grist e Attard, 2015).

The existence of mutations or clinical inhibition that may influence these CYP17A1 reactions may lead to blockade of both androgen and glucocorticoid production (Petrunak *et al.*, 2017). A blockade in glucocorticoid production will stimulate the secretion of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) leading to a compensatory overproduction of mineralcorticoids which may manifest itself clinically as hypertension, hypokalaemia and peripheral edema. In order to control these undesirable effects, it is necessary to administer prednisone or hydrocortisone to achieve homeostatic adjustment when using CYP17 inhibitors (Vasaitis, Bruno e Njar, 2011).

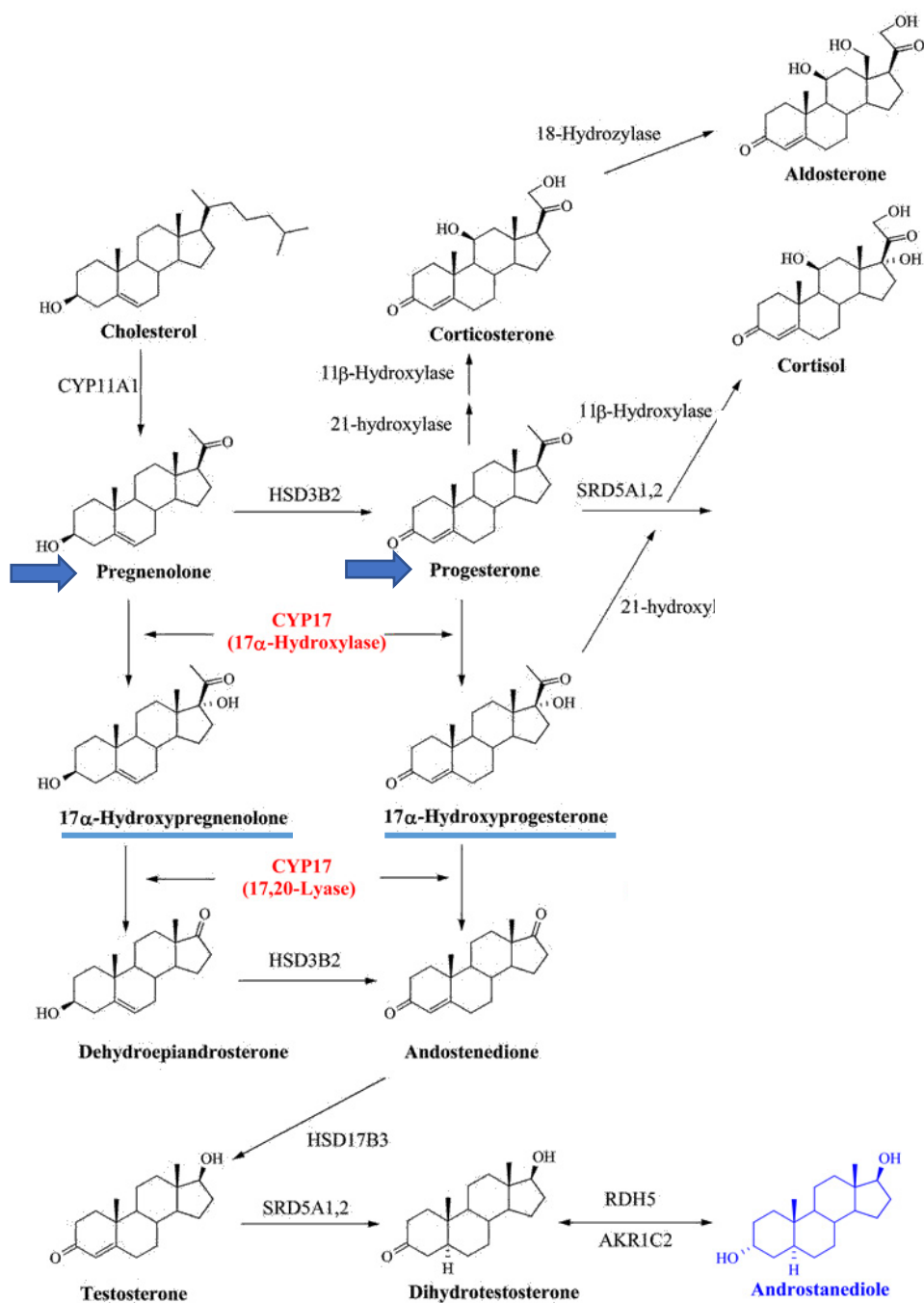


Figura 13 - Steroid biosynthesis, adapted from (Vasaitis, Bruno e Njar, 2011).

Thus, more specific CYP17 inhibitors emerged, which present themselves as steroids or nonsteroids. Steroidal inhibitors are structurally similar to the substrates pregnenolone and progesterone by promoting changes in the D ring at the C17 position. These are further divided into competitive type I inhibitors and competitive type II inhibitors, according to the binding of the inhibitor to the active site of the enzyme (Vasaitis, Bruno e Njar, 2011).

