



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Ana Teresa Marques da Silva Pinto

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Fármacos recentes para o tratamento do cancro da mama hormonodependente: Inibidores de quinases dependentes de ciclinas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Marta Sofia Freitas Diogo, Dra. Bárbara Santos e da Professora Doutora Fernanda Maria Fernandes Roleira apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Ana Teresa Marques da Silva Pinto

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Fármacos recentes para o tratamento do cancro da mama hormonodependente: Inibidores de quinases dependentes de ciclinas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Marta Sofia Freitas Diogo, Dra. Bárbara Santos e da Professora Doutora Fernanda Maria Fernandes Roleira apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022

## Declaração

Eu, Ana Teresa Marques da Silva Pinto, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017277933, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Fármacos recentes para o tratamento do cancro da mama hormonodependente: Inibidores de quinases dependentes de ciclinas” apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 02 de setembro de 2022.

Ana Teresa Marques S. Pinto

(Ana Teresa Marques da Silva Pinto)

# AGRADECIMENTOS

Aos **meus pais**, a base do meu ser, por todos os ensinamentos e valores transmitidos, obrigada por tornarem isto tudo possível. Dedico-vos todas as minhas conquistas. Um agradecimento especial à **minha mãe Helena**, minha conselheira, sempre presente em todos os momentos da minha vida.

Ao **meu irmão Pedro**, por me mostrar que a vida pode ser muito menos complicada, por todos os momentos de gargalhadas e cumplicidade.

Aos **meus avós**, por toda a sapiência e carinho, pela dedicação infinita. Um agradecimento especial à **minha Avó Alzira** por saber sempre as minhas datas de exame e pelos inúmeros “tupperwares” com refeições.

Ao **Daniel**, meu companheiro, por todos os momentos de “pressão” em que me fez acreditar de novo, por todo o apoio incondicional, por me ler no silêncio.

À **Caseiro, à Dani, à Diana e à Maria**, por fazerem sentir que tinha um lar para voltar. Agradeço por nos termos umas às outras nos momentos mais complicados, assim como pelas gargalhadas infinitas.

À **minha madrinha Bia**, por toda a partilha e dedicação, agradeço todos os momentos que experienciamos juntas.

À **minha afilhada Naida**, muitas vezes invertemos os papéis, agradeço por toda a ajuda e carinho com que sempre estiveste lá.

Às **amigas do Porto**, por me acompanharem ao longo deste percurso e por todos os momentos partilhados.

À Professora Doutora Fernanda Maria Fernandes Roleira, **minha orientadora da monografia**, por toda a disponibilidade e compreensão.

Às **equipas da Farmácia da Liga e do Hospital Santo António**, por todo o conhecimento partilhado e pelos inúmeros momentos de paciência. Agradeço especialmente aos orientadores de estágio por tornarem toda esta aprendizagem possível.

**Ao corpo docente e não docente** da Faculdade de Farmácia.

**A Coimbra e a todos os que fizeram parte do meu percurso!**

## ÍNDICE

### **PARTE I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO FARMÁCIA COMUNITÁRIA**

#### **FARMÁCIA DA LIGA DAS ASSOCIAÇÕES DE SOCORRO MÚTUO**

LISTA DE ABREVIATURAS .....	7
1 NOTA INTRODUTÓRIA.....	8
2 ENQUADRAMENTO GERAL .....	8
3 ANÁLISE SWOT .....	9
3.1 ANÁLISE INTERNA.....	10
3.1.1 PONTOS FORTES.....	10
- Plano de Estágio e Equipa .....	10
- Preparação de Medicamentos Manipulados .....	11
- Heterogeneidade e densidade de utentes .....	11
3.1.2 PONTOS FRACOS.....	12
- Associação nomenclatura DCI – Nome Comercial.....	12
- Aconselhamento imaturo .....	12
3.2 ANÁLISE EXTERNA.....	13
3.2.1. OPORTUNIDADES.....	13
- Inovação Informática.....	13
- Aconselhamento nas diversas áreas.....	14
- Formação Profissional Constante.....	14
3.2.2. AMEAÇAS.....	15
- Faltas no stock e medicamentos esgotados .....	15
- Situação atual pandémica .....	15
4. CASOS CLÍNICOS PRÁTICOS .....	16
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	19
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	21
7. ANEXOS .....	22

### **PARTE II - RELATÓRIO DE ESTÁGIO FARMÁCIA HOSPITALAR**

#### **HOSPITAL SANTO ANTÓNIO**

LISTA DE ABREVIATURAS .....	26
1 NOTA INTRODUTÓRIA.....	27
2. ENQUADRAMENTO GERAL .....	27
3. ANÁLISE SWOT .....	28
3.1. ANÁLISE INTERNA.....	29
3.1.1. PONTOS FORTES.....	29
- Planificação do estágio.....	29
3.1.2. PONTOS FRACOS.....	33
- Reduzido leque de conhecimentos em Ambulatório.....	33
- Erros de prescrição.....	34
3.2. ANÁLISE EXTERNA.....	34
3.2.1. OPORTUNIDADES.....	34

- Sistema Informático GHAF .....	34
- Desenvolvimento de Produtos Não Estéreis.....	35
- Sistema de gestão e organização KAIZEN e KANBAN .....	35
- CAUL 36	
3.2.2. AMEAÇAS.....	36
- Escassez de Recursos Humanos.....	36
- Distanciamento entre Farmacêutico/Utente.....	36
- Relação Médico/Farmacêutico.....	37
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	37
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	39
6. ANEXO .....	40

## **PARTE III – MONOGRAFIA**

### **"FÁRMACOS RECENTES PARA O TRATAMENTO DO CANCRO DA MAMA HORMONODEPENDENTE: INIBIDORES DE QUINASES DEPENDENTES DE CICLINAS"**

LISTA DE ABREVIATURAS .....	42
RESUMO.....	43
ABSTRACT .....	44
1 INTRODUÇÃO - CANCRO .....	45
2. CANCRO DA MAMA.....	46
2.1. CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR DO CANCRO DA MAMA .....	47
2.1.1. LUMINAL .....	48
2.1.2. SOBREXPRESSÃO HER2 (HER2+).....	49
2.1.3. TRIPLO NEGATIVO/"BASAL-LIKE" .....	50
2.1.4. "CLAUDIN-LOW" .....	50
3. CANCRO DA MAMA HORMONODEPENDENTE.....	51
3.1. MODULADORES SELETIVOS DO RECETOR DE ESTROGÉNIO (SERMs) .....	52
3.2. REGULADORES NEGATIVOS DO RECETOR DE ESTROGÉNIO (SERDs) .....	52
3.3. INIBIDORES DA AROMATASE (IA).....	54
4. NOVOS ALVOS TERAPÊUTICOS .....	57
4.1. COMPLEXO CICLINA/QUINASES DEPENDENTES DE CICLINAS.....	57
4.1.1. INIBIDORES DE CDKs.....	58
5. INIBIDORES DAS QUINASES 4 E 6 DEPENDENTES DE CICLINAS (CDK4/6).....	60
5.1. PALBOCICLIB.....	61
5.2. RIBOCICLIB.....	63
5.3. ABEMACICLIB .....	64
6. PAPEL DO FARMACÊUTICO .....	66
7. CONCLUSÕES E PERSPETIVAS FUTURAS.....	67
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	69

---

## **PARTE I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO FARMÁCIA COMUNITÁRIA**

**FARMÁCIA DA LIGA DAS ASSOCIAÇÕES DE SOCORRO MÚTUO**

SOB ORIENTAÇÃO DA DRA. MARTA SOFIA FREITAS DIOGO



## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**DCI** - Denominação Comum Internacional

**FC** - Farmácia Comunitária

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

**FL** - Farmácia da Liga das Associações de Socorro Mútuo

**MICF** - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MM** - Medicamento Manipulado

**RM** - Receita Médica

**SI** - Sistema Informático

**SWOT** - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

## **I NOTA INTRODUTÓRIA**

**“A principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, promovendo o direito a um tratamento com qualidade, efetividade e segurança.”** <sup>[1]</sup>

O conceito de Farmácia Comunitária (FC) tem sofrido uma constante evolução que se baseia na correlação de diversos fatores sociais, tecnológicos e políticos, representando atualmente, um setor determinante na promoção da literacia em saúde assim como no uso racional do medicamento. A profissão confere responsabilidades diferenciadas na prestação de serviços de saúde, tendo por base um vasto e atualizado conhecimento científico e técnico do farmacêutico aliado à atual dinâmica e lógica das instituições.

Do amplo denominador que engloba a Profissão Farmacêutica, a FC assume um papel estratégico no Sistema de Saúde, destacando-se como agente de primeira linha na prestação de cuidados personalizados e aconselhamento primário da população em geral, o que se torna crucial no que se refere ao acompanhamento farmacoterapêutico.

Desta forma, dada a relevância previamente apresentada deste agente de saúde e a complexidade que envolve a profissão, o plano curricular do curso - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) integra a realização de um estágio em FC, com o objetivo de desenvolver contacto com um contexto profissional assim como a aplicação de conhecimentos adquiridos ao longo do percurso académico.

O presente relatório, referente ao estágio realizado na Farmácia da Liga das Associações de Socorro Mútuo (FL), sob a orientação da Doutora Marta Diogo, tem por base uma análise SWOT, discriminando pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) encontradas no decorrer do mesmo, de forma a expor uma revisão de todo o meu percurso.

## **2 ENQUADRAMENTO GERAL**

### **FARMÁCIA DA LIGA DAS ASSOCIAÇÕES DE SOCORRO MÚTUO**

A FL localiza-se na Rua Marquês Sá da Bandeira, em Vila Nova de Gaia, distrito do Porto. A sua fácil acessibilidade, localização estratégica junto de variadas lojas de comércio local e o facto de o edifício integrar a Clínica da Liga, Clínica Estética da Liga e Ótica da Liga, facilita o acesso à medicação por parte dos doentes. Estes fatores contribuem para uma constante

heterogeneidade e densidade de utentes que aderem à farmácia, contribuindo para uma diversidade socioeconómica e cultural de clientes bastante enriquecedora.

O estabelecimento possui dois pisos com acesso disponibilizado através de escadas ou elevador. O piso térreo dispõe de uma ampla área de atendimento ao público com sistema robotizado, composta por 15 balcões; dois gabinetes destinados a consultas de nutrição, dermocosmética, entre outros serviços farmacêuticos (medição de parâmetros bioquímicos, aconselhamentos que necessitem mais privacidade); assim como o serviço de ótica. Anexo à área de atendimento, restrito aos colaboradores, existe uma zona de receção de encomendas, locais de armazenamento de produtos, dois frigoríficos para armazenamento de medicamentos sujeitos a refrigeração, gabinete de Direção Técnica assim como uma área destinada ao atendimento “*farmadrive*”, local onde decorre formações semanais para os funcionários. O piso inferior dispõe de um armazém e um laboratório destinado à preparação de manipulados. A farmácia dispõe também de um serviço Entrega ao Domicílio assim como um serviço Pick-Up, no qual a encomenda de produtos pode ser realizada via telefónica, recolhendo posteriormente a encomenda na farmácia, segundo um atendimento prioritário.

A equipa da FL engloba 14 farmacêuticos, 5 técnicos farmacêuticos, 4 colaboradores auxiliares, 2 colaboradores responsáveis pelo apoio ao cliente e 2 pessoas responsáveis pela limpeza. O trabalho é dinamizado por turnos o que confere uma resposta mais eficaz e um atendimento mais fluído e qualificado. Cada funcionário está encarregue de funções específicas, facilitando o auxílio interprofissional no caso de dúvidas ou de possíveis falhas cometidas, permitindo um melhor e organizado serviço para o público.

### 3 ANÁLISE SWOT

ANÁLISE INTERNA	
PONTOS FORTES	PONTOS FRACOS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plano de Estágio e Equipa;</li> <li>• Preparação de Medicamentos Manipulados;</li> <li>• Heterogeneidade e densidade de utentes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Associação nomenclatura DCI – nome comercial;</li> <li>• Aconselhamento imaturo.</li> </ul>
ANÁLISE EXTERNA	
OPORTUNIDADES	AMEAÇAS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inovação Informática;</li> <li>• Aconselhamento nas diversas áreas;</li> <li>• Formação Profissional Constante.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Roturas de <i>stock</i> e medicamentos esgotados;</li> <li>• Situação atual pandémica.</li> </ul>

### 3.1 ANÁLISE INTERNA

#### 3.1.1 PONTOS FORTES

##### - Plano de Estágio e Equipa

Após me ter sido apresentada as divisões que compunham o edifício da FL, desenvolvi funções no armazém durante a primeira semana de estágio. Este local é fundamental para o funcionamento da farmácia pois permite armazenar produtos Over-the-counter (OTCs), produtos de puericultura, ortopedia, ostomia, produtos de cosmética, e assim acompanhar o elevado volume de encomendas que a FL recebe. Desta forma, auxiliei os colaboradores na conferência de encomendas, transferência de produtos para os lineares no espaço de atendimento, etiquetagem e organização de prateleiras. As funções aqui realizadas tornaram-se fulcrais para me familiarizar com os diferentes produtos e organização dos mesmos, o que se tornou pré-conhecimento adquirido, relevante aquando o atendimento.

Na semana seguinte pude acompanhar o trabalho dos colaboradores responsáveis pela entrada de encomendas, devolução de produtos aos fornecedores, organização de reservas faturadas e não faturadas, armazenamento de produtos de frio e psicotrópicos/estupefacientes assim como produtos colocados no sistema robotizado. Neste ponto também realizei a reposição de *stock* segundo uma política de “*first in first out*” – FIFO, que permite otimizar o processo tendo em conta os prazos de validade dos produtos, minimizando assim o desperdício e impulsionando o escoamento de produtos que estejam com menos rotatividade ou validades reduzidas. Juntamente a esta função era realizado o controlo de *stocks* e validades mensalmente.

O trabalho de *back-office* foi sendo realizado ao longo do decorrer de todo o estágio, mas com menos intensidade acabando por se complementar ao atendimento. As funções aqui desenvolvidas foram bastante importantes para me familiarizar com a localização dos produtos na farmácia, facilitando o acesso aos produtos durante o atendimento assim como a associação da Denominação Comum Internacional (DCI) de determinado princípio ativo com o nome da marca do medicamento.

Numa fase seguinte, pude acompanhar os atendimentos efetuados pelos profissionais de saúde da FL, o que se tornou fulcral para me familiarizar com o novo programa do Sifarma<sup>®</sup> e o Sifarma 2000<sup>®</sup>, assim como modelos de prescrição médica e regimes de comparticipação. Nas semanas seguintes já efetuava atendimentos com alguma autonomia e discutia com outros profissionais aconselhamentos que me surgiam em balcão.

A equipa da FL traduz-se num conjunto de profissionais dinâmicos, exigentes e bastante empenhados. A pluralidade que representa a equipa tornou satisfatório o meu desempenho

nomeadamente na etapa de atendimentos e aconselhamentos uma vez que, sempre que apresentava dúvidas ou necessitava de ajuda, estava sempre alguém disponível para me esclarecer ou auxiliar.

### **- Preparação de Medicamentos Manipulados**

O medicamento manipulado (MM) é toda a fórmula magistral - quando preparado segundo uma receita médica (RM) que especifica o doente a quem o medicamento se destina; ou preparado oficial - quando o medicamento é preparado segundo indicações compendiais, de uma Farmacopeia ou Formulário. <sup>[2]</sup> Os MM surgem da necessidade de preencher determinadas lacunas existentes no amplo leque de terapêutica disponível, favorecendo o desenvolvimento de uma terapia personalizada e individualizada através da apresentação de novas dosagens, formas farmacêuticas ou associações.

O laboratório da FL cumpre as boas práticas referidas na Portaria n.º 594/2004, 2 de junho, assim como utiliza matérias-primas que constem obrigatoriamente na Farmacopeia Portuguesa ou na Farmacopeia Europeia, reunindo assim as condições necessárias à preparação de MM, tanto em situação de RM como requisição pelo utente. É neste local, certificado e equipado, que se realiza o acondicionamento, rotulagem e controlo de qualidade dos MM preparados.

Durante o estágio tive a oportunidade de estar em contacto com o funcionamento do laboratório e colaborar na preparação de um creme constituído por Tretinoína (0,3g) + Cerave creme hidratante (450g). A Tretinoína, também conhecida por ácido retinóico, é um derivado da vitamina A. Neste caso destinava-se a uma senhora aproximadamente de 50 anos e apresentava a finalidade de aumentar a firmeza da pele, diminuindo assim as manchas e suavizando as rugas. Para além da preparação do manipulado também preenchi a Ficha de Preparação de MM (Anexo I) com a discriminação das etapas de preparação, embalagem, assim como, equipamento utilizado; o rótulo (Anexo II) e o Cálculo do respetivo Preço de Venda ao Público (PVP) (Anexo III).

### **- Heterogeneidade e densidade de utentes**

A fidelização dos utentes à FL torna-se bastante facilitada devido à ampla diversidade de artigos que a compõe, assim como a existência do sistema de associados que a Liga dispõe, oferecendo aos mesmos, 10% de comparticipação em todos os produtos acrescentando 5% do valor das vendas a acumular em cartão. As estratégias adotadas tornam a farmácia bastante movimentada e possuidora de um perfil de clientes bastante abrangente no que se refere à faixa etária, possibilidades económicas assim como, preferências às quais a FL consegue

corresponder. Desta forma, a FL possui constantemente filas de espera, o que me proporcionou um constante e diversificado atendimento para além de se tornar uma mais-valia no meu processo de desenvolver capacidades de adaptação, no que se refere à comunicação e postura exigidas.