3.1.13 Therapeutic indications

AA is indicated in association with prednisone or prednisolone in the treatment of metastatic prostate cancer in adult men in combination with ADT, in the treatment of mCPRC), in asymptomatic or mildly symptomatic adult men after failure of ADT, and for whom chemotherapy is not yet clinically indicated. And finally in the treatment of mCPRC in adult men in whom the disease has progressed during or after a docetaxel based chemotherapy regimen (INFARMED).

AA, suppresses testosterone and cortisol production in patients with mCRPC, but cortisol precursors with mineralocorticoid activity increase during AA monotherapy. Co-administration of prednisone in low doses (5 mg twice daily) serves as glucocorticoid replacement therapy, promoting a reduction in the incidence and severity of adverse effects caused by mineralocorticoids (Auchus *et al.*, 2014).

3.1.1.4 Pharmacokinetic Properties

Following administration of AA, pharmacokinetics have been studied in healthy subjects, patients with advanced metastatic PC and in cancer free subjects with hepatic or renal compromise. AA is rapidly converted *in vivo* to abiraterone, an inhibitor of androgen biosynthesis (INFARMED).

With regard to absorption, oral administration of fasting AA, the time to reach the maximum plasma concentration of abiraterone is approximately 2 hours. Administration of AA with food, compared to fasting administration, results in up to a 10 fold increase in Area Under the Curve [AUC] and up to a 17-fold increase in maximum serum concentration that a drug achieves in a specified compartment [C_{max}] (Benoist *et al.*, 2016), of the mean systemic exposure of abiraterone, depending on the fat content of the meal. Thus, AA should not be taken with food. It should be taken at least one hour before or at least two hours after food intake (INFARMED, [s.d.]). AA is classified as a Biopharmaceutical Classification System (BCS) class IV drug due to its low solubility and low permeability characteristics. The solubility of AA decreases rapidly at pH > 1 (INFARMED).

Following oral administration of abiraterone [14C]-acetate capsules, AA is hydrolysed into abiraterone, which undergoes metabolism, including sulfation, hydroxylation and oxidation, primarily in the liver. The average half-life of abiraterone in plasma is approximately 15 hours, based on data from healthy subjects (INFARMED).

3.1.1.5 Side Effects and Interactions

Administration with food significantly increases the absorption of abiraterone acetate, so this medicine should not be taken with food.

In a clinical pharmacokinetic interaction study of healthy subjects pretreated with a strong CYP3A4 inducer, rifampicin, 600 mg per day for 6 days, followed by a single dose of 1,000 mg abiraterone acetate, the mean plasma of abiraterone decreased by 55%. Strong CYP3A4 inducers (e.g., phenytoin, carbamazepine, rifampicin, rifabutin, rifapentine, phenobarbital, St. John's wort [*Hypericum perforatum*]) should be avoided during treatment unless there is no therapeutic alternative (INFARMED).

Abiraterone is contraindicated in patients with severe liver failure. In situations where alternative treatments are not an option, a lower starting dose should be given. In cases where an additional dose is required, the therapeutic dose should be monitored and possible side effects considered (Benoist *et al.*, 2016).

3.1.1.6 Associations with other drugs

Among the various treatments for PC, ADT can effectively control the disease, but only up to a certain period, after which the treatment is characterized by developing a resistance to castration that leads to disease progression. At this moment, various options are beginning to appear for the treatment of mCRCP with several drugs such as enzalutamide, sipuleucel-T, cabazitaxel, radio-223 and AA. Docetaxel and prednisone have always been the first line agents used against mCRPC, however, there are almost no second-line agents available, and it was found that AA could be used as a second-line treatment (Thakur *et al.*, 2018).

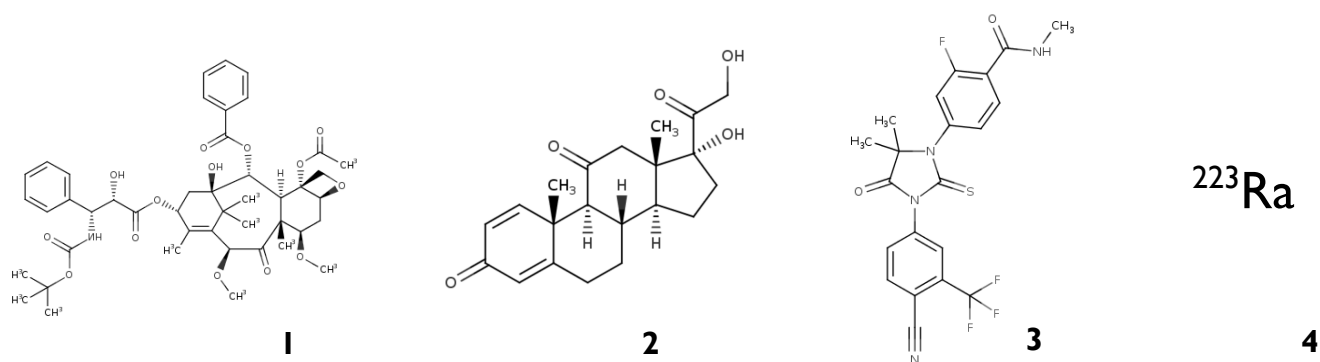


Figure 14 - Chemical structures used in the treatment of CRPC.