Na zona de atendimento, cada balcão possui um computador equipado com um sistema de senhas. Este fator pode ser considerado um ponto negativo, uma vez que a “pressão” ao ser possível visualizar o número de utentes em espera, fazia com que algumas vezes não houvesse o cuidado em analisar calmamente a história medicamentosa do doente ou, do próprio utente nutrir o à vontade em colocar possíveis questões, uma vez que se sentia incomodado pelo número de pessoas em espera.

### **3.1.2 PONTOS FRACOS**

#### **- Associação nomenclatura DCI – Nome Comercial**

Ao longo dos cinco anos que compõe o MICF, a base de ensino constou na associação de princípios ativos a patologias, efeitos adversos, classes farmacológicas assim como mecanismos de ação. Na realidade profissional deparamo-nos com uma sociedade conhecedora de nomes comerciais, que nos questiona sobre os mesmos em momento de atendimento, o que considero representar uma lacuna no conhecimento de um recém farmacêutico.

No entanto, o novo modelo de prescrição de medicamentos via eletrónica, ao apresentar os medicamentos por Denominação Comum Internacional (DCI), constitui uma nova abordagem que se veio aproximar do plano de ensino do curso de Ciências Farmacêuticas. Desta forma, o estagiário, uma vez questionado sobre a função de determinado medicamento descrito em receita, conseguirá associar, de uma forma mais eficaz e conhecedora, o nome do mesmo à classe farmacológica que o corresponde.

#### **- Aconselhamento imaturo**

O curso de MICF proporciona ao futuro farmacêutico, um vasto e generalizado conhecimento teórico, no entanto o ato de aconselhamento exige bastante mais de um profissional de saúde, uma vez que somos abordados por inúmeras questões das mais alargadas áreas que constituem uma farmácia comunitária.

Aquando do início do atendimento, senti dificuldade em corresponder a algumas das questões colocadas pelos utentes, tendo que recorrer a um colega farmacêutico para me auxiliar. O plano curricular do MICF apresenta, no meu ponto de vista, lacunas nesse sentido,

uma vez que nas cadeiras correspondentes a Farmacologia apenas somos abordados com casos de avaliação de terapêutica, o que no dia-a-dia da maioria das farmácias se torna irreal. No entanto, tive a sorte de ter escolhido a opcional de Gestão de Informação em Saúde que me deu um conhecimento específico relativo a áreas de Homeopatia assim como de Puericultura, o que acabou por me preparar melhor para o atendimento nessas situações.

## **3.2 ANÁLISE EXTERNA**

### **3.2.1. OPORTUNIDADES**

#### **- Inovação Informática**

O sistema informático (SI) utilizado na FL é o Sifarma<sup>®</sup>, ferramenta de gestão e atendimento das FC desenvolvido pela Glintt<sup>®</sup> (Global Intelligent Technologies HealthCare Sollutions S.A<sup>®</sup>). Este novo módulo de atendimento veio substituir e complementar a tecnologia Sifarma2000<sup>®</sup> apresentando uma forma intuitiva e inovadora com uma ampla variedade de novas funcionalidades. Desta forma, esta nova ferramenta veio facilitar e agilizar o trabalho desenvolvido tanto a nível de atendimento como em *back-office*.

No verão de 2021 integrei a Bolsa de Voluntários na prestação de apoio às unidades de saúde que realizam testes rápidos de antigénio de uso profissional para o reforço do controlo da pandemia da COVID-19. No exercício da atividade, contactei de perto durante bastante tempo com o programa Sifarma<sup>®</sup>, o que me deu uma bagagem fulcral para agora me sentir à vontade com esta ferramenta no atendimento e aconselhamento.

Para além do SI previamente apresentado, os computadores na área de atendimento e *back-office* apresentam uma ferramenta do distribuidor Cooperativa dos Proprietários de Farmácia (CooprofarMedlog<sup>®</sup>), que tem a funcionalidade de ser possível acompanhar e consultar o estado de encomendas de produtos assim como realizar diretamente encomendas instantâneas.

A FL encontra-se equipada por 2 *robots* onde se encontram armazenados grande parte dos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), de exclusividade em farmácia (MNSRM-EF) assim como medicamentos psicotrópicos. A reposição do *robot* pode ser feita manualmente ou automaticamente através do programa prolog, caso os produtos tenham um Prazo de Validade superior a 1 ano. Esta ferramenta permite desenvolver um maior contacto com o utente, para além de agilizar o processo de atendimento e minimizar suscetíveis erros de dosagem ou de forma farmacêutica aquando da dispensa de produtos ao utente. A nível de *back-office* garante uma organização

rentável assim como uma contagem de *stock* de medicamentos fiável e constantemente atualizada.

O pagamento, na FL, é realizado através de caixa automática de pagamentos, Cashguard. Esta tecnologia tem a funcionalidade de efetuar os trocos obtidos nas vendas assim como registar os movimentos monetários de cada profissional. Desta forma, o atendimento torna-se bastante mais eficiente e seguro, evitando erros de operação, da mesma forma que se torna importante no controlo e gestão da caixa assim como identificação de possíveis fraudes.

### **- Aconselhamento nas diversas áreas**

Como já foi descrito previamente, a FL reúne condições que possibilitam a oferta de uma variedade de serviços à comunidade. O generoso espaço que compõe a FL possui produtos veterinários, puericultura, ortopedia, higiene capilar, dietética infantil, dermocosmética, homeopatia, fitoterapia entre outros. Durante o estágio foi possível assistir a formações das áreas referidas assim como poder aconselhar os fármacos previamente publicitados pelas marcas aos utentes, o que complementou o plano de estudos teórico que até então tinha assimilado correspondente ao MICF.

Neste sentido, a FL também oferece aos utentes a possibilidade da determinação dos parâmetros bioquímicos e fisiológicos – glicemia, triglicérideos, colesterol e pressão arterial. Para cada utente dispunha de um parecer aquando do resultado obtido e a partir daí desenvolvia-se um atendimento e aconselhamento individualizado. Desta forma, o facto de poder ter autonomia nestas funções desenvolveu, não só a minha aprendizagem profissional, mas também cognitivamente, a empatia pelo outro e o ato de cuidar.

### **- Formação Profissional Constante**

Paralelamente à dimensão de desinformação que vivemos atualmente, segundo o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, o farmacêutico deve manter atualizadas as suas capacidades técnicas e científicas para assim aperfeiçoar constantemente o seu exercício profissional. <sup>[3]</sup> Desta forma, o profissional de saúde adquire um papel fundamental ao desempenhar conscientemente as suas obrigações profissionais perante a sociedade, numa partilha de conhecimento científico qualificado e seguro.

Devido à densidade de produtos que a FL possui, as formações com promotoras e conselheiras de diferentes marcas eram constantes. Para além disso, as promotoras que iam somente com o objetivo de vender a marca aos utentes, acabavam por me proporcionar uma

explicação individualizada de toda a marca, o que se tornou fulcral para desenvolver uma organização visual dos produtos e, aquando do atendimento, ser possível não só transmitir conhecimento fidedigno e com rigor assim como desenvolver o aconselhamento de determinado produto para uma situação específica.

### **3.2.2. AMEAÇAS**

#### **- Faltas no stock e medicamentos esgotados**

Aquando da etapa de atendimento da FL, pude ter consciência da realidade do problema que envolvia a falta de *stock* e medicamentos inacessíveis.

Recentemente a FL lançou um *website* para venda *online* de uma seleção de produtos. Consequentemente para o produto estar disponível no site, é necessário que se mantenha em farmácia com *stock* mínimo igual a 1, o que por variadas vezes provocou confusão em atendimento da real existência ou não do produto em *stock* físico da farmácia.

Numa atualidade em que o doente se mantém desinformado relativamente ao binómio marca/genéricos, e desta forma, procura exclusivamente determinado laboratório ou marca, a problemática dos medicamentos esgotados ganha uma outra dimensão. Esta falta de medicamentos tem origem na possível quebra tanto da produção como da distribuição de medicamentos assim como na não produção atempada para suprir as necessidades dos utentes. Este fator leva, na maioria das vezes a uma interajuda entre farmácias no sentido de garantir a adesão à terapêutica principalmente em questões de terapias crónicas.

#### **- Situação atual pandémica**

No âmbito da situação atual pandémica, as farmácias desenvolveram medidas de Saúde Pública, para assim salvaguardar um atendimento ao utente seguro e impedir assim a propagação da infeção do novo Coronavírus. Desta forma, até à atualidade, as farmácias comunitárias encontram-se equipadas com material de proteção, como acrílicos em balcões de atendimentos e desinfetantes álcool-gel, seguindo as orientações que constam na norma da DGS em conjunto com o INFARMED. Estas medidas diminuem a proximidade entre utente e profissional de saúde, e desta forma, situações de utentes com mais idade, que apresentam a audição comprometida, desistem de expor problemas mais complexos. Esta dificuldade apresentada pode levar posteriormente a problemas de adesão à terapêutica.

Por outro lado, uma elevada percentagem dos utentes que entram na FL advém da dificuldade emergente em ter acessibilidade a uma consulta, o que os leva a procurar esta instituição como primeira linha para diagnóstico ou opinião científica. Este fator poderá ser

interpretado como uma consequência da pandemia, devido à crise hospitalar que se sentiu ao longo destes dois anos.

## **4. CASOS CLÍNICOS PRÁTICOS**

### **CASO 1**

Utente do sexo feminino, com aproximadamente 40 anos, dirige-se à farmácia com o intuito de adquirir um produto que lhe alivie sintomas de barriga inchada e alguma flatulência, referindo também que se tem sentido bastante “presa”, não conseguindo defecar há uma semana. Em conversa com a senhora, esta partilhou que o trabalho lhe exigia constantes viagens em ambientes diferentes e que isso lhe provocava alguma ansiedade, concluindo que já não era a primeira vez que, nestas circunstâncias, apresentava os sintomas relatados, mas que normalmente os ignorava.

---

Comecei, então, por abordar a senhora relativamente a possíveis medidas não farmacológicas que envolviam o aumento da ingestão de líquidos, a prática de atividade física regular, estabelecer rotinas de defecação, não suprimir o reflexo defecatório e ainda incluir uma alimentação rica em fibras, para assim reeducar o intestino, ao qual, referiu que, com a vida atarefada e irregular que levava, tornava-se difícil corresponder a estes parâmetros. Desta forma, aconselhei o Dulcosoft® DUO, um dispositivo médico na forma de pó para solução oral, que funciona como um laxante osmótico. Relativamente à posologia, deve ser tomada 2 a 5 colheres rasas por dia, diluída em água. Apresenta, na sua formulação, Macrogol que retém a água utilizada na toma, para amolecer as fezes e torna-las mais fáceis de evacuar, assim como Simeticone que ajuda a reduzir a sensação de inchaço, dispersando os gases retidos no intestino e estômago. <sup>[4]</sup> Reforcei, ainda, que o produto apresenta uma atuação de 24 a 72 horas e que apenas surtirá efeito se for acompanhado de uma elevada ingestão de água, uma vez que este atua retendo água no cólon para assim favorecer o amolecimento das fezes.

### **CASO 2**

Utente do sexo masculino, maratonista, com aproximadamente 30 anos, dirige-se à farmácia com o intuito de adquirir um produto que lhe alivie sintomas de prurido, ardor, vermelhidão e desconforto entre os dedos dos pés, que sente após os treinos e competições.

Pela informação disponibilizada deparei que se tratava de uma infecção fúngica interdigital, resultante do ambiente húmido, quente e fechado a que os pés se encontravam grande parte do tempo, o que se tornou propício ao desenvolvimento de microorganismos.

Desta forma, comecei por aconselhar Mycogel<sup>®</sup>, um gel de limpeza em espuma, que contém cobre, zinco e óleo de malaleuca com atividade antisséptica, para limitar a proliferação de microorganismos responsáveis pelos sintomas apresentados pelo doente. Este gel é aconselhado para peles irritadas, com escamação e vermelhidão, devendo ser utilizado de manhã e à noite. Como aplicação tópica, recomendei Pevaryl<sup>®</sup> creme, que deve utilizar durante duas vezes ao dia durante 15 dias, massajando suavemente. O princípio ativo deste creme - nitrato de econazol - é um antimicótico de largo espectro de atividade, derivado imidazólico. [5] Por fim, uma vez que o utente descreveu a elevada quantidade de treinos semanais que apresentava, aconselhei Canesten<sup>®</sup> pó como profilaxia e tratamento antifúngico que poderia aplicar diariamente, de preferência de manhã, nas meias e calçado com o objetivo de absorver a humidade e prevenir a reinfeção.

### **CASO 3**

Utente do sexo feminino, com aproximadamente 60 anos, dirige-se à farmácia bastante aflita, explicando que, no início do mês precedente, o médico lhe tinha prescrito ¼ de um comprimido Victan<sup>®</sup> 2mg para tomar à noite com objetivo terapêutico ansiolítico e sedativo. Por iniciativa, a doente refere que parou a toma passado 3 semanas, autoadministrando-se voluntariamente com um produto “mais natural” à base de melatonina de ação imediata. Refere, ainda, que desde que deixou de tomar o Victan<sup>®</sup> que sente dores de cabeça constantes e insónias, justificando que o produto à base de melatonina não estava a fazer efeito e lhe provocava despertares noturnos. Pretendia, desta forma, adquirir um produto natural mais eficaz do que o previamente comprado.

---

O Victan<sup>®</sup> apresenta como princípio ativo o loflazepato de etilo, um fármaco ansiolítico que pertence ao grupo das benzodiazepinas. Neste caso, após conversar aprofundadamente com a senhora, relatou que este medicamento tinha sido administrado devido a uma situação de ansiedade reacional. Uma vez tratando-se de uma benzodiazepina, pode levar ao desenvolvimento de dependência física e psíquica, desta forma, resultante da descontinuação repentina do medicamento, a doente começou a desenvolver sintomas associados a síndrome de privação, como insónias, cefaleias ou mialgias. [6] Neste contexto, aconselhei a utente a falar com o médico acerca da sua decisão, uma vez que este tipo de medicamentos nunca deve ser

interrompido sem indicação médica, apesar de relatar que, atualmente, já não apresentava os sintomas que descreveu.

Por outro lado, aconselhei a troca do medicamento natural que tinha adquirido, pelo Aquilea® sono forte. Este suplemento alimentar apresenta uma fórmula inovadora com um comprimido em tricamada, que acaba por libertar os ingredientes durante toda a noite, desta forma reduz o tempo necessário para dormir (melatonina, piperina, vitamina B6 e D), diminui os despertares noturnos (grifónia, passiflora e papoila da califórnia) e garante um sono reparador (valeriana e erva-cidreira). Relativamente à posologia, referi a toma de um comprimido diário meia hora antes de dormir, e ainda, que estímulos luminosos devem ser evitados, uma vez que, desaceleram o metabolismo da melatonina.

#### **CASO 4**

Utente do sexo feminino, com aproximadamente 20 anos, dirige-se à farmácia explicando que tinha extraído o segundo dente do siso e que o médico lhe tinha prescrito o mesmo antibiótico da primeira extração, que mais tarde concluímos tratar-se de Clavamox® DT 875mg/125mg. Referiu que o medicamento, previamente lhe tinha causado desconforto abdominal e diarreia. Pretendia então adquirir um produto que lhe evitasse a ocorrência dos sintomas referidos.

---

O antibiótico referido pela utente corresponde a uma associação de Amoxicilina 875mg com Ácido Clavulânico 125mg. Esta classe farmacológica pode provocar disbiose, correspondente ao desequilíbrio da flora intestinal, sendo que, a curto prazo, poderá desenvolver, como efeito secundário, o sintoma que a utente apresenta - diarreia. O intestino apresenta uma microbiota onde coabitam triliões de microorganismos, sendo que a classe dos antibióticos pode levar à redução de espécies benéficas e a proliferação de espécies prejudiciais.<sup>[7]</sup>

Após a toma do antibiótico, recomendei a toma de Osmobiotic® Flora Adulto, um suplemento alimentar probiótico que combina duas estirpes complementares – lactobacilos e bifidobactérias – que se encontram naturalmente ativas na microbiota intestinal. Este produto apresenta uma tecnologia de microencapsulamento para evitar a degradação das estirpes microbióticas em contacto com a acidez gástrica, desta forma, um maior número de estirpes chega viáveis ao intestino.<sup>[8]</sup> Deve ser tomado até terminar a caixa, uma saqueta por dia, com o intuito de promover a regulação do trânsito intestinal.

Referi ainda algumas medidas não farmacológicas que podiam auxiliar na redução dos sintomas referidos pela utente, como por exemplo, adotar um estilo de vida saudável - evitando o sedentarismo, dietas pouco variáveis assim como fumar; deve optar também por refeições ligeiras e evitar laticínios.

## **CASO 5**

Utente do sexo masculino, com aproximadamente 70 anos, dirige-se à farmácia bastante aflito referindo que tinha colocado prótese removível inferior dentária na semana anterior, mas, uma vez que possuía problemas auditivos não tinha retido a informação do médico relativamente a higienização e fixação da placa. Afirmou então que apenas esfregava a prótese com a pasta dentífrica que utilizava para lavar os dentes, que adquiria normalmente no supermercado perto de casa.