Abiraterone acetate and Cabazitaxel

Cabazitaxel (**1**) (Figure 14) is a second generation taxane indicated for the treatment of patients with mCRPC pretreated with castration and docetaxel. The combination of AR targeted therapy and chemotherapy may maximize antitumoral activity in patients with mCRPC previously treated with docetaxel (Massard *et al.*, 2017).

Based on a study conducted in 2017, by Massard *et al.*(2017) where they aimed to determine the maximum tolerated dose (MTD) and dose limiting toxicities (DLTs) of **1** plus abiraterone (phase I), and the prostate specific antigen (PSA) response defined as a $\geq 50\%$ confirmed reduction (phase II), we can conclude that, these phase I / II, studies, showed that the administration of **1** in combination with abiraterone was generally well tolerated when both agents were administered at the approved doses.

The tolerability profile was consistent with the established safety profiles of **1** and abiraterone. There was no evidence of a pharmacokinetic interaction between **1** and abiraterone. The overall safety profile of **1** plus abiraterone was consistent with the safety profiles of each individual component (Massard *et al.*, 2017).

Abiraterone acetate and prednisone

Prednisone (**2**) (Figure 14) is a synthetic glucocorticoid drug that is particularly effective as an immunosuppressant and affects virtually all of the immune system. **2** is a prodrug that is converted by the liver into prednisolone (with a β -hydroxy group instead of the oxo group at position 11), which is the active drug and also a steroid (ChEBI).

Low-dose abiraterone acetate plus **2** treatment was associated with a significant improvement in overall survival in patients treated with mCRPC chemotherapy, with significant improvements in all parameters analyzed compared with placebos plus ADT, delaying time to chemotherapy initiation, subsequent PC therapy, pain progression and

symptomatic skeletal events (Fizazi *et al.*, 2019).

Combination with **2** or prednisolone 5 mg/ twice daily promotes a decrease in adverse events such as hypokalaemia, hypertension and fluid retention, which may occur as a result of CYP17A1 inhibition with abiraterone (Auchus *et al.*, 2014).

Abiraterone acetate and Enzalutamide

Enzalutamide (**3**) (Figure 14) is a benzamide obtained by formal condensation of the carboxy group of 4-{3-[4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl]-5,5-dimethyl-4-oxo-2-thioxoimidazolidin-1-yl}-2-fluorobenzoic acid with methylamine. It is used for the treatment of metastatic castration-resistant PC (ChEBI).

Although both are androgen-directed, they have a distinct mechanism of action. AA inhibits androgen synthesis while **3** blocks the AR signaling pathway.

In a phase 2, a comparative study conducted in Canada, British Columbia by, Khalaf *et al.*, (2019) concluded that abiraterone and **3** have similar first-line activity for mCPRC. **3** retains clinical activity as a second-line drug after abiraterone, while abiraterone does not retain second line activity after **3**. These results show that treatments where AA is used first followed by **3** are preferred, showing clinical benefits (Khalaf *et al.*, 2019).

Abiraterone acetate and Radium-223

Radium-223 (**4**) (Figure 14) improves overall survival and delays the onset of symptomatic skeletal events in patients with CPRC and bone metastases. It is a targeted alpha therapy that preferentially binds to bone metastases and induces double stranded DNA in tumor cells, osteoblasts and osteoclasts (Smith *et al.*, 2019). However, in a double-blind, randomized, placebo-controlled study by, Smith *et al.* (2019), it was found that the concomitant use of **4** and AA plus prednisolone did not increase skeletal event survival in patients with bone mCRPC, on the other hand it came to intensify the risk of fractures. For the moment its simultaneous use with AA and prednisolone is not recommended (Smith *et al.*, 2019).

3.1.1.7 New Approaches

As already mentioned, AA is the first selective inhibitor of CYP17A, used for the treatment of patients with mCRPC, with several studies done to understand its effects on adrenal androgen biosynthesis. Thus, in a study conducted in 2016 by the Department of Nephrology, Hypertension and Clinical Pharmacology of the University Hospital of Bern, it was found that, unexpectedly, abiraterone would come to cause a complete blockade in the activity of CYP21A2 (Udhane *et al.*, 2016). This would be justified by the fact that both enzymes are found in the endoplasmic reticulum, they are 64% structurally similar, and both belong to the cytochrome P450 family of proteins and have a heme group for abiraterone pyridine coordination (Figure 15) (Malikova *et al.*, 2017) (Fehl *et al.*, 2018).

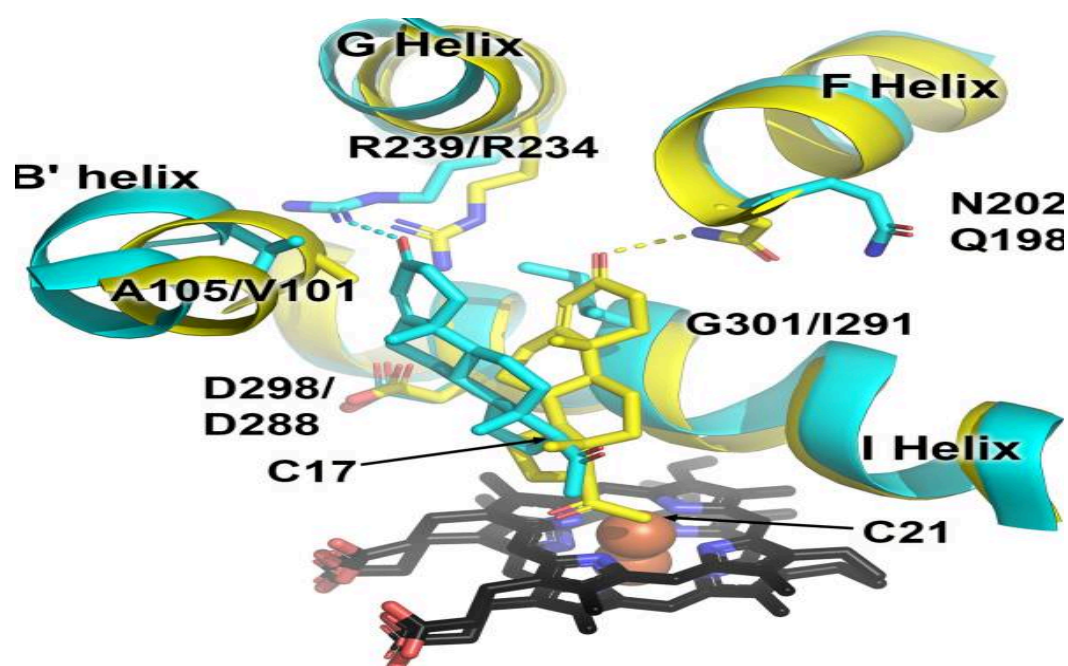


Figure 15 - Comparison of human CYP17A1 (yellow) and CYP21A2 (cyan), both bound to progesterone. Heme represented by black rods and with the iron in sphere in red colour, adapted from (Fehl *et al.*, 2018).

The 21-hydroxylase has a relevant role in the production of glucocorticoids (cortisol) and mineralcorticoids (aldosterone), and it is fundamental to maintain cortisol levels so that there is no interruption of gonadal function. The fact that, in this study, a complete blockage of CYP21A2 activity was observed, showed that AA is not a specific inhibitor of CYP17A1 and that it may also inhibit CYP21A2 activity, bringing additional complications (Udhane *et al.*, 2016). Reducing the inhibition of CYP21A2 by AA could bring some advantages in the

collateral effects evidenced by this enzyme, without having to resort to the joint administration of glucocorticoids (Fehl *et al.*, 2018).

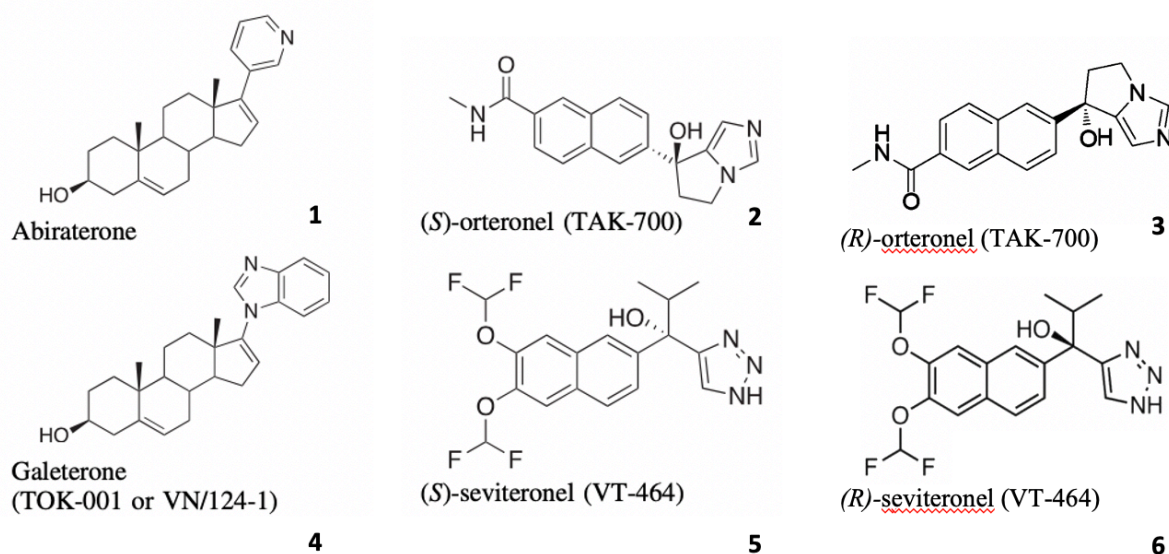


Figure 16 - Chemical structures of steroidal and nonsteroidal CYP17 inhibitors.

New forms of treatment are emerging as a means of addressing some of the side effects of AA, with some CYP17AI inhibitors entering clinical trials including the steroidal inhibitor galeterone (TOK-001) (**4**) (Figure 16) and the nonsteroidal naphthalene-based inhibitors (*S*)-orterone (TAK-700) (**2**) and (*S*)-seviterone (VT-464) (**5**). (Petrunak *et al.*, 2017). Nonsteroidal inhibitors will selectively inhibit the lyase reaction, sparing the 17-hydroxylase activity, an activity that is fundamental for glucocorticoid biosynthesis.