---

Comecei, então, por alertar o doente para o facto da maioria das próteses removíveis serem acrílicas, material que, na presença das pastas comuns dentífricas, acaba por ficar desgastado. Relativamente à limpeza da prótese, aconselhei a utilização de pastilhas Corega® Oxigénio Bio-Activo, explicando que poderia dissolver uma pastilha em água por dia, sendo suficiente deixar a prótese imersa na solução efervescente durante 3 minutos, mas que poderia colocar a noite toda se lhe fosse mais conveniente e que desta forma apresentaria uma ação antifúngica. As pastilhas ajudam na remoção de manchas e redução da placa bacteriana, sendo que para uma melhor eficácia poderá escovar a prótese com Elgydium® Clinic Dental Prosthesis, e recusar posteriormente a solução.

Por último, relativamente à fixação, recomendei Corega® super referindo que deve aplicar em três pontos espaçados da prótese, uma vez ao dia, sobre uma superfície limpa e seca.

## **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Ao longo do percurso de estágio que exerci em farmácia comunitária, foi notória uma reflexão pessoal de valorização da profissão assim como o desenvolvimento de certas capacidades individuais e coletivas imprescindíveis para atingir um bom desempenho posterior a nível do mercado de trabalho. No entanto todo este reconhecimento e aprendizagem não seria possível sem o auxílio de uma equipa disciplinada, disponível e interessada em passar o testemunho de toda uma bagagem de conhecimento e experiência que os caracterizava. Nos 4

meses que contemplaram o estágio, foi-me possível observar e experienciar as variadas etapas que compõe o circuito do medicamento dentro de uma farmácia comunitária, desde a sua encomenda até ao momento de venda, assim como aprender a lidar com percalços que iam surgindo ao longo do processo.

Desta forma, considero um complemento fulcral ao curso de MICE, a passagem por uma primeira experiência profissional ainda em percurso académico, para, desta forma, ser possível encontrar uma transição mais subtil entre estudante e futuro farmacêutico.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] ORDEM DOS FARMACÊUTICOS, CONSELHO NACIONAL DA QUALIDADE - **Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária**. [Acedido a 16 de fevereiro de 2022]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas\\_praticas\\_farmaceuticas\\_para\\_a\\_farmacia\\_comunitaria\\_2009\\_20853220715ab14785a01e8.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf).
- [2] INFARMED - **Medicamentos Manipulados**. [Acedido a 20 de março de 2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados>.
- [3] ORDEM DOS FARMACEUTICOS - **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**. [Acedido a 21 de março de 2022]. Disponível em <https://www.ceic.pt/documents/20727/38736/Código+Deontológico+da+Ordem+dos+Farmacèuticos/0e2861ff-ab1f-4368-b6b8-ed097ba4eda3>.
- [4] DULCOLAX - **Dulcosoft® DUO**. [Acedido a 23 de março de 2022]. Disponível em <https://www.dulcolax.pt/dulcosoft-duo>.
- [5] INFARMED, I. P. - **Resumo das características do medicamento Pevaryl 10 mg/g creme**. [Acedido a 27 de março de 2022]. Disponível em <https://farmaciagualtar.pt/wp-content/uploads/Infarmed/8435206.pdf>.
- [6] INFARMED, I. P. - **Resumo das características do medicamento Victan 2mg**. [Acedido a 30 de março de 2022]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.
- [7] INFARMED, I. P. - **Resumo das características do medicamento Clavamox® DT, 875mg/125mg** [Acedido a 30 de março de 2022]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
- [8] BOIRON - **Osmobiotic® Flora Adulto**. [Consult. 30 mar. 2022]. Disponível em <https://www.boiron.pt/os-nossos-produtos/os-nossos-suplementos-alimentares/osmobiotic-flora-adulto>.

## 7. ANEXOS

### ANEXO I – FICHA DE PREPARAÇÃO DE MM, Tretinoína + Cerave Creme Hidratante



#### Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados

Página 1 de 3

**Medicamento:** Tretinoína + Cerave creme hidratante

Teor em substância(s) activa(s): 100 g (ml ou unidades) contém: \_\_\_\_\_ g (ml) de:

Forma farmacêutica:

Data de preparação: 23-03-2022

Número do lote: 013/22

Quantidade a preparar: 450g

Matéria-prima	Lote n.º	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100 g (ou ml, ou unidades)	Quantidade calculada	Quantidade Pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
Tretinoína	Z0006-H13-00027	fagron	F.P. VIII		0,3g	0,3g		
Cerave creme hidratante	54TN3B	Cerave			450g	450g		

Preparação:

Rubrica do Operador

1.	Verificar o estado de limpeza do material a utilizar	
2.	Pesar* o creme Cerave para o recipiente do agitador mecanico	
3.	Pesar** a Tretinoína e juntar ao creme	
4.	Agitar no agitador mecânico*** durante 5 min a 1500 rpm	
5.	Acondicionar devidamente	
6.	Rotular	
7.	Lavar e secar o material utilizado	
8.		
9.		
10.		

Embalagem e equipamento

Tipo de embalagem: Topitec 500

Capacidade do recipiente: 690mL

Equipamento utilizado		
* BL.01		
** BL.02		
*** AG.01		

IMP.10.3

Rubrica do Director Técnico	Data

Prazo de utilização e Condições de conservação

<p>Condições de conservação:</p> <p>Conservar à temperatura ambiente em frasco bem fechado.</p> <p style="text-align: right;">Operador: _____</p>
<p>Prazo de utilização:</p> <p>3 meses</p> <p style="text-align: right;">Operador: _____</p>

Verificação:

ENSAIO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO	Rubrica do Operador
1. Características organolepticas			
1.1. Cor	pomada amarela		
1.2. Aspecto	homogeneo		
2. Quantidade	450g (+-5%)		

Aprovado       Rejeitado

Supervisor: \_\_\_\_\_      Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## ANEXO II – RÓTULO DA PREPARAÇÃO



Dir. Téc.: Dra. Ana Rita Sá Pereira R. Marquês Sá da Bandeira, 344  
 4400-217 Vila Nova de Gaia Tel..223771010

**Utente:** \_\_\_\_\_ **Médico:** \_\_\_\_\_

**Tretinoína 0,3g**  
 creme emulsionado hidratante

Guardar bem fechado 450g  
**Uso Externo.**

Manter fora do alcance das crianças

**Lote:** 013/22 PVP: 53,89€  
 Data prep.: 23-03-2022 Validade: 3 meses

# ANEXO III – CÁLCULO DO PREÇO DE VENDA



Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados

Página 3 de 3

*Cálculo do preço de venda*

MATÉRIAS-PRIMAS:								
Matérias-Primas	Embalagem existente em armazém		Preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA)		Quantidade a usar	Factor Multiplicativo	Valor da matéria-prima utilizada na preparação	
	Quantidade adquirida (g, mL)	Preço de aquisição (s/IVA)	quantidade unitária	preço				
(6031997) Cerave <i>ou</i> <i>he doab.</i>			450g	9,620000 €	450,0000 mL	=	9,6200 €	
tretinoína			1g	8,154000 €	x 0,3000 g	x 2,50	= 6,1155 €	
					x	x	=	
					x	x	=	
					x	x	=	
					x	x	= - €	
					x	x	= - €	
					x	x	= - €	
<b>Subtotal A</b>							=	15,74 €

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:						
	Forma Farmacêutica	Quantidade	F(€)	Factor Multiplicativo	Valor	
Valor referente à quantidade base	pomada	100	5,11	x 3	= 15,330 €	
Valor adicional				x	=	
<b>Subtotal B</b>						= 15,33 €

MATERIAL DE EMBALAGEM:						
Materiais de embalagem	Preço de aquisição (s/IVA)	Quantidade	Factor Multiplicativo	Valor		
Topitec 500	6,7000 €	1	1,2	=	8,040 €	
				=	- €	
				=	- €	
				=	- €	
				=	- €	
<b>Subtotal C</b>						= 8,04 €

PREÇO DE VENDA AO PÚBLICO DO MEDICAMENTO MANIPULADO:

(A + B + C) x 1,3	50,83715
+ IVA (6%)	3,050229
<b>D</b>	<b>53,887379</b>

DISPOSITIVOS AUXILIARES DE ADMINISTRAÇÃO:				
Dispositivo	Preço Unitário	Quantidade	Valor	
			= - €	
			= - €	
<b>E</b>				= - €

Preço final = **53,89 €**

Operador: \_\_\_\_\_ Supervisor: \_\_\_\_\_

IMP.10.3

Rubrica do Director Técnico

Data

---

## **PARTE II – RELATÓRIO DE ESTÁGIO FARMÁCIA HOSPITALAR**

**HOSPITAL SANTO ANTÓNIO**

SOB ORIENTAÇÃO DA DRA. BÁRBARA SANTOS



centro hospitalar  
do Porto

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**APF** - Armazém de Produtos Farmacêuticos

**AO** - Assistentes Operacionais

**AT** - Assistentes Técnicos

**CdM** - Circuito do Medicamento

**CFL** - Câmara de Fluxo Laminar vertical

**CFT** - Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica

**CHUPorto** - Centro Hospitalar Universitário do Porto

**CICA** - Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório

**CMIN** - Centro Materno Infantil do Norte Albino Aroso

**DID** - Distribuição Individual Diária em Dose unitária

**EC** - Ensaio Clínicos

**FH** - Farmácia Hospitalar

**FHNM** - Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos

**GHAf** - Gestão Hospitalar Gestão e Farmácia

**HSA** - Hospital de Santo António

**IT** - Instruções de Trabalho

**ME** - Medicamentos Estéreis

**MM** - Medicamentos Manipulados

**PE** - Produção de Estéreis

**PnE** - Produtos não Estéreis

**SF** - Serviços Farmacêuticos

**TSDT** - Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica

**UFA** - Unidade de Farmácia de Ambulatório

**UFO** - Unidade de Farmácia Oncológica

## I NOTA INTRODUTÓRIA

Segundo a Ordem dos Farmacêuticos, “A Farmácia Hospitalar (FH) é um serviço de saúde, que compreende todas as atividades inerentes à seleção, preparação, armazenamento, manipulação e distribuição de medicamentos e produtos de saúde, assim como o aconselhamento aos utentes e aos outros profissionais de saúde sobre o uso seguro, eficaz e eficiente de medicamentos e produtos de saúde”. [1]

A FH representa uma das áreas profissionais que engloba a atividade farmacêutica, sendo, por isso, responsável pela prestação de cuidados de saúde à população através de uma tecnologia estratégica – o uso racional do medicamento. Este conceito baseia-se na utilização consciente, personalizada e criteriosa dos medicamentos assim como de outros produtos farmacêuticos. A FH torna-se, desta forma, um setor relevante com o propósito de otimizar os resultados terapêuticos através da prática centralizada no doente e no suporte e assistência ao tratamento, em reunião com uma equipa multidisciplinar que constitui a instituição.

O estágio representa a ponte entre os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do percurso académico e a experiência prática profissional em contexto real, fornecendo bases fundamentais para o desenvolvimento de competências. Desta forma, considero fulcral integrar, no curso de MICEF, um estágio que contemple a passagem pelo setor da FH. O mesmo ocorreu nos Serviços Farmacêuticos do Hospital de Santo António (HSA), polo integrado no Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUPorto), com a orientação da Dra. Bárbara Santos.

Analisando pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*), elaborei uma revisão do meu percurso ao longo do estágio, utilizando uma ferramenta de análise crítica SWOT.

## 2. ENQUADRAMENTO GERAL

### Hospital de Santo António

O CHUPorto representa um Hospital Central inaugurado no ano 2007 pelo Decreto-Lei n.º 326/2007 de 28 de setembro, sendo, atualmente, constituído por quatro entidades: HSA; Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães; Centro Materno Infantil do Norte Albino Aroso (CMIN) e Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório (CICA). Localizado junto ao Largo Professor Abel Salazar, no centro da cidade do Porto, o HSA é composto por dois edifícios: edifício Dr. Luís de Carvalho e edifício Neoclássico, este último integra os Serviços

Farmacêuticos (SF), com exceção da Unidade de Farmácia Oncológica (UFO), que se encontra no edifício previamente referido. <sup>[2]</sup>

Os SF são assegurados pela direção da Dra. Patrocínia Rocha, Farmacêutica Hospitalar, que certifica a funcionalidade do macro sistema de apoio clínico que constitui os SF, proporcionando, desta forma, suporte no tratamento farmacoterapêutico. Com autonomia técnico-científica, os SF apresentam a missão de garantir que a terapêutica prescrita atinja os resultados clínicos pretendidos, tendo por base valores de conhecimento e sabedoria atualizados e adquiridos assim como valências socio humanísticas. Segundo o site oficial do CHUPorto, “Este objetivo é conseguido através da promoção da adesão à terapêutica e informação/aconselhamento ao doente e/ou seu cuidador, bem como da partilha de informação com os profissionais de saúde envolvidos sobre a terapêutica a monitorização de resultados em saúde.” <sup>[3]</sup>

Os SF do HSA encontram-se certificados pela Norma ISSO 9001 desde 2012 assim como acreditados pela Caspe Healthcare Knowledge Systems (CHKS), seguindo, desta forma, um sistema de gestão de qualidade. Para suporte do mesmo, possuem dossiers com Instruções de Trabalho (IT), elaboradas, implementadas e atualizados consoante necessidade detetada pelo responsável do setor referente – Gestor do Processo. As IT representam um conjunto de orientações que detalham os procedimentos que guiam a equipa responsável por cada departamento. <sup>[3]</sup>

### 3. ANÁLISE SWOT

<b>ANÁLISE INTERNA</b>	
<b>PONTOS FORTES</b>	<b>PONTOS FRACOS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Planificação do estágio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduzido leque de conhecimentos em Ambulatório;</li> <li>• Erros de prescrição.</li> </ul>
<b>ANÁLISE EXTERNA</b>	
<b>OPORTUNIDADES</b>	<b>AMEAÇAS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistema Informático GHAF;</li> <li>• Desenvolvimento de Produtos Não Estéreis;</li> <li>• Sistema de gestão e organização KAIZEN e KANBAN;</li> <li>• CAUL.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Escassez de Recursos Humanos;</li> <li>• Distanciamento entre Farmacêutico/Utente;</li> <li>• Relação Médico/Farmacêutico.</li> </ul>

### 3.1. ANÁLISE INTERNA

#### 3.1.1. PONTOS FORTES

##### - Planificação do estágio

A primeira semana de estágio consistiu na realização de apresentações por parte dos representantes dos departamentos, relativamente às instalações, metodologias adquiridas assim como a dinâmica dos mesmos. Para as restantes semanas foi disponibilizado um plano de estágio (Tabela I) que apresentava rotatividade semanal entre cada setor. inicialmente, foi sugerida a leitura das IT assim como matrizes de processo, com o intuito adquirirmos uma vasta noção do funcionamento e normas inerentes e específicas de cada serviço.

**Tabela I.** Organização do Plano de Estágio Hospitalar.

	1 <sup>a</sup> S	2 <sup>a</sup> S	3 <sup>a</sup> S	4 <sup>a</sup> S	5 <sup>a</sup> S	6 <sup>a</sup> S	7 <sup>a</sup> S	8 <sup>a</sup> S
DEPARTAMENTO	Apresentação	NP	AMB	DID	APF/EC	UFO	RE	RE

NP – Produção de Estéreis e Não Estéreis; AMB – Unidade de Farmácia de Ambulatório; DID – Distribuição Individual Diária em Dose Unitária; APF/EC - Armazém de Produtos Farmacêuticos/Ensaio Clínicos; UFO – Unidade De Farmácia Oncológica; RE – Relatório de Estágio (2 semanas)

##### a. Produção de Estéreis e Não Estéreis

Na segunda semana integrei, de forma repartida, o departamento dos não estéreis (segunda, terça e quarta feira) e estéreis (quinta e sexta feira).

##### i. Produção de Não Estéreis (PnE)

A necessidade da preparação de medicamentos manipulados (MM) advém de fatores relacionados com a personalização da terapêutica, preenchimento de nichos de mercado assim como vantagens económicas (como, por exemplo, o fracionamento de medicamentos).

No setor PnE, o pedido de preparação dos mesmos deve ser efetuado via *kanban* ou pela requisição no sistema informático GHAF (Gestão Hospitalar Gestão e Farmácia). A preparação dos MM obedece às boas práticas de fabrico, segundo a Portaria n.º 594/2004 de 2 de junho, sendo cada medicamento executado de acordo com a respetiva ordem de preparação. Posteriormente à produção, em meio informático, deve ser dada a entrada do novo MM e saída das respetivas matérias primas utilizadas. O operador deve executar as tarefas respeitando as condições de higiene exigidas, através da utilização de equipamentos de proteção individual e de desinfeção do ambiente de trabalho.

Ao longo da semana tive a oportunidade de poder observar e colaborar com um TSDT, em diversas preparações – produção, acondicionamento, rotulagem -, entre as mesmas,

substituto de saliva, pasta de Lassar, solução Hidrato de Cloral 100mg/ml, suspensão oral de Espironolactona 2mg/ml, entre outras. Foi possível concluir que, a maioria dos manipulados, apresentava como finalidade o uso pediátrico, coerente com a reduzida investigação de medicamentos nesta faixa etária, levando assim a um mercado escasso no que se refere a doses e formas farmacêuticas aconselhadas para este grupo.

## **ii. Produção de Estéreis (PE)**

A preparação de Medicamentos Estéreis (ME) requer o desenvolvimento de condições específicas no que se refere tanto às instalações como ao pessoal responsável pela sua produção e armazenamento. Desta forma, é possível garantir a qualidade do manipulado assim como a proteção e segurança individual, evitando o risco de contaminações cruzadas. A preparação dos mesmos, é realizada numa sala denominada “zona branca”, que possui atmosfera de pressão positiva e esterilidade assegurada, impedindo desta forma a sua contaminação, para além de um sistema de ar condicionado filtrado e uma Câmara de Fluxo Laminar vertical (CFL) – local de manipulação. A sala anterior funciona como uma antecâmara que conecta com a sala de vestuário.