Galeterone interrupts AR signalling through 3 pathways, these are: AR degradation, which reduces the amount of androgen receptor available to tumour cells, through inhibition of the CYP17 enzyme, blocking testosterone synthesis and finally through inhibition of AR, which blocks its binding to testosterone or DHT (Ramalingam, Ramamurthy e Njar, 2017).

TAK-700 was originally known as VN/124-1, inhibits only 17,20-lyase activity allowing it to escape the side effects associated with inhibition of glucocorticoid synthesis by 17 α -hydroxylase (Hara *et al.*, 2013).

VT-464 is an orally administered non-steroidal CYP17 lyase inhibitor that has a biochemical structure distinct from that of abiraterone and galeterone. It inhibits CYP17 lyase and does not cause one of mineralocorticoid excess and may avoid associated toxicities (Bambury e Rathkopf, 2016).

According to the study presented by Petrunak *et al.*, (2017) regarding the binding of nonsteroidal inhibitors to CYP17AI it was possible to verify that (**2**), (**3**) and (**5**) (Figure 16)

showed a strong affinity with K_d values of 40 ± 7 , 56 ± 8 and 31 ± 7 nM, respectively. However, **(6)** revealed a low affinity with K_d values of 290 ± 10 nM (Petrunak *et al.*, 2017).

On analysis of the crystal structure of CYP17A1 with orteronel it was found that **(3)** when bound to the active site of CYP17A1 is oriented similarly to steroid substrates, with one face of the naphthalene ring positioned flat to I helix and the oxygen of the amide substituent directed to a residue in F helix (Petrunak *et al.*, 2017).

Some similarities between the two enantiomers can be seen in this figure. Both have an angle of 60° to the heme plane and with one face of the naphthalene nucleus positioned flat against I helix. However, **(2)** (Figure 17) is oriented towards helix G instead of F helix as shown in structure **(3)** (Petrunak *et al.*, 2017).

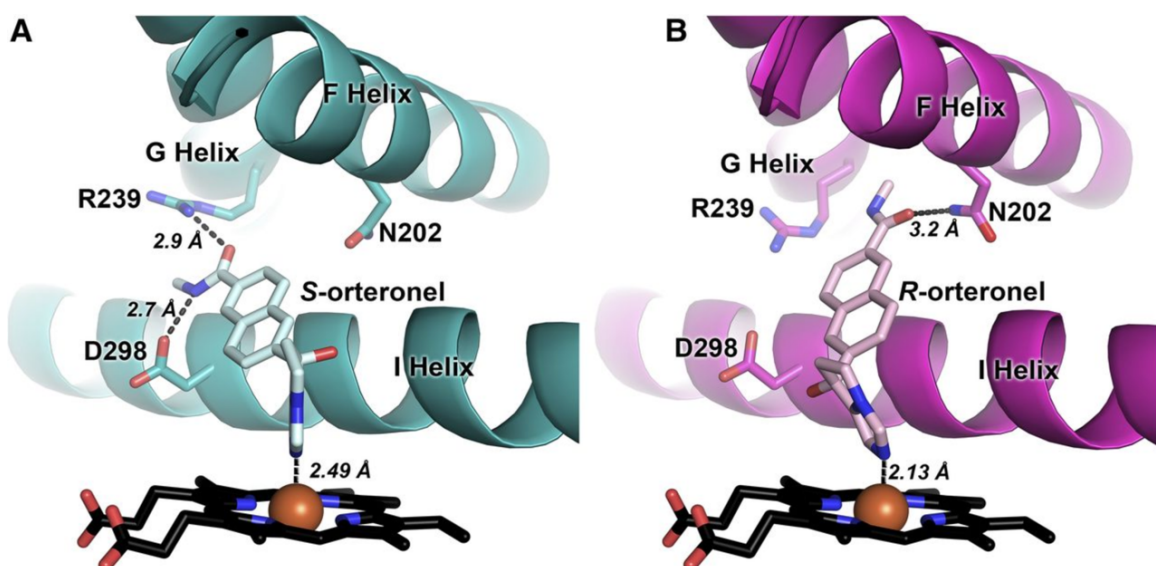


Figure 17 - Interaction of A **(2)** and B **(3)** with CYP17A1 active site residues, adapted from (Petrunak *et al.*, 2017)

Of the two nonsteroidal CYP17A1 inhibitors entering clinical trials **(5)** was the one shown to be most selective for 17,20-lyase inhibition demonstrating 10 fold potency. By density analysis we find that the naphthalene ring is flat against helix I as observed in **(2)** and **(3)**. However, there are no hydrogen bonds at helices F and G (Petrunak *et al.*, 2017).

Observing Figure 15 we conclude that the hydroxyl group binds to the V482 backbone carbonyl via a hydrogen bond (average distance = $2.9 \pm 0.1 \text{ \AA}$) and that one of the triazole nitrogens establishes a hydrogen bond with the T306 side chain (average distance = $3.1 \pm 0.2 \text{ \AA}$) (Petrunak *et al.*, 2017).