No HSA, as preparações estéreis englobam a manipulação de colírios, intravítrios, bolsas de nutrição parentérica – produção ou aditivção – e injetáveis. O pedido para a realização dos manipulados funciona da mesma forma que foi descrita previamente para os não estéreis. Os medicamentos são preparados segundo a formulação que compõe a ordem de preparação, sendo que após a sua produção são elaborados ensaios de verificação – controlo gravimétrico –, procedendo posteriormente ao seu acondicionamento e rotulagem.

Neste setor experienciei todo o processo de passagem nas diferentes salas, onde pude acompanhar de perto o ciclo destes produtos - desde a validação da prescrição até à rotulagem e acondicionamento.

## **b. Unidade de Farmácia de Ambulatório (UFA)**

A UFA é um departamento dos SF responsável por assegurar o acesso/cedência de medicamentos e produtos farmacêuticos aos utentes em regime de ambulatório. Com a prática centralizada no doente, os SF, através deste setor, asseguram a distribuição correta do medicamento, certificam a adesão à terapêutica tal como a possível ocorrência de reações adversas graves da mesma, promovem a disseminação de literacia em saúde fornecendo desta forma cuidados terapêuticos fidedignos. Neste departamento, os medicamentos encontram-se organizados em gavetas consoante a patologia, por ordem alfabética. Existe ainda, um local

específico com prateleiras onde são armazenados os medicamentos antirretrovirais assim como de nutrição. A zona de ambulatório possui, também, frigoríficos que se destinam a medicamentos de frio assim como preparações específicas preparadas pela PnE e PE.

Para ser efetuada a dispensa de medicamentos neste setor torna-se indispensável a verificação do cumprimento de condições necessárias. Sendo assim, o ato apenas se torna possível para situações que constem na lista do Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM), em deliberação específica pelo conselho de administração do CHUP e pela Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CFT) ou em diplomas legais. Ao longo da terceira semana tive a oportunidade de assistir e experienciar, sob supervisão, a validação e dispensa de medicação. Para além disso, colaborei na preparação da medicação para o Hospital de Dia de Gastroenterologia, assim como na organização dos medicamentos nas gavetas e na recolha de kanbans para posterior reposição.

### **c. Distribuição Individual Diária em Dose unitária (DID)**

O departamento da DID surge como a necessidade emergente de aumentar a eficácia na terapêutica individualizada, avaliar o perfil farmacoterapêutico do doente, assim como aumentar a segurança no circuito do medicamento. Desta forma, torna-se possível reduzir riscos de interação medicamentosa, racionalizar o uso do medicamento e evitar desperdícios. Este setor apresenta como objetivo, garantir a distribuição da medicação a todos os doentes em regime de internamento.

O CHUPorto possui um módulo do Circuito do Medicamento (CdM), que consta no portal informático GHAF, onde é realizada a prescrição da medicação pelo médico, que será posteriormente validada e monitorizada pelo farmacêutico. É importante referir que o profissional de saúde referido se encontra em comunicação direta com o enfermeiro, através de um Portal Interno, na eventualidade de erros ocorridos durante a distribuição da medicação para os variados serviços clínicos.

Durante esta semana foi-me possível observar a validação de prescrições médicas. Para além disso, assisti ao débito de requisições de estupefacientes e hemoderivados, sendo que depois o processei de forma autónoma. Seguidamente, dirigia-me para uma zona de acesso restrito para organizar os pedidos referentes aos psicotrópicos.

### **d. Armazém de Produtos Farmacêuticos/Ensaio Clínicos (APF/EC)**

Na quinta semana integrei, de forma repartida, o setor de ensaios clínicos (segunda e terça feira) e o armazém de produtos farmacêuticos (quarta e quinta feira).

### **i. Ensaio Clínicos (EC)**

Segundo o Infarmed, “os ensaios clínicos são estudos conduzidos no homem destinados a descobrir ou verificar os efeitos de um ou mais medicamentos experimentais.”

<sup>[4]</sup> Dados referentes a 2021, demonstram que o CHUPorto detém mais de uma centena EC a decorrer, maioritariamente em fase III. <sup>[5]</sup>

A unidade de EC representa o local estabelecido por lei para o armazenamento, controlo e dispensa do medicamento experimental. Este setor é constituído por duas salas: a 1ª sala encontra-se restrita, uma vez que segue protocolos de humidade e temperatura definidos para armazenamento do medicamento em estudo; a 2ª sala define-se como o local onde são realizadas reuniões com os monitores de cada ensaio assim como local de arquivo da documentação a estes referentes. Durante o ciclo do medicamento nos SF torna-se fulcral o cumprimento das Boas Práticas Clínicas por toda a equipa interveniente no processo.

Durante estes dias pude assistir a reuniões de monitorização, indicadas pelo promotor para, assim, se manter a par do curso do medicamento. Para além disso, tive a oportunidade de realizar o curso e-learning: “ICH Boas Práticas Clínicas E6 (R2)”. (Anexo I)

### **ii. Armazém de Produtos Farmacêuticos (APF)**

O APF representa um dos setores que compõe os SF, no qual tive a oportunidade de passar os últimos dois dias da quinta semana. Este setor funciona como um armazém central de medicamentos assim como de outros produtos farmacêuticos, apresentando, como principal objetivo, garantir a disponibilização dos mesmos, no binómio quantidade/qualidade e prazo expectável. Assegura, assim, o bom uso do medicamento e a sua dispensa nas condições devidas. No APF ocorre a aquisição, receção, conservação, controlo de *stocks* através do sistema *kanban* – posteriormente efetuado a nível informático, no GHAF - assim como, o armazenamento dos medicamentos e produtos farmacêuticos. A seleção de medicamentos é realizada segundo o FHNM, acessível no site do Infarmed, ou deliberações da CFT, com base nas necessidades dos utentes de cada hospital.

Ao longo dos dois dias pude observar de perto todas as funções executadas pela farmacêutica responsável do departamento, entre estas: os processos de encomenda de produtos, o funcionamento da Lista Comum, a receção de encomendas, alguns pedidos de empréstimos a Hospitais vizinhos, assim como, a reposição de produtos através da sinalização por *Kanbans*.

### **e. Unidade de Farmácia Oncológica (UFO)**

Na última semana de estágio foi possível acompanhar de perto o funcionamento da unidade de Farmácia Oncológica (UFO), local onde se realiza a produção de medicamentos citotóxicos. Este setor encontra-se junto ao Hospital de Dia Polivalente, para assim facilitar a comunicação entre enfermeiros que transportam a medicação e farmacêuticos. Fisicamente, o espaço de trabalho e funcionamento das instalações assemelha-se ao descrito no setor de Preparação de Estéreis. Este setor é responsável pela preparação de tratamentos de quimioterapia, assim como a dispensa de imunoglobulinas para doentes autorizados pelo CFT, executados numa sala com pressão negativa, para assim evitar a saída de partículas, e equipada com CFL e filtro HEPA. Na UFO, o farmacêutico é responsável por validar a prescrição do médico após luz verde do enfermeiro, sendo que, posteriormente, prepara o tabuleiro individualizado do doente para serem efetuados pelos TSDT.

Ao longo deste última semana de estágio, foi possível observar e compreender as validações das prescrições assim como auxiliar na preparação dos tabuleiros – fornecendo os medicamento e soros utilizados para cada tratamento cíclico de quimioterapia personalizado que se encontravam organizados por ordem alfabética de DCI.

### **3.1.2. PONTOS FRACOS**

#### **- Reduzido leque de conhecimentos em Ambulatório**

O constante crescimento do número de medicamentos que possibilitam ao doente continuar ou iniciar o plano terapêutico fora do ambiente hospitalar, assim como, a complexidade inerente a esta metodologia, exige, por razões de segurança e eficácia, o acompanhamento dos pacientes por profissionais de saúde com formação específica – farmacêuticos hospitalares. Esta monitorização urge da necessidade de otimização custo-efetiva da terapêutica assim como em atingir objetivos clínicos específicos.

O Farmacêutico Hospitalar de Ambulatório traduz-se num profissional de saúde fundamental no auxílio e esclarecimento do doente relativamente ao seu tratamento, fornecendo informações sobre como utilizar os medicamentos. Desta forma, torna-se fulcral adquirir um conhecimento aprofundado relativamente às classes de fármacos cedidas em ambiente de ambulatório, assim como associá-los a possíveis diagnósticos.

A formação previamente adquirida ao longo dos cinco anos que contemplaram o curso de MIFC foi bastante enriquecedora e ampla. As patologias abordadas nas diversas cadeiras, resumiam-se normalmente nas mais comuns, o que a nível Hospitalar não auxiliou aquando do atendimento aos doentes. Surgia constantemente a curiosidade pessoal em ter conhecimento

do diagnóstico atribuído a determinado paciente, para de certa forma começar a associar fármacos a patologias.

### **- Erros de prescrição**

O farmacêutico hospitalar apresenta a responsabilidade de validar prescrições médicas para, desta forma, se evitar reações adversas medicamentosas ou resultados clínicos desfavoráveis resultantes de possíveis interações, assim como, posologias incoerentes. Segundo a Ordem dos Farmacêuticos, "...a validação é um ponto de segurança entre a prescrição, a dispensa e a administração que assegura a racionalidade da terapêutica instituída, com vantagens para todos os componentes do sistema de saúde."

Ao longo do estágio, foi possível concluir que, nos diversos setores em que o farmacêutico era responsável pela validação da prescrição, foram detetadas inúmeras inconformidades, o que atrasava o trabalho e dispensa da medicação assim como desajustes nos horários dos ciclos de quimioterapia. Um dos exemplos práticos que observei no departamento da UFO, relativamente ao fármaco Carboplatina, relacionava-se com o cálculo para o ajuste renal que era mal efetuado uma vez que, constantemente, o médico não atualizava a Taxa de Filtração Glomerular do doente.

## **3.2. ANÁLISE EXTERNA**

### **3.2.1. OPORTUNIDADES**

#### **- Sistema Informático GHAF**

O sistema informático utilizado, em geral, pelos profissionais de saúde que integram o CHUPorto denomina-se GHAF, Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia. Cada departamento possui, neste sistema, uma designação particular, sendo que o Armazém de Produtos Farmacêuticos corresponde ao 1001. Este sistema facilita a utilização dos processos logísticos de cada unidade farmacêutica além da interação entre as mesmas. Inserido no software, podemos aceder a um submódulo designado circuito do medicamento (CdM), ferramenta fulcral para o farmacêutico, uma vez que, possibilita a visualização e dispensa das prescrições, para assim, a tornar visível para validação por parte do mesmo. Ao longo do estágio foi possível experienciar o funcionamento do sistema, especialmente em ambiente ambulatório, no atendimento direto com o doente.

## **- Desenvolvimento de Produtos Não Estéreis**

A unidade de Produção de Medicamentos Não Estéreis é um departamento que apresenta como objetivo preparar e permitir o acesso a medicamentos não disponibilizados no mercado. Durante a semana neste setor, foi possível experienciar, na sala de produção, com o auxílio de um TSDT, a preparação de manipulados farmacêuticos.

Aquando do pedido de manipulação pelo cliente, era emitida uma ficha de preparação com o respetivo rótulo que seriam entregues à TSDT. Foi-me dada autonomia para organizar todo o material de laboratório que iria ser utilizado, assim como rotulagem e acondicionamento secundário – utilização de “mangas” de proteção. Desta forma, consegui ter contacto direto com as formulações, modo de preparação e ambientar-me com o material utilizado.

## **- Sistema de gestão e organização KAIZEN e KANBAN**

A metodologia *Kaizen* resulta da necessidade de melhoria da eficiência e qualidade de uma organização e redução de desperdício, uma vez que “*Ka*” significa “mudar” e “*Zen*” significa “para melhor”. Desta forma, no ano de 1986, no Japão, este conceito é apresentado pela primeira vez, sendo atualmente reconhecido como um pilar importante da estratégia competitiva de longo prazo de uma organização, a nível mundial. <sup>[6]</sup>

Esta metodologia de gestão sistemática encontra-se implementada nos SF do CHUPorto, através da realização de reuniões semanais, o que permitia que a equipa se mantivesse atualizada relativamente a objetivos a alcançar ou evolução da instituição. Para além disso, os medicamentos encontram-se organizados e etiquetados por uma ordem lógica assim como os materiais de escritório. Em cada departamento foi possível observar um fluxo coerente nas operações, reduzindo a variabilidade do processo e estimulando a produtividade dos recursos disponíveis.

Nos SF, foi implementado a utilização de *Kanbans*, traduzindo-se num dos procedimentos referentes à ideologia *Kaizen* previamente referida. Um *kanban* é um cartão que contém a identificação do medicamento/produto farmacêutico, código de barras, quantitativo e reposição e localização. Este formato físico deve ser retirado quando se atinge o quantitativo de reposição – quantidade em *stock* a partir da qual se deve proceder a uma nova encomenda – e indica a necessidade de pedido ao fornecedor. Funcionam, desta forma, como pontos de encomenda previamente estudados, que facilitam a gestão de *stock* nos setores que compõe os SF. No Armazém Central, os *Kanbans* apresentam cores diferentes consoante o tipo de

medicação (como exemplo: *kanbans* vermelhos correspondem a medicação de estupefacientes; *kanbans* roxos correspondem a produtos de nutrição).

#### **- CAUL**

Na semana referente ao estágio na DID, aquando do preenchimento do impresso de um pedido de um hemoderivado, deparei-me com o termo CAUL - Certificado de Autorização de Utilização de Lotes de Medicamentos derivados de sangue ou plasma humano. Pela variedade enquanto produtos de origem biológica, os medicamentos derivados do sangue ou plasma humano, deverão dispor, para cada lote, de um COELL – Certificado Oficial Europeu de Libertação de Lote, emitido pelo INFARMED. <sup>[7]</sup>

Desta forma, no caso de acontecer algum efeito adverso, o lote destes produtos encontra-se rastreado, sendo possível balizar o problema de uma forma facilitada.

### **3.2.2. AMEAÇAS**

#### **- Escassez de Recursos Humanos**

Ao longo dos dois meses que frequentei o estágio no HSA, foi notório o desgaste e preocupação dos profissionais de saúde dos SF, relativamente à escassez de recursos humanos na instituição. Este fator poderá colocar em causa a qualidade e segurança dos cuidados prestados pelos mesmos assim como a componente socio afetiva dos próprios funcionários do hospital.

Desta forma, apesar do esforço constante da equipa em proporcionar uma formação exímia em cada departamento, os momentos de autonomia de tarefas fornecida aos estagiários foram reduzidos. Algum do conhecimento adquirido na teoria não teve oportunidade de ser consolidado na prática, o que prejudicou, de certa forma o nosso desempenho.

#### **- Distanciamento entre Farmacêutico/Utente**

Para o público em geral, e para os utentes do HSA que usufruem do Serviço de Ambulatório em particular, um Farmacêutico Hospitalar apresenta como função dispensar a medicação prescrita pelo médico responsável. A desvalorização deste setor profissional deve-se principalmente à escassa intervenção que o farmacêutico apresenta, perante a sociedade, relativamente à terapêutica e ao uso racional do medicamento.

Na semana que estagiei no departamento do Ambulatório, foi possível observar que, na maioria dos atendimentos, apenas era dispensada a medicação, sem o recurso a qualquer

tipo de aconselhamento ou acompanhamento. Na minha ótica, tratando-se de doentes ou familiares sensibilizados deveriam ser abordados pelo profissional de saúde de uma forma menos impessoal e mecanizada, para, desta forma, se desenvolver uma relação de cumplicidade entre farmacêutico-utente. Com a implementação desta prática, tornar-se-ia facilitada a vontade do doente para colocar dúvidas assim como a deteção da possível não adesão à terapêutica.

#### **- Relação Médico/Farmacêutico**

Na prática clínica, as funções desempenhadas pelo Médico e pelo Farmacêutico, encontram-se dependentes mutuamente, uma vez que, de uma forma generalizada, ocorre a validação das prescrições efetuadas. Desta forma, torna-se indispensável o desenvolvimento de uma estreita relação profissional entre ambos, no sentido de rentabilizar a sua prática e a redução de possíveis erros terapêuticos.

No HSA, uma ameaça fortemente evidenciada, constitui a dificuldade na construção de um forte elo entre os dois profissionais de saúde previamente mencionados. Em variadas situações tornava-se complicado entrar em contacto com o médico prescritor; Outras vezes não aparecia sequer em sistema informático qual o médico responsável por determinado doente.

Por outro lado, na minha ótica, seria fulcral o Farmacêutico estar presente no momento da prescrição do doente, uma vez que estaria em contacto direto e físico com toda a informação clínica do mesmo assim como possíveis alterações pelo médico efetuadas em tempo real.

#### **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O período de estágio que decorreu no Hospital Santo António resultou numa experiência bastante relevante e elucidativa, que me permitiu assimilar o papel do Farmacêutico em ambiente Hospitalar. Num primeiro contacto que tive com o setor, foi-me possível observar assim como, em algumas áreas, auxiliar nas tarefas que este profissional diariamente desempenha. A rotatividade que caracterizou o estágio possibilitou, que, semanalmente, o espírito de aprendizagem e descoberta assim como o conhecimento que ficava retido fosse bastante enriquecedor.

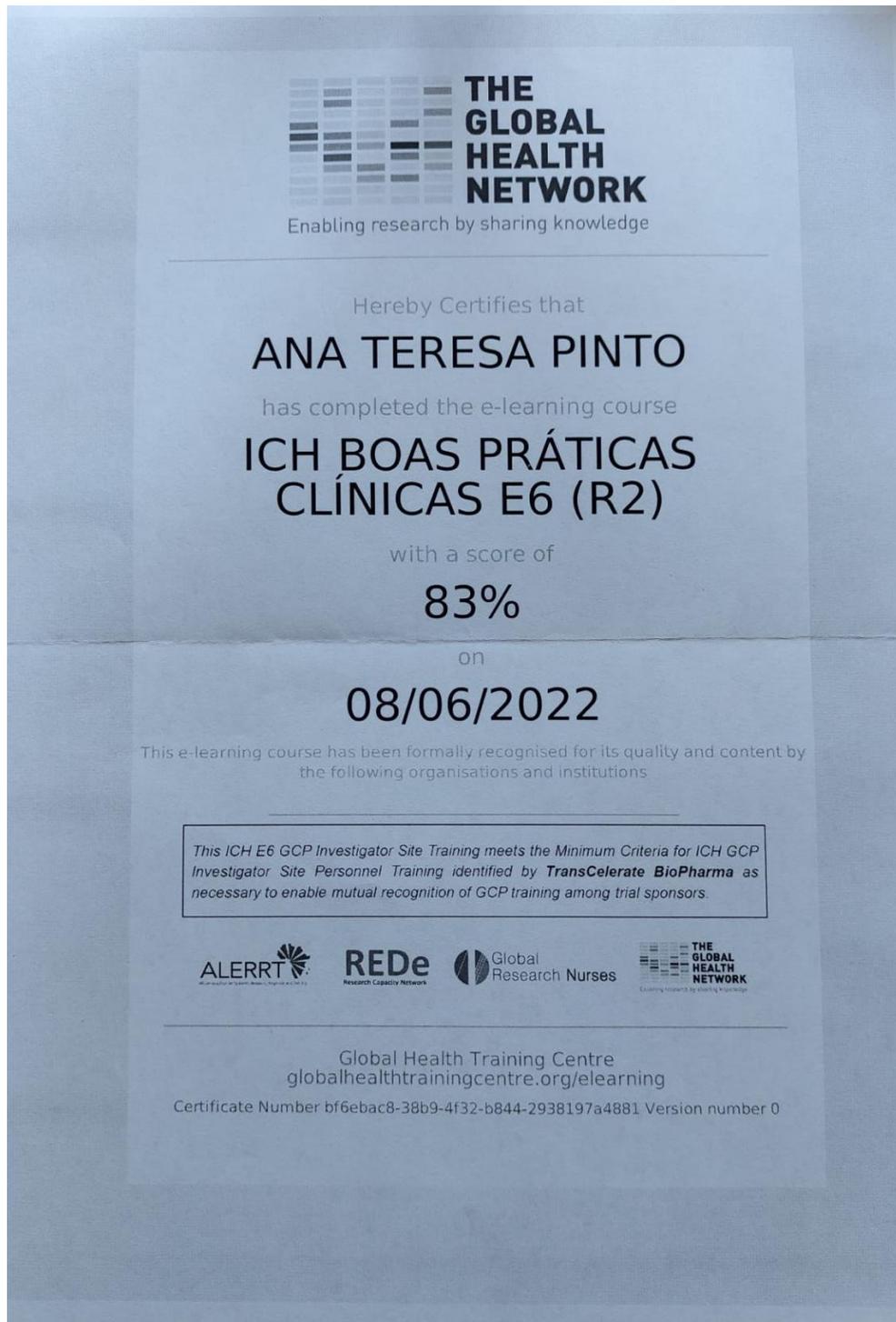
Considero a realização deste estágio fulcral como complemento do meu percurso académico, uma vez que me possibilitou o contacto com uma outra vertente farmacêutica, para assim, futuramente, conseguir uma seleção mais consciente do meu percurso profissional.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] ORDEM DOS FARMACEUTICOS - **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar**. [Acedido a 20 de maio de 2022]. Disponível em [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpfbh\\_capitulo\\_i\\_vfinal\\_17815111995a8eee5ad0c17.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpfbh_capitulo_i_vfinal_17815111995a8eee5ad0c17.pdf).
- [2] CHUPORTO - **Instituição – Apresentação**. [Acedido a 25 de maio de 2022]. Disponível em <https://www.chporto.pt/v0B0A/apresentacao>.
- [3] CHUPORTO - **Serviços Farmacêuticos**. [Acedido a 25 de maio de 2022]. Disponível em <https://www.chporto.pt/v0C0D0A/servicos-farmaceuticos>.
- [4] INFARMED, I. P. - **Ensaio Clínico**. [Acedido a 27 de maio de 2022]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/ensaios-clinicos>.
- [5] CHUPORTO - **Ensaio Clínico 2021**. [Acedido a 27 de maio de 2022]. Disponível em [https://defi.chporto.pt/documentos/Ensaio\\_Clinico\\_2021.pdf](https://defi.chporto.pt/documentos/Ensaio_Clinico_2021.pdf).
- [6] KAIZEN INSTITUTE - **O que é o kaizen**. [Acedido a 27 de maio de 2022]. Disponível em <https://pt.kaizen.com>.
- [7] INFARMED, I. P. - **Autorização de Utilização de Lote**. [Acedido a 27 de maio de 2022]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-utilizacao-lote>.

## 6. ANEXO

### ANEXO I – CERTIFICADO “ICH BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS E6(R2)”



---

**PARTE III – MONOGRAFIA**

**FÁRMACOS RECENTES PARA O TRATAMENTO DO CANCRO DA MAMA  
HORMONODEPENDENTE: INIBIDORES DE QUINASES DEPENDENTES DE  
CICLINAS**

SOB ORIENTAÇÃO DA PROFESSORA DOUTORA FERNANDA MARIA FERNANDES ROLEIRA

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**AF1** - Hormone-Independent Transcriptional Activation Function 1

**AF2** - Hormone-Dependent Activation Function 2

**ATP** - Adenosina Trifosfato

**CC** - Ciclo Celular

**CDK4/6** - Inibidores de Quinases Dependentes de Ciclinas 4 e 6

**CL** - Subtipo “Claudin-Low”

**C<sub>máx</sub>** - Concentração Máxima

**FDA** - Food and Drug Administration

**G1** - Fase de Intervalo 1

**G2** - Fase de Intervalo 2

**GLOBOCAN** - Global Cancer Observatory Reports

**Gn-RH** - Agonistas da Hormona Gonadotrofina

**GSK3** - Glicogénio Sintase Quinase 3

**HER2** - Fator de Crescimento Epidérmico Tipo 2

**IA** - Inibidores da Aromatase

**LHRH** - Hormona Libertadora da Hormona Luteinizante

**MES** - Subgrupo Mesenquimal

**MSL** - Subgrupo “Mesenquimal Stem-like”

**NADPH** - Fosfato de Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina

**P-gp** - P-glicoproteína

**PRb** - Proteína do Retinoblastoma Supressor Tumoral

**RE** - Recetores de Estrogénio

**RP** - Recetores de Progesterona

**SERDs** - Regulador Negativo do Recetor de Estrogénio

**SERMs** - Moduladores Seletivos do Recetor de Estrogénio

**TN** - Subtipo Triplo Negativo

**WHO** - Organização Mundial de Saúde

## RESUMO

O cancro representa um complexo e diversificado conjunto de patologias designadas tumores malignos. No último século, foi possível observar um aumento progressivo da incidência e prevalência destas doenças, sendo consideradas, no ano de 2020, a primeira causa de morte a nível mundial. Desta forma, a oncologia representa uma área de estudo emergente, de elevado foco para a indústria farmacêutica, assim como para toda uma equipa multidisciplinar que integra profissionais de saúde.

O carcinoma da mama representa o cancro mais diagnosticado, assim como a maior causa de morte, no universo feminino. A diversidade molecular que caracteriza o cancro, apresenta um impacto significativo na seleção do tratamento. Uma vez que o prognóstico de cada doente não é regular, a terapêutica desenvolvida assenta na personalização de padrões morfológicos específicos, propriedades biológicas, entre outras características individuais. Desta forma, a descoberta e investigação dos subtipos moleculares do cancro da mama, contribuiu para o avanço significativo na terapêutica destas neoplasias. De entre os subgrupos estudados, o cancro da mama hormonodependente representa o de maior incidência, sendo o tratamento de primeira linha, a terapia endócrina. No entanto, apesar desta terapêutica apresentar progressos notáveis no tratamento do cancro da mama, uma elevada percentagem de pacientes desenvolve resistência aos fármacos. Desta forma, surgiram novos agentes terapêuticos que demonstraram melhorar a eficácia no tratamento do cancro da mama, em concomitância com a hormonoterapia.

As quinases dependentes de ciclinas representam enzimas que regulam a proliferação celular através de pontos críticos de verificação ou processos de transcrição, em resposta a sinais intra e extracelulares. Uma vez que a carcinogénese se caracteriza pela divisão celular desregulada, a interrupção do ciclo celular constitui uma estratégia terapêutica fulcral no tratamento do cancro. Os fármacos Palbociclib, Ribociclib e Abemaciclib, inibidores das quinases 4 e 6 dependentes de ciclinas, foram aprovados pela agência Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento do cancro da mama hormonodependente, em combinação com outros agentes. Na prática clínica, estes fármacos têm vindo a demonstrar benefício terapêutico constituindo uma ferramenta fundamental para fornecer uma resposta segura e melhorar o prognóstico deste tipo de patologia.

**PALAVRAS-CHAVE:** cancro da mama; individualização da terapêutica; alvo terapêutico; terapia endócrina; inibidores CDK4/6.

## **ABSTRACT**

Cancer represents a complex and diverse set of pathologies designated malignant tumors. In the last century, it was possible to observe a progressive increase in the incidence and prevalence of these diseases, being considered, in 2020, the first cause of death worldwide. In this way, oncology represents an emerging area of study, of high focus for pharmaceutical industry, as well as for an entire multidisciplinary team that includes health professionals.

Breast carcinoma represents the most diagnosed neoplasm as well as cause of mortality in the female universe. The molecular diversity that characterizes cancer has a significant impact on treatment selection. Since the prognosis of each patient is not regular, the therapy developed is based on the personalization of specific morphological patterns, biological properties, among other individual characteristics. In this way, the discovery and investigation of the molecular subtypes of breast cancer contributed to the significant advance in treatment of these neoplasms. Among the subgroups studied, hormone-positive breast cancer represents the highest incidence, being endocrine therapy the first line treatment. However, despite the therapy showing notable improvements, a high percentage of patients develop drug resistance. In this way, an explosion of new therapeutic agents has emerged that have been shown to improve efficacy in the treatment of breast cancer, in concomitance with hormone therapy.

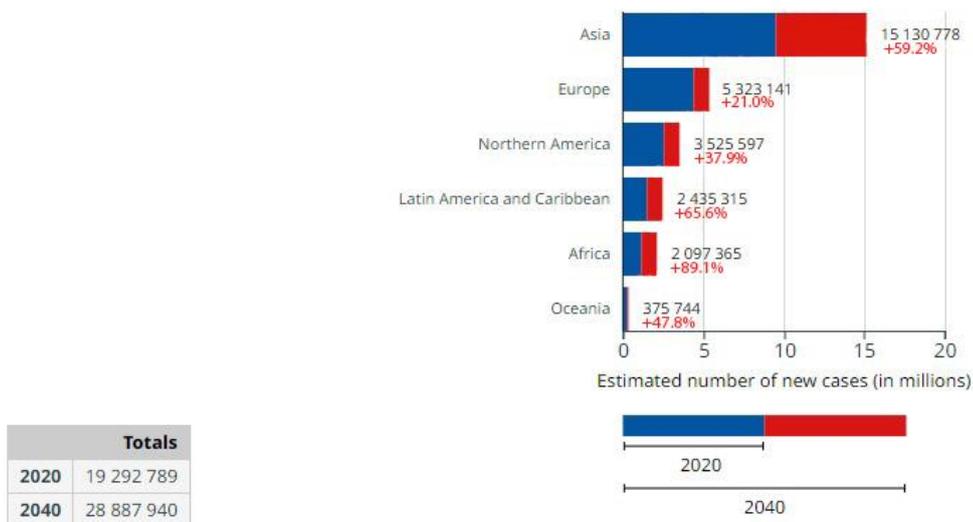
Cyclin-dependent kinases represent enzymes that regulate cell proliferation through critical checkpoints or transcriptional processes in response to intra and extracellular signals. Since carcinogenesis is characterized by unregulated cell division, cell cycle arrest is a key therapeutic target in the treatment of cancer. Palbociclib, Ribociclib and Abemaciclib, inhibitors of cyclin-dependent kinases 4 and 6, were approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of hormone-dependent breast cancer, in combination with other agents. In clinical practice, these drugs have been demonstrating therapeutic benefit, being a fundamental tool to provide a safe response and a better prognosis in this type of pathology.

**KEYWORDS:** breast cancer; individualization of therapy; therapeutic target; endocrine therapy; CDK4/6 inhibitors.

## I INTRODUÇÃO - CANCRO

O conceito de cancro representa uma entidade terapêutico-patológica complexa e multifatorial que engloba, de uma forma generalizada, um vasto conjunto de doenças heterogêneas designadas neoplasias malignas. Fisiologicamente, apresentam, em comum, a proliferação descontrolada de células anormais, provocando um desequilíbrio na génese de tecidos, tanto localmente como disseminando-se para outras zonas do corpo, num processo conhecido por metástase. Desta forma, a prévia consciencialização da heterogeneidade intertumoral inerente a este conjunto de patologias é fulcral para a posterior seleção do tratamento.<sup>[1][2]</sup>

Segundo dados disponibilizados pela World Health Organization (WHO) em associação com a International Agency for Research on Cancer (IARC), o cancro é a patologia de primeira linha no que se refere a causa de morte mundial, reunindo 10 milhões de óbitos no ano de 2020, num total de 19,3 milhões de novos casos.<sup>[2]</sup> A fonte previamente referida estima um aumento de aproximadamente 49,7% de novos casos diagnosticados, num período de 20 anos (Figura 1).<sup>[3]</sup>



**Figura 1.** Estimativa de novos casos de cancro no ano de 2040 comparativamente a 2020. Adaptado da referência <sup>[3]</sup>

Relativamente a Portugal, dados recentes da Global Cancer Observatory Reports (GLOBOCAN) demonstram um total de aproximadamente 60000 novos casos dos quais resultaram na morte de aproximadamente 30000 doentes, referente ao ano de 2020.

A patologia do cancro apresenta discrepâncias no que se refere à distribuição não equitativa intercontinental do conjunto das neoplasias malignas que o classifica. Dados estatísticos reportados pela GLOBOCAN, demonstram que, no ano de 2020, mais de metade

dos casos de cancro, que resultaram em óbitos, ocorreram na Ásia. <sup>[5]</sup> Para além disso, tanto em África como na Ásia, a taxa de mortalidade superou a taxa de incidência, sendo que, desta forma, os dois continentes partilharam 63% do número total de óbitos resultantes de neoplasias malignas. <sup>[4]</sup> Fatores relacionados com desenvolvimento económico e sociocultural; acesso imparcial a programas de diagnóstico precoce, assim como terapias inovadoras e eficazes; estilos de vida inerentes, – dieta ocidentalizada, consumo de álcool, obesidade, ... - traduzem a desigualdade mundial relativa às taxas de incidência e mortalidade estimadas. <sup>[1][5]</sup>

A visível incidência exacerbada desta neoplasia representa o reflexo de um futuro envelhecimento e aumento demográfico assim como a prevalência de fatores de risco associados ao desenvolvimento socioeconómico, que se traduz na globalização. <sup>[1]</sup> Desta forma, o cancro é uma patologia de emergência de saúde pública global, e, como tal, a elaboração de uma infraestrutura sustentável para a disseminação de terapias e medidas de prevenção eficazes, constitui uma prioridade para a indústria farmacêutica. <sup>[75]</sup> No entanto, o avanço técnico-científico que se fez sentir ao longo do tempo, a crescente consciencialização da sociedade assim como o desenvolvimento de novas terapêuticas centradas na individualização das necessidades do doente, traduziu-se no aumento de diagnósticos precoces e, por conseguinte, na cura de doentes em estadios iniciais assim como no aumento da esperança média de vida. <sup>[2]</sup>

## 2. CANCRO DA MAMA

Mundialmente, o cancro da mama apresenta-se como a neoplasia maligna com maior prevalência. Dados epidemiológicos referentes ao ano de 2020, traduzem uma taxa de incidência de 11,7% correspondente a um total de aproximadamente 2,3 milhões de novos diagnósticos. Estes novos casos resultaram numa taxa de mortalidade de 6,9%, reunindo um total de 684996 óbitos, no mesmo ano. Num denominador que abrange ambos os sexos, o cancro da mama ocupa o quinto lugar como causa de morte na categoria de neoplasias malignas, no entanto, se for considerado o universo que inclui somente o sexo feminino, este ocupa o primeiro lugar. <sup>[4][76]</sup> (Figura 2)

CANCER SITE	NO. OF NEW CASES (% OF ALL SITES)		NO. OF NEW DEATHS (% OF ALL SITES)	
Female breast	2,261,419	(11.7)	684,996	(6.9)
Lung	2,206,771	(11.4)	1,796,144	(18.0)
Prostate	1,414,259	(7.3)	375,304	(3.8)

**Figura 2.** Tabela representativa das taxas de incidência e mortalidade registadas no ano de 2020, mundialmente. Adaptado da referência <sup>[72]</sup>