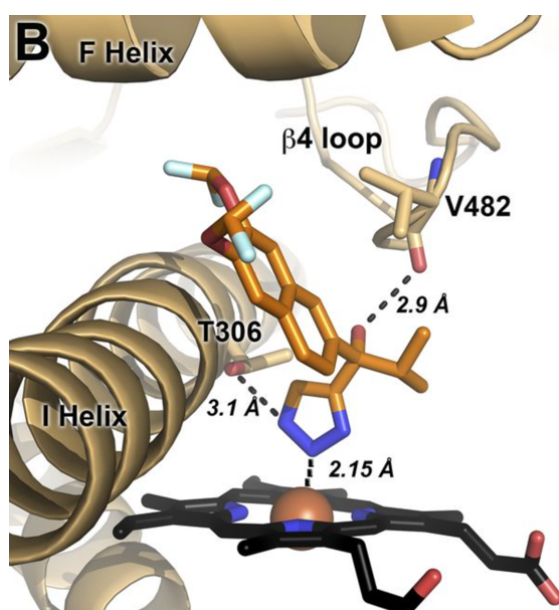


Figure 18 - Interactions between CYP17A1 active site and (S)-seviteronel, adapted from (Petrunak *et al.*, 2017)

In order to establish comparisons with regard to the Fe-N binding mode, it was necessary to make an assessment with regard to the inhibition of 17,20-lyase by determining the IC_{50} , using 17α -hydroxypregnenolone at a concentration for which k_m was previously determined ($1,2 \mu M$) and in the presence of cytochrome b_5 (stimulant of the lyase reaction). The values obtained can be seen in table 2.

Table 2 - Summary of IC_{50} values for inhibition of 17α -hydroxypregnenolone 17,20-lyase, hydroxylation of progesterone and pregnenolone and selectivity rates, adapted from (Petrunak *et al.*, 2017).

Inhibitor	Lyase	Progesterone	Progesterone	Pregnenolone	Pregnenolone
	IC_{50}	Hydroxylase	Hydroxylase	Hydroxylase	Hydroxylase
		IC_{50}	IC_{50} Lyase	IC_{50}	IC_{50} Lyase
	nM	nM	IC_{50}	nM	IC_{50}
Abiraterone	36±2	76±5	2,1±0,2	121±7	3,3±0,3
Galeterone	100±10	130±10	1,3±0,2	150±20	1,5±0,3
(S)-orterone	210±20	950±70	4,5±0,5	700±100	3,3±0,6
(R)-orterone	460±90	4000±30	8±2	5000±1000	11±3
(S)-seviterone	430±40	1170±90	2,7±0,3	700±100	2,1±0,4
(R)-seviterone	5000±1000	11300±9000	2,3±0,5	N/D	N/D

Analysing the values presented, we can see that **(1)** (Figure 16) showed greater potency for inhibition of 17,20-lyase and that **(4)** was 3 times less potent, however, superior to the other nonsteroidal inhibitors, the same can be observed in the hydroxylation reactions of progesterone and pregnolone (Petrunak *et al.*, 2017).

Comparison of IC_{50} values for both reactions allows us to determine the selectivity of the inhibitor for the 17,20-lyase reaction over the hydroxylase reactions of progesterone and pregnolone. More selective inhibitors have higher IC_{50} values for the hydroxylase reaction and lower IC_{50} values for 17,20-lyase reactions. Thus, selectivity is defined as a ratio of 17-hydroxylase IC_{50} / 17,20-lyase IC_{50} . Therefore, a selectivity of 1 indicates no selectivity for the 17,20-lyase reaction while higher values indicate higher selectivity for the 17,20-lyase reaction (Petrunak *et al.*, 2017).

All the inhibitors mentioned above have higher selectivity factors in the 17,20-lyase reaction with respect to 17-hydroxylase, thus values greater than 1. Due to the poor potency and selectivity observed by **(6)**, it was not evaluated for inhibition of pregnolone (Petrunak *et al.*, 2017).

Therefore, we found that **(1)** (Figure 16) was shown to have a higher overall potency ($IC_{50} = 36 \pm 3$ nM) and that **(4)** exhibited a ~ 3 fold lower potency. With regard to the non steroidal ones the most potent was **(2)** ($IC_{50} = 210 \pm 20$ nM).

We can thus conclude that the classification with regard to potency is broadly consistent with the clinical success of CYP17A1 inhibitors presented so far (Petrunak *et al.*, 2017).

4. CONCLUSION

Over the last few years we have witnessed a huge effort to improve intervention techniques in PC, especially in mCPRC. We are watching an increase in the number of drugs being tested with high specificity, but most of them are still in the study phase.

The truth is that at the moment AA is the most accepted drug when we talk about mCPRC, when it appeared it presented very revealing results not only in relation to its efficacy, due to selectivity for CYP17A1 compared to many other drugs, but also due to its high tolerability, providing an adequate quality of life during treatment. However, we are still far from having the ideal drug, more studies are being done in this direction, this is because AA must be taken together with prednisone in order to reverse the elevation of ACTH due to CYP17A1 inhibition. This combination therapy with synthetic glucocorticoids in the long term may bring some complications.

The search for more specific drugs should be a priority, as is the case of 17,20-lyase inhibitor drugs that show a reduction of the increase in mineralocorticoid production, thus less need to combine treatment with corticosteroids. However, more efforts should be required in order to optimize not only the use of drugs, but also to use better combinations, with the aim of increasing survival and quality of life of patients.