A complexidade intrínseca da doença exigiu uma abordagem interdisciplinar que colmataria no surgimento de terapias direcionadas. Neste contexto, o prognóstico de doentes que apresentem a patologia não é uniforme, uma vez que, exibem características histopatológicas e morfológicas variáveis que se traduzem em diferentes resultados clínicos. Desta forma, torna-se fulcral desenvolver estratégias terapêuticas personalizadas que balizem as idiosincrasias da patologia de cada indivíduo, para assim atingir eficazmente os objetivos clínicos expectáveis. [6][7]

## 2.1. CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR DO CANCRO DA MAMA

A terapia do cancro da mama compreende variadas terapêuticas, as quais são direcionadas tendo por base determinados fatores, como por exemplo o subtipo e estadió do tumor assim como condições clínicas dos doentes. [8]

Considerando a diversidade morfológica e biológica inerente ao cancro da mama, tornou-se fulcral a valorização dos subtipos moleculares da doença, através de técnicas de imunohistoquímica, que resultam numa fonte de informação crucial na orientação para a abordagem terapêutica mais adequada. [9][10][11] Assim, a classificação molecular do cancro da mama tem por base a avaliação de padrões de expressão génica, utilizando marcadores, que funcionam como fatores de prognóstico, de entre os quais: expressão de recetores de estrogénio (RE) e progesterona (RP), expressão do fator de crescimento epidérmico tipo 2 (HER2), assim como um marcador de índice de proliferação – antigénio Ki67. Desta forma, foi possível identificar cinco subtipos tumorais intrínsecos principais: Luminal A, Luminal B, sobreexpressão HER2, “Basal – like” e “Claudin – Low”. [1][12]

**Tabela I** - Tabela representativa de caracterização da classificação molecular do cancro da mama [1][13]

	<b>LUMINAL A</b>	<b>LUMINAL B</b>	<b>SOBREEXPRESSÃO HER2</b>	<b>TRIPLO NEGATIVO</b>
<b>RE</b>	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
<b>RP</b>	POSITIVO (>20%)	POSITIVO (≤20%)	NEGATIVO	NEGATIVO
<b>HER2</b>	NEGATIVO	30% POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO
<b>Ki67</b>	REDUZIDO (<14%)	ELEVADO (>14%)	-	-

### **2.1.1. LUMINAL**

Aproximadamente entre 70 e 80% dos tumores da mama correspondem a neoplasias que expressam recetores hormonais – RE e RP. Desta forma, quando ocorre interação dos recetores com hormonas circundantes, ativam vias de sinalização intracelulares que desencadeiam a proliferação das células do cancro da mama. A designação atribuída a este grupo, deriva da semelhança entre genes expressos pelos tumores e aqueles expressos por células epiteliais luminais presentes na mama. Este tipo encontra-se dividido em, pelo menos, dois subgrupos distintos: Luminal A e B. <sup>[1][13]</sup>

O antigénio nuclear – Ki67 – encontra-se presente na fase G1, S, G2 e fase M do ciclo celular. Desta forma, a expressão do biomarcador utilizado reflete a velocidade de proliferação celular nestes dois subtipos de cancro. Neste contexto, do ponto de vista terapêutico, torna-se relevante a utilização preditiva deste gene para assim determinar a qualidade do prognóstico. <sup>[1][14][15]</sup>

O tumor Luminal A representa 40% do conjunto que compõe as neoplasias mamárias, sendo considerado, desta forma, o mais comum. Este tipo de cancro apresenta um bom prognóstico, uma vez que, exhibe um crescimento lento, um grau reduzido de pleomorfismo nuclear assim como de atividade mitótica. <sup>[13][15]</sup> O tumor Luminal B apresenta um pior prognóstico, uma vez que exhibe um crescimento acelerado, um índice proliferativo elevado e, por conseguinte, considerado mais agressivo. <sup>[10]</sup> Este subtipo expõe, comparativamente ao subtipo Luminal A, baixa expressão de RP (<20%, como referido na tabela I), no entanto, relativamente ao RE, este é expresso de forma análoga nos dois subtipos Luminais. No denominador que engloba o subtipo Luminal B, 30% corresponde a tumores Luminal B positivo para o recetor HER2. Desta forma, torna-se possível definir um subgrupo de tumor Luminal B com elevada expressão de genes associados ao HER2. <sup>[15]</sup>

#### **2.1.1.1. RECETORES DE ESTROGÉNIO**

A história reprodutiva assim como a exposição hormonal ao longo da vida duma mulher, representam fatores de riscos associados ao desenvolvimento de neoplasias mamárias. O complexo estrogénio/RE desempenha um papel fundamental no desenvolvimento, proliferação, diferenciação e apoptose das células epiteliais da mama, para além disso, é de conhecimento científico, que a desregulação do mesmo, está associada à iniciação e desenvolvimento do cancro da mama. <sup>[16]</sup> Desta forma, a descoberta do RE, assim como a sua

valorização e utilização como alvo-terapêutico, representaram importantes avanços na terapia endócrina no que se refere ao cancro da mama hormonodependente. <sup>[1]</sup>

O termo estrogénio refere-se a um grupo de hormonas femininas, das quais se destacam: Estrona (E1) – forma fundamental em mulheres pós-menopáusicas, estradiol (E2 ou 17β-estradiol) – predominante em situações de pré-menopausa e 16α-estriol (E3) – predominante em situações de gravidez. Quimicamente, os estrogénios pertencem a uma família de compostos orgânicos – esteroides, afetando inúmeros processos celulares, como o crescimento e preservação dos ossos, o correto funcionamento do sistema cardiovascular e nervoso central, entre outros. <sup>[17]</sup> Os efeitos resultantes da ação dos estrogénios são mediados pela sua ligação a proteínas nucleares denominadas de RE. Desta forma, estes funcionam como fatores de transcrição quando em interação com os seus respetivos ligandos. <sup>[16]</sup>

Um RE apresenta, a nível molecular, duas isoformas previamente estudadas – REα e REβ– que atuam como espécies diméricas em determinados processos biológicos e fisiológicos cruciais. <sup>[8][18]</sup> As isoformas são codificadas por dois genes localizados em diferentes cromossomas, cromossoma 6 e 14, respetivamente, que regulam diferentes genes específicos. <sup>[20]</sup> O REα é responsável por mediar a proliferação celular desregulada nas células do tumor da mama, enquanto que o REβ apresenta um papel antagonista do mesmo, devido à redução da migração das células cancerígenas, desenvolvendo ação supressora tumoral. O RE apresenta na sua estrutura, um domínio N-terminal com uma região denominada AFI (Hormone-independent transcriptional activation function 1), um domínio central “DNA-binding” e um domínio C-terminal com uma região AF2 (Hormone-dependent activation function 2), sendo que a sua ativação envolve a interação entre os dois domínios de transcrição previamente referidos, assim como, de coativadores e corepressores dos recetores nucleares. <sup>[16]</sup> Desta forma, clinicamente, torna-se essencial avaliar a expressão dos RE, no sentido de controlar a sua resposta à terapia endócrina e assim obter os resultados expectáveis de uma forma mais segura e eficaz.

### **2.1.2. SOBREXPRESSÃO HER2 (HER2+)**

Estatisticamente, o subtipo referente à sobreexpressão HER2 representa aproximadamente 15% das neoplasias malignas da mama. <sup>[4]</sup> HER2 é um recetor transmembranar, da família de recetores do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR/HER), a qual inclui: EGFR (HER-1; erb1), HER2 (erb2, HER2/neu), HER3 (erb3) e HER4 (erb4). Os recetores previamente descritos apresentam uma configuração idêntica, que compõe um domínio citoplasmático com

atividade tirosina-quinase, uma região transmembranar e um domínio extracelular com capacidade “ligand binding”. <sup>[1][22][23]</sup>

A proteína HER, sempre que presente em quantidades consideradas normais, apresenta um papel fundamental no crescimento, diferenciação e proliferação de células epiteliais. Desta forma, a ocorrência de uma alteração genómica pode levar ao desenvolvimento de neoplasias. A amplificação do HER2 resulta no aumento da atividade da tirosina-quinase intracelular, assim como na ativação das vias de transdução do sinal, que se traduz na proliferação e divisão celular desregulada. Este subtipo exhibe um crescimento acelerado assim como um comportamento biológico e clínico agressivo, que se traduz num pior prognóstico relativamente ao tumor Luminal. <sup>[15][24]</sup>

### **2.1.3. TRIPLO NEGATIVO/”BASAL-LIKE”**

O subtipo Triplo Negativo (TN) caracteriza-se pela ausência fenotípica de marcadores imunohistoquímicos. Representa um grupo heterogéneo de tumores que sofreram uma evolução na sua classificação ao longo do tempo, sendo que, atualmente, podemos considerar seis subgrupos: LAR (Recetor Luminal de Androgénio), mesenquimal (MES), “mesenquimal stem-like” (MSL), imunomodulador (IM) e tipo basal (basal-like 1 e 2). Estes subtipos moleculares demonstraram comportamento clínico distinto assim como a resposta aos tratamentos. <sup>[1][4][25]</sup> Neste contexto, a diversidade que o caracteriza dificulta o tratamento com terapias direcionadas assim como o desenvolvimento de moléculas alvo específicas.

O cancro TN tende a ser biologicamente mais agressivo – elevado índice mitótico assim como proliferativo – com elevado grau de metastização sendo, por isso, associado a um pior prognóstico, relativamente a todos os tipos de neoplasias. Encontra-se associado a aproximadamente 15% de mutações de proteínas responsáveis pelo reparo de danos no DNA (BRCA1, BARD1, BRCA1, BRCA2, PALB2 e RAD51D), 19% mutações na expressão de PD-L1 e >95% na sobreexpressão de CCR5. <sup>[4][15][26]</sup>

### **2.1.4. “CLAUDIN-LOW”**

O subtipo denominado baixo em Claudina (CL), representa 7-14% da totalidade das neoplasias mamárias, exibindo um perfil de expressão genética de origem mesenquimatosa, genes de resposta imune assim como elevado enriquecimento de marcadores da transição epitelial-mesenquimatosa. <sup>[1][4][27]</sup> A maioria dos cancros “Claudin-Low” são formados pelos

subtipos MSL e MES que constituem subgrupos do tipo TN previamente apresentado. Tal como o nome indica, este subgrupo apresenta baixa concentração de proteínas transmembranares claudinas que se traduz na baixa expressão de proteínas envolvidas na adesão células-célula, tais como, claudina 3, 4 e 7; ocludina e E-caderina. Clinicamente, exibe elevada taxa de metastização, recidiva e quimiorresistência, o que resulta num pobre prognóstico. <sup>[28]</sup>

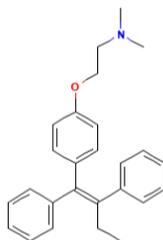
### **3. CANCRO DA MAMA HORMONODEPENDENTE**

A terapia endócrina representa uma estratégia fulcral em situações de cancro da mama hormonodependente em estadio inicial ou avançado. <sup>[29]</sup> Em 1896, Dr. George Thomas Beatson, demonstrou a importância da sinalização de marcadores hormonais, através da eficácia de uma cirurgia de ooforectomia bilateral, realizada em três mulheres com cancro da mama avançado, que puderam observar respostas surpreendentes da patologia. Ao longo do tempo, a descoberta do RE em 1960 assim como o desenvolvimento de novos fármacos - que resultaram em terapias endócrinas personalizadas, como primeira linha de tratamento neoadjuvante em situações de neoplasias hormonodependentes - vieram substituir as intervenções previamente mencionadas. <sup>[6][8][30][31]</sup> Num universo que corresponde ao conjunto dos doentes com um quadro de estadio IV de cancro da mama – situação mais agressiva em que o tumor se encontra metastizado para outras partes do corpo – aproximadamente 75% dos mesmos, apresenta a expressão positiva de recetores hormonais e negativa sobreexpressão do gene HER2. <sup>[32]</sup>

A hormonoterapia (neo)adjuvante demonstrou benefício clínico no tratamento do cancro de mama hormonodependente, uma vez que os dados recolhidos demonstraram uma redução de 40% do risco de recidiva e de 30% da taxa de mortalidade, assim como a diminuição do risco de carcinoma da mama contralateral. <sup>[1]</sup> Os fatores previamente expostos impulsionaram o investimento no desenvolvimento de novas abordagens de tratamento promissoras, assentes em objetivos como a melhoria da eficácia da terapia e redução de efeitos secundários. Desta forma, surgiram classes de fármacos responsáveis pela diminuição da produção endógena de estrogénios, os quais: Inibidores da Aromatase (IA) e Agonistas da hormona gonadotrofina (Gn-RH); assim como fármacos que interferem diretamente com a eficácia e ligação do estrogénio ao seu recetor, os quais: Moduladores Seletivos do Recetor de Estrogénio (SERMs); Regulador Negativo do Recetor de Estrogénio (SERDs). <sup>[6][33]</sup>

### 3.1. MODULADORES SELETIVOS DO RECETOR DE ESTROGÉNIO (SERMs)

Em 1977, foi aprovado, pela FDA, o primeiro agente endócrino – Tamoxifeno (Figura 3) – direcionado para o tratamento do cancro da mama, sendo considerado, até à atualidade, como o fármaco *standard* na terapêutica desta patologia. [6] O Tamoxifeno é um composto modulador antineoplásico não esteroide seletivo do RE, que apresenta como estrutura base um núcleo trifeniletileno. Este é utilizado em mulheres em situação de pré e pós-menopausa. [8]



**Figura 3.** Estrutura química do fármaco Tamoxifeno. Adaptado da referência [61]

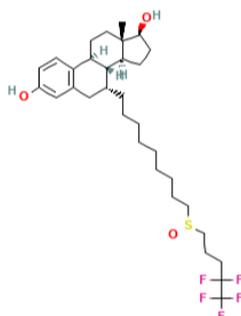
O Tamoxifeno liga-se ao RE, com uma afinidade reduzida comparado aos estrogénios, sendo que posteriormente, o complexo formado homodimeriza e desloca-se para o núcleo. Neste local, ocorre a inibição da ligação do coativador e a promoção da ligação do corressor (NCOR1 – “Nuclear Receptor Corepressor” e SMRT), [33] bloqueando a transcrição de AF2, enquanto que AFI permanece ativo. [34]

O fármaco representado na Figura 3 apresenta, desta forma, um espectro de efeitos farmacológicos tecido/célulodependente, sendo que no tecido mamário, o Tamoxifeno provoca efeitos antiproliferativos, evitando assim a ligação destas hormonas aos seus recetores devido à inibição de AF2, enquanto que no tecido uterino, ósseo e do músculo cardíaco é possível observar efeitos agonistas parciais, resultantes da não inibição de AFI. [34] Devido à sua ação agonista ao nível uterino, mais especificamente no endométrio, este poderá induzir o desenvolvimento de hiperplasia endometrial, para além de outros efeitos adversos relacionados com a sua ação antiestrogénica, os quais, afrontamento, secura e hemorragia vaginal, além de náuseas, cefaleias, risco tromboembólico, entre outros. [6][8][35]

### 3.2. REGULADORES NEGATIVOS DO RECETOR DE ESTROGÉNIO (SERDs)

A terapia endócrina representa o tratamento efetivo em situações de cancro da mama ER positivo, no entanto, a sua eficácia encontra-se limitada pela possibilidade de desenvolvimento de uma elevada percentagem de resistência aos fármacos. [21] Pode ser observado resistência de novo – quando não existe resposta inicial à terapêutica – ou então adquirida – desenvolvida

durante o tratamento -, desta forma, pacientes que experienciem progressão da doença com uma primeira linha de terapia hormonal beneficiariam de tratamento concomitante com outros agentes endócrinos. [34]



**Figura 4.** Estrutura química do fármaco Fulvestrant. Adaptado da referência [62]

O Tamoxifeno, como referido previamente, tornou-se o fármaco de eleição para terapia endócrina durante muitos anos, no entanto, a maioria dos tumores começaram a adquirir resistência ao mesmo. [34] Desta forma, na procura por um antagonista “puro”, surgiu um novo agente hormonal – Fulvestrant – que demonstrou atividade anti tumoral em doentes cuja terapêutica com Tamoxifeno tinha anteriormente falhado. [33]

Em 2002, foi aprovado pela FDA, o primeiro composto pertencente à classe dos SERDs – Fulvestrant – indicado em monoterapia para o tratamento de cancro da mama hormonodependente, localmente avançado ou metastático, em mulheres pós-menopáusicas (sem tratamento anterior com terapêutica endócrina ou com doença recidivada durante ou após terapêutica antiestrogénica adjuvante), assim como em progressão com terapêutica antiestrogénica. Para além disso, também pode ser utilizado em associação com tratamento sistémico – inibidores CDK4/6, Palbociclib -, sendo que em situação de mulheres pré-menopausicas, convém ser associado a um agonista da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH). [57]

O fármaco apresenta reduzida solubilidade que se traduz numa baixa biodisponibilidade oral, desta forma, este encontra-se disponível sob a forma de solução injetável intramuscular. [8] Inicialmente foi aprovado a administração de uma injeção intramuscular de 250mg de Fulvestrant sendo que, posteriormente, foi demonstrada uma melhoria na biodisponibilidade assim como eficácia se houvesse o aumento da dose para 500mg do princípio ativo. A forma farmacêutica disponível de Fulvestrant apresenta limites no seu uso clínico, pelo que têm vindo a ser desenvolvido vários ensaios clínicos com SERDs orais. [8][33]

O Fulvestrant, sendo um agente esteroide antiestrogénico, atua interagindo com o RE $\alpha$ , sendo que, comparando com 2,5% do Tamoxifeno, este fármaco apresenta uma afinidade superior de 89% ao recetor. [34] Desta forma, impede que se estabeleça uma conformação de

cromatina aberta que levaria à transcrição de genes regulados pelo RE, bloqueando a sua dimerização, ligação ao DNA, assim como o seu transporte para o núcleo.<sup>[20]</sup> O complexo RE-Fulvestrant que se forma é instável promovendo, desta forma, a sua degradação prematura através da via ubiquitina-proteassoma<sup>[33]</sup> e consequentemente a redução dos níveis de RE.<sup>[8][34]</sup> Como, contrariamente ao Tamoxifeno, este fármaco bloqueia os domínios AF1 e 2, estes permanecem inativos, anulando por completo a sinalização estrogénica através do RE, uma vez que inibe totalmente as vias dependentes de estrogénio. Apesar deste composto ser bem tolerado, este pode provocar falta de apetite, náuseas, dores musculares assim como cefaleias.<sup>[8]</sup>

### **3.3. INIBIDORES DA AROMATASE (IA)**

Os Inibidores da Aromatase foram inicialmente introduzidos na década de 1980, sendo utilizados no tratamento do cancro da mama hormonodependente. De uma forma geral, estes bloqueiam a conversão dos androgénios – androstenediona e testosterona - em estrogénios – estrona e estradiol, respetivamente - através da enzima aromatase privando, desta forma, as células cancerígenas do efeito dos estrogénios para o seu desenvolvimento.<sup>[6]</sup> Encontra-se demonstrado que os tecidos do cancro da mama expressam aromatase e produzem níveis mais elevados de estrogénio relativamente às células saudáveis. O bloqueio desta enzima é capaz de reduzir os níveis de estrogénio em 90%, sem interferir com a produção de outros esteroides,<sup>[8]</sup> sendo que, o estudo da aromatase assim como da sua inibição, resultou numa área de interesse para o tratamento do cancro da mama.<sup>[37]</sup>

Nas mulheres em situação de pré-menopausa, a síntese de estrogénios ocorre a partir de androgénios, nas células granulosas dos ovários, sob o controlo da gonadotropina FSH, sendo a fonte principal de esteroides nos mesmos, o colesterol. Quando estes órgãos perdem a sua funcionalidade, a fonte de estrogénios em mulheres em situação de pós-menopausa surge da conversão periférica de androgénios pela enzima aromatase. Esta enzima produz concentrações suficientes para estimular o crescimento tumoral, expressando-se em variados órgãos, os quais: tecido adiposo, pele, ossos, endométrio, vasos sanguíneos assim como cérebro.<sup>[37]</sup> Os IA surgiram, desta forma, como tratamento padrão para mulheres pós-menopausicas com cancro da mama hormonodependente.<sup>[38]</sup>

Estes compostos podem ser classificados em dois subgrupos, de acordo com a sua estrutura química – esteroide (tipo I) ou não esteroide (tipo II). Os dois subtipos apresentam

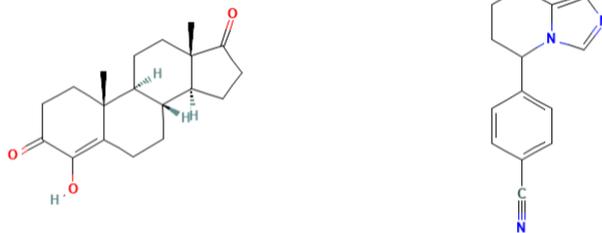
diferenças a nível estrutural assim como, relativamente à interação que estabelecem com o grupo heme da enzima aromatase. [28]

De acordo com a ordem cronológica, assim como modificações de evolução estruturais e funcionais desta classe de fármacos, os AI podem ser agrupados em três gerações. A primeira geração surgiu, no final da década de 1970, com a comercialização dos fármacos Testolactona e Aminoglutetimida – primeiro AI não-esteróide utilizado em estudos clínicos para o tratamento do cancro da mama hormonodependente. No entanto, o fármaco Aminoglutetimida apresentava baixa especificidade, uma vez que inibia outras enzimas do citocromo P450, o que levou a uma elevada toxicidade por parte do mesmo, sendo, desta forma, retirada do uso clínico. [8][38] O fármaco Testolactona é um IA esteróide estruturalmente relacionado com a Testosterona, mas que apresentava baixa potência relativamente à Aminoglutetimida. [8]



**Figura 5.** Estrutura química dos fármacos IA de 1ª Geração. À esquerda, Aminoglutetimida [63] e à direita, Testolactona. Adaptado da referência [64].

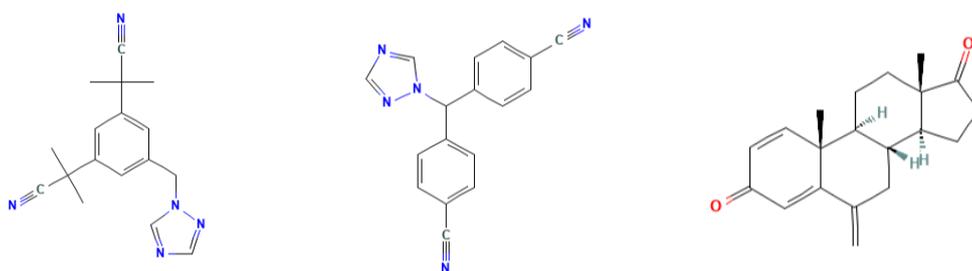
A segunda geração compreende o composto derivado imidazólico não esteróide, o Fadrozole, assim como o esteróide análogo, o Formestano (4-hidroxiandrostenediona) - primeiro AI esteróide utilizado em estudos clínicos para o tratamento do cancro da mama hormonodependente. Apesar destes fármacos serem bastante mais potentes e seletivos, comparativamente aos de primeira geração, o uso clínico ainda não era o ideal. O Formestano exibia reduzida bioatividade oral sendo, por isso, administrado via intramuscular. Por outro lado, o composto Fadrozole apresentava semi-vida curta e afetava, como exemplo, a biossíntese da aldosterona. [8][38] As duas gerações de IA previamente expostas apresentam eficácia clínica limitada, sendo associadas a alguns efeitos adversos, como por exemplo, exantemas, tontura, fadiga, náuseas e vômitos. [8]



**Figura 6.** Estrutura química dos fármacos IA de 2ª Geração. À esquerda, Formestano [65] e à direita, Fadrozole. Adaptado da referência [66].

Relativamente à terceira geração, esta compõe compostos derivados triazólicos não esteroide – Anastrozol e Letrozol – assim como esteroide – Exemestano. Estes compostos apresentam uma inibição da aromatase em 98%, comparativamente a 80-90% relativamente à primeira e segunda geração de IA fornecendo, desta forma, maiores benefícios clínicos. [38] Esta geração caracteriza-se por fármacos que apresentam características de maior seletividade, efetividade e tolerabilidade, devido a uma maior supressão da atividade da aromatase assim como menor interferência com outras vias esteroide inter-relacionadas. Atualmente, a terceira geração de IA representa a primeira linha de tratamento em mulheres pós-menopáusicas como terapia adjuvante em estadio inicial ou metastático. Os fármacos AI de 3ª geração, apesar de bem tolerados e do sucesso terapêutico que os caracteriza, também apresentam efeitos secundários. Assim, o seu uso prolongado encontra-se associado a ondas de calor, eventos cardiovasculares, cefaleias, artralguas, dislipidemia, efeitos tromboembólicos, dor musculoesquelética assim como disfunção sexual. Estes compostos podem levar à perda de densidade óssea, o que aumenta o risco de fraturas e o desenvolvimento de osteoporose.

[8]



**Figura 7.** Estrutura química dos fármacos IA de 3ª Geração. À esquerda, Anastrozol [67], no meio, Letrozol [68] e à direita, Exemestano. Adaptado da referência [69].

A efetividade destes fármacos encontra-se limitada pelo desenvolvimento de mecanismos de resistência à terapia hormonal o que tem exigido um estudo intensivo científico no sentido de avaliar agentes que visem a rutura desta tendência. [6] Relativamente ao desenvolvimento

de resistência de novo, os mecanismos a que assistimos envolvem, como exemplo, a falta de expressão de RE/RP, enquanto que, no que se refere a resistência adquirida, é possível observar vias alternativas de sobrevivência assim como “cross-talk” entre via recetores do fator de crescimento e RE. Estes mecanismos constituem um problema de agravamento da patologia, uma vez que 15% das mulheres com cancro da mama localizado desenvolvem doença metastática devido à resistência aos medicamentos. <sup>[42]</sup>

## **4. NOVOS ALVOS TERAPÊUTICOS**

Como referido anteriormente, a divisão celular desregulada, que se traduz numa proliferação celular descontrolada, constitui uma das principais características associadas ao cancro. Desta forma, fármacos inibidores de alvos terapêuticos que bloqueassem a divisão celular, tornar-se-iam eficazes no tratamento de neoplasias. Após anos de estudo que apresentava por base o objetivo terapêutico de melhorar a monoterapia endócrina, tem surgido uma explosão de novos fármacos que têm demonstrado eficácia concomitantemente com hormonoterapia. <sup>[6]</sup> Os Inibidores de quinases dependentes de ciclinas 4 e 6 (CDK4/6) pertencem a uma nova classe de fármacos que interrompem a proliferação celular maligna, através da inibição do ciclo celular (CC). <sup>[39]</sup> Desta forma, ao longo dos anos, a análise dos mecanismos associados à hormonoresistência permitiu o desenvolvimento de fármacos como os CDK4/6 que, em concomitância com a hormonoterapia, resultaram num aumento significativo das taxas positivas de prognóstico e controlo da doença. <sup>[1]</sup>

### **4.1. COMPLEXO CICLINA/QUINASES DEPENDENTES DE CICLINAS**

A divisão celular representa uma das atividades biológicas fundamentais, ocorrendo em vários processos fisiológicos, dos quais, homeostase de órgãos, regeneração de tecidos, assim como no processo patológico de tumorigénese, conceituando-se, desta forma, como um alvo chave em situações de neoplasia maligna. <sup>[39]</sup> O processo que envolve o CC ocorre de forma precisa e controlada, podendo ser dividido em fases ordenadas. A maioria das células diferenciadas, em tecidos adultos, encontra-se em estado de dormência – fase G0 – até entrar no CC, este estado pode ser permanente – senescência – ou transitório – quiescência-, sendo que neste último caso, estas células podem reentrar no CC se receberem estímulos despoletados por fatores intrínsecos, como a síntese de proteínas, assim como extrínsecos, como fatores de crescimento. <sup>[39]</sup> O CC inicia-se na fase de intervalo I (G1), onde ocorre maior parte do crescimento e maturação celular, prosseguindo para a síntese de DNA, na fase

S ou então abandonando o ciclo para a fase G0. Seguidamente ocorre a fase de intervalo 2 (G2), culminando com a fase de mitose, que resulta na produção de duas células filha idênticas. [26] As fases de intervalo previamente referidas constituem pontos críticos de verificação regulados por variadas ciclinas e CDKs. [29] Desta forma, anomalias detetadas ao longo do CC constituem descobertas fulcrais para o desenvolvimento de potenciais alvos terapêuticos assim como a identificação da génese de tumores malignos da mama e outras patologias. [26]

As quinases dependentes de ciclinas integram uma família de proteínas quinases serina/treonina, sendo estruturalmente constituídas por um domínio “fosfoceptor” que precede uma prolina. [26] A ligação da subunidade catalítica – CDKs – à sua subunidade reguladora – ciclinas - resulta na formação de uma holoenzima, como resposta a estímulos intra e extracelulares. [42] A concentração de CDK mantém-se geralmente constante, no entanto o seu mecanismo encontra-se controlado pela biossíntese – aumenta a atividade da proteína quinase – e proteólise – diminui a atividade da proteína quinase – da sua ciclina correspondente, ou seja, da oscilação da mesma durante cada CC. [43] O complexo heterodímero ativado, concomitantemente com outros componentes, participam na fosforilação de substratos alvo (ex: proteína do retinoblastoma (Rb)), mecanismo que orienta múltiplos processos celulares como a divisão, migração, diferenciação e apoptose celular. [26]

As CDKs encontram-se envolvidas na progressão do CC assim como noutros processos celulares críticos, como transcrição de genes, secreção de insulina, síntese de glicogénio e funções neuronais. Atualmente, foram identificadas 21 CDKs e 29 ciclinas no genoma humano com base nas suas sequências homólogas. A evolução expansiva da família CDK permitiu a classificação das mesmas em 3 CDK com funções no CC (CDK1, CDK4 e CDK5) e 5 subfamílias com funções transcricionais (CDK7, CDK8, CDK9, CDK11 E CDK20). No entanto, existe uma panóplia de outras CDK importantes que respondem a sinais regulatórios de crescimento influenciando, desta forma, a proliferação celular. Como exemplo, temos as CDK4/6 que garantem a entrada no CC; CDK1 apresenta funções essenciais no processo de mitose; CDK2 encontra-se associada à replicação de DNA nos eucariotas superiores; e por fim, CDK7, CDK8/19, CDK9 E CDK12/13 apresentam um papel importante na regulação da transcrição do RNA. [41][39]

#### **4.1.1. INIBIDORES DE CDKs**

Os inibidores de CDKs têm vindo a ser matéria de estudo desde a década de 1990. Após investigação, e atribuída a devida credibilidade à relevância das CDKs em múltiplos processos

biológicos críticos, foram desenvolvidos inibidores das mesmas para o tratamento de patologias que tiveram a sua gênese em anomalias nestas enzimas. <sup>[39]</sup> A identificação e caracterização de tumores que dependem da atividade específica de determinada CDK para a sua proliferação, promove a compreensão do mecanismo subjacente para assim se tornar possível uma seleção e desenvolvimento eficazes de inibidores de CDK. <sup>[44]</sup> Até à atualidade, múltiplos compostos que apresentavam como alvo as atividades enzimáticas das CDK emergiram e foram avaliados em ensaio clínico, levando, ao longo do tempo, ao desenvolvimento de variadas gerações de inibidores.

A primeira geração de inibidores integrava inibidores pan-CDK não seletivos – Flavopiridol, Roscovitine, Olomucine, entre outros. Estes agentes apresentavam como principal função o bloqueio do CC, inibindo desta forma a indução das fases G1 e G2, através da inibição da atividade da enzima CDK, o que resultaria em apoptose. <sup>[41]</sup> No entanto, esta primeira geração exibia baixa seletividade e alta toxicidade, provocando efeitos nocivos em células normais, o que colmatou na ineficácia dos ensaios clínicos. <sup>[39]</sup> O fármaco Flavopiridol, flavonoide semissintético derivado do “Rohitukin” - um alcaloide isolado de uma planta indígena da Índia <sup>[45]</sup> – representa o primeiro inibidor pan-CDK a ser utilizado em ensaios clínicos, assim como o mais amplamente estudado, no entanto, o seu desenvolvimento foi descontinuado em 2012. <sup>[41]</sup>

Os fármacos da primeira geração apresentavam variadas adversidades no que se refere a reduzida seletividade, efeitos adversos significativos, concomitantemente com uma eficácia insuficiente para a prevenção da progressão do cancro. Relativamente aos inibidores de segunda geração, podemos identificar os fármacos Dinaciclib, AT519, R547, entre outros. Estes agentes demonstraram desenvolver uma melhor seletividade e reduzidos efeitos adversos, uma vez que, como exemplo, o fármaco Dinaciclib apresentava elevada especificidade para CDK2 e 5, comparativamente ao fármaco Flavopiridol. Adicionalmente, um ensaio clínico de fase III, concluído em 2017, comprovou que a tolerabilidade e segurança do fármaco de segunda geração demonstrava ser bastante positiva. <sup>[41]</sup>

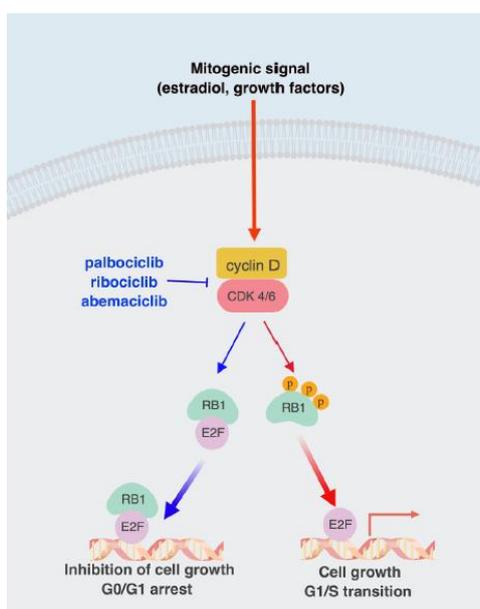
Os inibidores não-seletivos demonstraram apresentar inúmeras razões que colmataram no insucesso clínico dos mesmos. A falta de especificidade, assim como a insuficiente compreensão dos mecanismos de ação complexos subjacente a estes fármacos, dificultaram a progressão destes agentes em terapias direcionadas. Consequentemente, a elevada variedade inesperada de efeitos a nível celular, que poderiam, desta forma, afetar células normais, tornava imprevisível o prognóstico clínico de um paciente. Para além disso, estas características resultaram no impedimento da obtenção de uma janela terapêutica

apropriada, para assim ser possível atingir uma efetividade terapêutica suficiente que levasse à destruição das células tumorais. Outro ponto relevante que demonstrou o insucesso destes fármacos encontra-se relacionado com a falta de biomarcadores capazes de selecionar subpopulações de pacientes suscetíveis aos inibidores de CDKs. A estes fármacos inibidores não seletivos foi possível associar efeitos secundários que incluíam diarreia, anemia, disfunção hepática, náuseas assim como mielossupressão. [41]