Finally, another challenge is related to diagnosis techniques, it is estimated that an increase in the serious PSA concentration may be indicative of the existence of PC, however, this fact is not certain and always needs to be confirmed with other complementary tests. Therefore, the search for a more specific marker may be decisive for a timely intervention.

REFERENCES

- 1 AUCHUS, Richard J. *et al.* - Use of Prednisone With Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. **The Oncologist**. 19:12 (2014) 1231–1240.
- 2 BAMBURY, Richard M.; RATHKOPF, Dana E. - Novel and next-generation androgen receptor–directed therapies for prostate cancer: Beyond abiraterone and enzalutamide. **Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations**. 34:8 (2016) 348–355.
- 3 BENOIST, Guillemette E. *et al.* - Pharmacokinetic Aspects of the Two Novel Oral Drugs Used for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Abiraterone Acetate and Enzalutamide. **Clinical Pharmacokinetics**. 55:11 (2016) 1369–1380.
- 4 CHEBI - **ChEBI:68639** - **abiraterone acetate** [Consult. 6 mar. 2021]. Disponível em: <https://www.ebi.ac.uk/chebi/searchId.do?chebiId=CHEBI:68639>>.
- 5 CHEBI - **ChEBI:8382** - **Prednisone** [Consult. 25 mar. 2021]. Disponível em: <https://www.ebi.ac.uk/chebi/searchId.do?chebiId=CHEBI:8382>>.
- 6 CHEBI - **ChEBI:68534** - **enzalutamide** [Consult. 25 mar. 2021]. Disponível em: <https://www.ebi.ac.uk/chebi/searchId.do?chebiId=CHEBI:68534>>.
- 7 CORNFORD, Philip *et al.* - EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II—2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer[Formula presented]. **European Urology**. 79:2 (2021) 263–282.
- 8 DEJOUS, Corinne; KRISHNAN, Uma Maheswari - Sensors for diagnosis of prostate cancer: Looking beyond the prostate specific antigen. **Biosensors and Bioelectronics**. 173:November 2020 (2021) 112790.
- 9 DRUDGE-COATES, Lawrence *et al.* - Recognizing Symptom Burden in Advanced Prostate Cancer: A Global Patient and Caregiver Survey. **Clinical Genitourinary Cancer**. 16:2 (2018) e411–e419.
- 10 FEHL, Charlie *et al.* - Structure-Based Design of Inhibitors with Improved Selectivity for Steroidogenic Cytochrome P450 17A1 over Cytochrome P450 21A2. **Journal of Medicinal Chemistry**. 61:11 (2018) 4946–4960.
- 11 FIZAZI, Karim *et al.* - Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. **The Lancet Oncology**. 20:5 (2019) 686–700.
- 12 GRIST, Emily; ATTARD, Gerhardt - The development of abiraterone acetate for castration-resistant prostate cancer. **Urologic Oncology: Seminars and Original**

- Investigations.** 33:6 (2015) 289–294.
- 13 HARA, Takahito *et al.* - Effect of a novel 17,20-lyase inhibitor, orteronel (TAK-700), on androgen synthesis in male rats. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.** 134:1 (2013) 80–91.
- 14 HARSHMAN, Lauren C.; TAPLIN, Mary Ellen - Abiraterone acetate: Targeting persistent androgen dependence in castration-resistant prostate cancer. **Advances in Therapy.** 30:8 (2013) 727–747.
- 15 HEIDENREICH, A. *et al.* - EAU guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. **Actas Urológicas Españolas (English Edition).** 35:9 (2011) 501–514.
- 16 HELSEN, Christine *et al.* - Androgen receptor antagonists for prostate cancer therapy. **Endocrine-Related Cancer.** 21:4 (2014). doi: 10.1530/ERC-13-0545.
- 17 HENRY, Gervaise H. *et al.* - A Cellular Anatomy of the Normal Adult Human Prostate and Prostatic Urethra. **Cell Reports.** 25:12 (2018) 3530-3542.e5.
- 18 HURWITZ, Lauren M. *et al.* - Recommended Definitions of Aggressive Prostate Cancer for Etiologic Epidemiologic Research. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute.** . ISSN 0027-8874. 00:June 2020 (2020) 1–8.
- 19 INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento - Zytiga** [Consult. 6 mar. 2021]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_pt.pdf.
- 20 ITTMANN, Michael - Anatomy and histology of the human and murine prostate. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.** 8:5 (2018) 1–6.
- 21 KHALAF, Daniel J. *et al.* - Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. **The Lancet Oncology.** 20:12 (2019) 1730–1739.
- 22 KHERA, Mohit *et al.* - A New Era of Testosterone and Prostate Cancer: From Physiology to Clinical Implications. **European Urology.** 65:1 (2014) 115–123.
- 23 MALIKOVA, Jana *et al.* - CYP17A1 inhibitor abiraterone, an anti-prostate cancer drug, also inhibits the 21-hydroxylase activity of CYP21A2. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.** 174:September (2017) 192–200.
- 24 MASAMREKH, Rami *et al.* - Estimation of the inhibiting impact of abiraterone D4A metabolite on human steroid 21-monooxygenase (CYP21A2). **Steroids.** 154:2020) 108528.
- 25 MASSARD, C. *et al.* - Phase I/II trial of cabazitaxel plus abiraterone in patients with

- metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) progressing after docetaxel and abiraterone. **Annals of Oncology**. 28:1 (2017) 90–95.
- 26 MCMAHON, Stephen *et al.* - Patient-reported Health Status, Comorbidity Burden, and Prostate Cancer Treatment. **Urology**. (2020) 103–109.
- 27 MEEKER, Alan K. *et al.* - Telomere shortening is an early somatic DNA alteration in human prostate tumorigenesis. **Cancer Research**. 62:22 (2002) 6405–6409.
- 28 ONCOLOGIA, Sociedade Portuguesa; UROLOGIA, Associação Portuguesa - **Cancro da Prostata: tudo o que precisa saber** [Consult. 19 mar. 2021]. Disponível em: <https://www.sponcologia.pt/fotos/editor2/publicacoes/livrocancroprostaspreed.pdf>
- 29 PACKER, John R.; MAITLAND, Norman J. - The molecular and cellular origin of human prostate cancer. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research**. 1863:6 (2016) 1238–1260.
- 30 PETER GUENGERICH, F. *et al.* - Conformational selection dominates binding of steroids to human cytochrome P450 17A1. **Journal of Biological Chemistry**. 294:26 (2019) 10028–10041.
- 31 PETRUNAK, Elyse M. *et al.* - Structural and functional evaluation of clinically relevant inhibitors of steroidogenic cytochrome P450 17A1. **Drug Metabolism and Disposition**. 45:6 (2017) 635–645.
- 32 PIÑEROS, Marion *et al.* - Essential TNM: a registry tool to reduce gaps in cancer staging information. **The Lancet Oncology**. 20:2 (2019) e103–e111.
- 33 POEL, Henk VAN DER *et al.* - Imaging and T Category for Prostate Cancer in the 8th Edition of the Union for International Cancer Control TNM Classification. **European Urology Oncology**. 3:5 (2020) 563–564.
- 34 RAMALINGAM, Senthilmurugan; RAMAMURTHY, Vidya P.; NJAR, Vincent C. O. - Dissecting major signaling pathways in prostate cancer development and progression: Mechanisms and novel therapeutic targets. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**. 166:2017) 16–27.
- 35 RECKELL, Trevor *et al.* - Modeling the synergistic properties of drugs in hormonal treatment for prostate cancer. **Journal of Theoretical Biology**. 514:2021) 110570.
- 36 RODRIGUES, S. *et al.* - ACTA Urológica Portuguesa. 31:2014) 36–40.
- 37 ROLIM, N. *et al.* - Complicações da terapêutica de privação androgénica no cancro da próstata / uma revisão. **Acta Urológica Portuguesa**. 31:3 (2014) 82–87.
- 38 ROOIJ, Maarten DE *et al.* - Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. **European Urology**. 70:2 (2016) 233–245.

- 39 SALIMI-JEDA, Ali *et al.* - The role of telomerase and viruses interaction in cancer development, and telomerase-dependent therapeutic approaches. **Cancer Treatment and Research Communications**. 27:January (2021) 100323.
- 40 SCHOOTS, Ivo G. *et al.* - Analysis of Magnetic Resonance Imaging-directed Biopsy Strategies for Changing the Paradigm of Prostate Cancer Diagnosis. **European urology oncology**. 3:1 (2020) 32–41.
- 41 SMITH, Matthew *et al.* - Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. **The Lancet Oncology**. 20:3 (2019) 408–419.
- 42 SNOW, Oliver *et al.* - Androgen receptor plasticity and its implications for prostate cancer therapy. **Cancer Treatment Reviews**. 81:October 2018 (2019) 101871.
- 43 TAN, Mh Eileen *et al.* - Androgen receptor: Structure, role in prostate cancer and drug discovery. **Acta Pharmacologica Sinica**. 36:1 (2015) 3–23.
- 44 TANG ET AL., 2005 - CYP17 inhibitors for prostate cancer therapy. **Bone**. 23:1 (2008) 1–7.
- 45 THAKUR, Abhimanyu *et al.* - Abiraterone acetate in the treatment of prostate cancer. **Biomedicine and Pharmacotherapy**. 101:November 2017 (2018) 211–218.
- 46 TOMBAL, Bertrand - Hormone therapy for prostate cancer: What have we done with Charles Huggins' legacy? **European Urology**. (2012) 26–28.
- 47 UDHANE, Sameer S. *et al.* - Specificity of anti-prostate cancer CYP17A1 inhibitors on androgen biosynthesis. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. (2016) 1005–1010.
- 48 VASAITIS, Tadas S.; BRUNO, Robert D.; NJAR, Vincent C. O. - CYP17 inhibitors for prostate cancer therapy. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**. 125:1–2 (2011) 23–31.
- 49 YANG, Y. *et al.* - Efficacy and safety of combined androgen blockade with antiandrogen for advanced prostate cancer. **Current Oncology**. 26:1 (2019) e39–e47.