## 5. INIBIDORES DAS QUINASES 4 E 6 DEPENDENTES DE CICLINAS (CDK4/6)

Estudos foram desenvolvidos para explorar novos inibidores de CDK com o objetivo de contornar as limitações observadas nas gerações anteriores desta classe farmacológica. O desenvolvimento da terceira geração de inibidores CDK, surge, neste sentido, traduzindo-se no aparecimento de pequenas moléculas inibidoras seletivas, fulcrais para o sucesso na terapia contra o cancro. [41]

As quinases CDK4 e 6 representam duas serinas/treoninas com atividade catalítica, que são moduladas por ciclinas do tipo D (D1, D2 e D3), codificadas por genes distintos, no entanto apresentam similaridade significativa de aminoácidos. [29][46] As pequenas diferenças conformacionais no local de ligação do ATP presente individualmente em cada CDK, permitiu o *design* altamente seletivo que é possível associar aos inibidores CDK4/6. Os inibidores apresentam-se como heterociclos hidrofóbicos com baixo peso molecular que permitem que estes compitam com o ATP pela ligação à enzima, através de interações hidrofóbicas e ligações de hidrogénio. [42]



**Figura 8.** Diagrama ilustrativo do mecanismo de ação dos inibidores CDK4/6. Adaptado da referência [32]

Durante o início da fase G1, como resposta a estímulos extracelulares – como citocinas, mitogénios assim como, contacto célula-célula – <sup>[46]</sup> que ativam cascatas de sinalização intracelular, as ciclinas D ligam-se e ativam a CDK4/6, formando o complexo D-CDK4/6. Este fosforila seletivamente e inativa membros das proteínas do retinoblastoma supressor tumoral (pRb), como p110 (codificada pelo RB1), p107 proteína “pocket” (codificada pelo RBL1) e p130 (codificada pelo RB2). <sup>[29]</sup> As proteínas Rb recrutam co-repressores que limitam a transcrição de genes alvo regulados por fatores de transcrição E2F, os quais estão envolvidos na progressão do CC, replicação de DNA assim como progressão mitótica. <sup>[47]</sup> Desta forma, na sua forma fosforilada, o Rb permite a dissociação dos fatores de transcrição E2F da RB1. Este mecanismo promove a transcrição de genes essenciais para a replicação de DNA, processo essencial para a progressão do CC, da fase G1 para a S, o que resulta na proliferação celular cancerígena. <sup>[48]</sup>

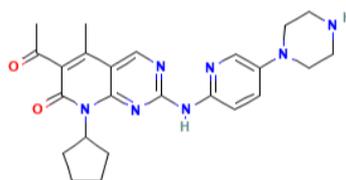
A sobreexpressão da ciclina D (como exemplo, através de translocações ou inversões do cromossoma 11), mutação ou amplificação de CDK4 e CCND1 – que codifica a ciclina D1 -, disfunção dos inibidores endógenos assim como a perda de reguladores negativos do complexo D-CDK4/6, representam fatores que induzem a atividade do mesmo, colmatando na hiperfosforilação de pRb. <sup>[42][49]</sup> Este processo traduz-se na proliferação descontrolada das células, que levará ao desenvolvimento de carcinogénese. <sup>[48]</sup> Neste sentido, os inibidores de CDK4/6, bloqueiam a transição da fase G1 para a S do CC ao inibirem a atividade quinase do complexo CDK/ciclina. <sup>[50]</sup>

No ano de 2017, foram aprovados pela FDA e pela Agência Europeia do Medicamento (EMA), dois fármacos com biodisponibilidade oral, altamente seletivos, inibidores de CDK4/6 – Ribociclib, produzido pela Novartis Europharm Limited, Suíça e Abemaciclib, produzido pela Eli Lilly and Company, EUA – para o tratamento de cancro da mama hormonodependente localmente avançado ou metastático. <sup>[39][51]</sup> Nesta altura, já se encontrava disponível no mercado um fármaco da mesma classe terapêutica, aprovado previamente no ano de 2015 - Palbociclib, produzido pela Pfizer. <sup>[39]</sup> Nesta monografia apenas abordarei em pormenor os dois fármacos inibidores recentemente aprovados.

## **5.1. PALBOCICLIB**

O Palbociclib representa o primeiro inibidor de CDK4/6 a ser aprovado como tratamento do carcinoma da mama hormonodependente local ou metastizado concomitantemente com um inibidor da aromatase ou com Fulvestrant em mulheres que receberam previamente

terapêutica endócrina. Em situação de mulheres pré menopáusicas, a hormonoterapia deve ser acompanhada de um LHRH. [73]



**Figura 9.** Estrutura química do fármaco Palbociclib. Adaptado da referência [74]

Comercialmente denominado por **Ibrance**<sup>®</sup>, este fármaco foi investigado para o tratamento de neuroblastomas, carcinoma pulmonar de células não pequenas e cancro da mama. [26] O esquema terapêutico deste fármaco inclui a administração de uma dose de 125mg uma vez ao dia, de preferência com alimentos, durante 21 dias consecutivos, seguida de uma pausa de 7 dias, para assim completar um ciclo de 28 dias. Aquando da deteção do aparecimento de reações adversas, deverá ocorrer uma reavaliação para possível redução de dose. [73]

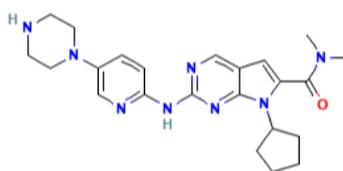
O Palbociclib inibe a fosforilação do Rb, no início da fase G1, regulando posteriormente, de forma negativa o E2F, o que leva à paragem do CC, causando defeitos na replicação do DNA e, desta forma, suprime a proliferação celular cancerígena. [40] Relativamente aos inibidores pan-CDK, o Palbociclib demonstrou “encaixar” perfeitamente no local de ligação do ATP, o que lhe potencia uma maior interface de ligação com o alvo, que poderá explicar a sua maior eficácia. [42] Após a sua rápida absorção, o fármaco atinge um máximo de concentração entre as 6 e 12 horas, sendo posteriormente eliminada com um tempo de semivida de 24 a 34 horas. [32] O Palbociclib constitui um substrato dos transportadores de efluxo P-glicoproteína (P-gp) e BCRP, sendo que foi demonstrado que a penetração da barreira hematoencefálica foi drasticamente restringida por estes transportadores. [53]

Este inibidor demonstrou apresentar efeitos adversos em estudos realizados como por exemplo: neutropenia, leucopenia e trombocitopenia. A toxicidade hematológica que foi possível observar foi também acompanhada de efeitos comuns como fadiga, náusea, cefaleias e alopecia. [42] O Palbociclib apresenta menor hepatotoxicidade relativamente aos restantes inibidores, sendo que, dessa forma, pode ser administrado em situação de insuficiência hepática ligeira a moderada, no entanto, em caso de insuficiência hepática grave, recomenda-se a redução da dose para 75 mg/dia (classificação Child Pugh, classe C). [53] Relativamente à função renal, este pode ser administrado em situação de insuficiência renal ligeira, moderada ou grave (ClCr>15mL/min). [1]

## 5.2. RIBOCICLIB

O fármaco Ribociclib, comercialmente denominado por **Kisqali**<sup>®</sup>, encontra-se indicado para o tratamento de mulheres com neoplasia mamária hormonodependente localmente avançado ou metastático, em associação com um inibidor da aromatase ou Fulvestrant como terapêutica inicial endócrina, ou em mulheres que receberam tratamento hormonal previamente. Em mulheres pré- ou peri-menopáusicas, a terapêutica endócrina deve ser combinada com um LHRH. [52]

Similarmente ao Palbociclib, o Ribociclib, também bloqueia linhas celulares pRb positivas através da inibição da fosforilação de pRb provocando, desta forma, a paragem do CC, em células tumorais associadas à gênese de linfomas, neuroblastoma, liposarcomas, melanomas, cancro do pulmão e pancreático. [9][42]



**Figura 10.** Estrutura química do fármaco Ribociclib. Adaptado da referência [70].

A sequência terapêutica inclui uma dose recomendada diária, com ou sem alimentos, de 600mg correspondente a três comprimidos de 200mg, durante 21 dias consecutivos, seguida de uma pausa de 7 dias, para assim completar um ciclo de 28 dias, semelhante ao Palbociclib. Se utilizado concomitantemente com um IA, este deve ser tomado, via oral, continuamente ao longo do ciclo de 28 dias; se utilizado em associação com o Fulvestrant, este deve ser administrado via intramuscular nos dias 1, 15 e 29, e mensalmente daí em diante. [52]

O Ribociclib apresenta uma elevada taxa de absorção, atingindo concentração máxima ( $C_{máx}$ ) entre 1 a 4 horas, assim como uma semi-vida de eliminação de 30 a 55 horas. [32] Estudos realizados demonstraram que este fármaco é um substrato do transportador P-gp. Este transportador de efluxo é responsável por limitar a penetração do Ribociclib no cérebro, uma vez que, a razão de concentração cérebro-plasma aumenta pelo menos 23 vezes aquando da inibição da P-gp. Foi categorizado pelo Sistema de Classificação Biofarmacêutico, como classe IV – baixa solubilidade e permeabilidade. O Ribociclib demonstrou ser PH dependente da solubilidade, desta forma, o uso concomitante com fármacos que alterem o PH gástrico, afetaram a eficácia do inibidor. No entanto, estudos comprovaram que a sua eficácia não ficou

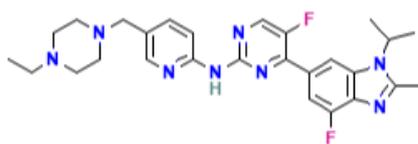
comprometida na presença de fármacos inibidores da bomba de prótons, podendo ser utilizados em combinação. [53]

Este fármaco é metabolizado principalmente pela CYP3A4 com a formação do metabolito ativo M4, para além disso também é metabolizado em menor grau pela flavina-contendo monooxigenase 3 e I, sendo este último envolvido na formação do metabolito M13. Estes dois metabolitos poderão ser reativos e formar aductos covalentes nos hepatócitos. Existe ainda um terceiro metabolito de elevada circulação – M1 – um secundário glicuronídeo do Ribociclib. [53]

Nos ensaios clínicos realizados, foi possível observar eventos adversos resultantes da administração de Ribociclib, de entre os mais comuns, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, náusea e fadiga. [42] Este fármaco expõe um elevado potencial para apresentar como efeito secundário, prolongamento do intervalo QT – pelo que deve ser evitado o uso concomitante de fármacos que provoquem este efeito, como amiodarona, haloperidol, metadona, ondasetron, moxifloxacina, entre outros – [54], assim como, maior hepatotoxicidade relativamente aos dois restantes fármacos desta classe farmacológica, sendo que, desta forma, se houver presença de patologia cardíaca ou disfunção hepática, deverá existir vigilância. No entanto, este inibidor pode ser administrado em doentes com insuficiência renal ou hepática sendo, nesses casos, recomendada uma redução de dose para 400mg diária se insuficiência renal grave (ClCr 15-30mL/min) e/ou hepática moderada ou grave (classificação Child Pugh, classes B ou C, respetivamente). [1]

### 5.3. ABEMACICLIB

Similarmente às indicações terapêuticas previamente apresentadas para o fármaco Ribociclib, o inibidor Abemaciclib, comercialmente denominado por **Verzenios®**, encontra-se recomendado no tratamento de mulheres com cancro da mama metastático ou localmente avançado, hormonodependente, em concomitância com as classes farmacêuticas referidas para o inibidor anteriormente mencionado. [56]



**Figura 11.** Estrutura química do fármaco Abemaciclib. Adaptado da referência [71].

O Abemaciclib inibe a fosforilação de pRb, interrompendo o CC na fase G1, resultando na inibição da proliferação celular, como demonstrado pelos três inibidores, no entanto, este liga-se ao ATP, forma uma ligação de hidrogénio com um resíduo catalítico (Lys43) conservado entre as quinases, especulando que se liga com menor seletividade do que o Ribociclib e Palbociclib. <sup>[32]</sup>

O Abemaciclib exibiu, em ensaios pré-clínicos, ser cinco vezes mais potente para a inibição da CDK4 do que da CDK6, para além de uma maior afinidade para CDK4 relativamente aos outros fármacos da mesma classe, o que poderá justificar o distinto perfil de toxicidade. Em contraste com os restantes fármacos inibidores, o Abemaciclib demonstrou ser um potente inibidor de CDK9. Uma vez que a sua inibição pode potenciar a modificação da cascata da glicogénio sintase quinase 3 (GSK3), este fármaco apresenta toxicidade intestinal específica. <sup>[32]</sup>

Adicionalmente, este fármaco demonstrou ultrapassar a barreira hematoencefálica, assim como o tecido mamário de forma mais eficiente, devido à sua elevada lipofilicidade e em dados suportados na elevada razão de concentração cérebro-plasma, sugerindo uma penetração efetiva. Um outro dado que suporta a o exposto é relativo ao facto do Palbociclib e do Ribociclib serem substratos de proteínas, como BCRP; ABCG2, assim como de P-glicoproteínas (P-gP; ABCB1), que limita a capacidade de penetração a nível cerebral. <sup>[32][55]</sup> Foi categorizado pelo Sistema de Classificação Biofarmacêutico, como classe III – elevada solubilidade e reduzida permeabilidade. Este fármaco apresenta três metabolitos com potência similar – *N*-desethylabemaciclib (M2), hydroxyabemaciclib (M20) e hydroxy-*N*-desethylabemaciclib (M18) – que se formam através do metabolismo hepático, responsável pela enzima CYP3A4. <sup>[53]</sup>

O Abemaciclib atinge a sua  $C_{máx}$  8 horas após a sua administração, assim como uma semivida de eliminação de 17 a 38 horas. <sup>[32]</sup> A dose recomendada para este fármaco é de 150mg, duas vezes ao dia, quando em esquema terapêutico concomitante com terapia endócrina, sendo possível posterior ajuste da dose em caso de reações adversas. <sup>[56]</sup> Este fármaco, adicionalmente, pode ser administrado como monoterapia, com uma dose inicial de 200mg duas vezes ao dia. <sup>[32]</sup> Contrariamente ao Palbociclib e Ribociclib, este fármaco pode ser administrado continuamente, uma vez que se encontra associado a uma menor prevalência de toxicidade hematológica. <sup>[51]</sup> Foram notificados casos de diarreia, infeções, tromboembolismo venoso, aumento das aminotransferases, neutropenia, fadiga, vómitos, assim como, doença pulmonar intersticial/pneumonite. <sup>[56][42]</sup> Em caso de insuficiência renal

e/ou hepática ligeira ou moderada, o Abemaciclib pode ser administrado, sendo aconselhado a redução da dose para uma toma única diária, se a patologia se tornar grave. <sup>[1]</sup>

Após rápida absorção e distribuição, os três fármacos inibidores são majoritariamente metabolizados pela enzima CYP3A4, a nível hepático. Desta forma, a administração concomitante de inibidores de CDK4/6 e inibidores fortes da CYP3A4 – como, por exemplo, cetoconazol, itraconazol e ritonavir – pode traduzir-se no aumento da exposição dos inibidores de CDK4/6 no sangue, resultando numa maior probabilidade de toxicidade. <sup>[32]</sup>

## **6. PAPEL DO FARMACÊUTICO**

Segundo o Código Deontológico da ordem dos Farmacêuticos, “o Farmacêutico é um agente de saúde, cumprindo-lhe executar todas as tarefas que ao medicamento concernem ... para a salvaguarda da saúde pública e todas as ações de educação dirigidas à comunidade no âmbito da promoção da saúde.” A área da oncologia representa um setor complexo de saúde que requer monitorização exigente por parte de uma equipa multidisciplinar de profissionais de saúde, ciente da evolução e desenvolvimento científico registado no último século. A complexidade e especificidade na decisão terapêutica, adjacente ao surgimento de novos fármacos, acarretaram uma visão individualizada e centrada no doente, priorizando a análise do perfil clínico do mesmo, no que se refere a aspetos como idade, presença de outras patologias, assim como tolerância à quimioterapia. <sup>[58]</sup> O estudo e desenvolvimento acelerado de tratamentos eficazes tem permitido uma maior longevidade dos pacientes, uma minimização dos efeitos secundários, melhoria na qualidade de vida, desaceleração do começo de quimioterapia, assim como providenciar apoio psicossocial. <sup>[6]</sup> Para garantir resultados clínicos desejáveis, torna-se essencial não apenas a escolha adequada e personalizada do tratamento assim como um acompanhamento constante e próximo do doente.

O leque de fármacos antineoplásicos disponível no mercado apresenta elevada toxicidade assim como uma margem terapêutica estreita, necessitando, desta forma, de possíveis ajustes de dose assim como de uma monitorização excessiva, para evitar ao máximo a ocorrência de efeitos adversos, erros de medicação e despesas excessivas e desnecessárias. O farmacêutico contribui desta forma como agente de saúde primário na avaliação e revisão da prescrição médica, no que se refere à quantidade, qualidade, estabilidade, compatibilidade e interações; na adesão e reconciliação da terapêutica; na disseminação de literacia em saúde; na manipulação de citotóxicos; no acompanhamento farmacoterapêutico. <sup>[58][59]</sup>

O farmacêutico hospitalar, em ambiente ambulatorio, encontra-se em interação direta com os pacientes oncológicos representando, desta forma, uma primeira linha de cuidados no que se refere à terapêutica instituída. Os fármacos citostáticos, cedidos em ambiente hospitalar, necessitam de uma rígida monitorização devido às características apresentadas previamente, o que exige um conhecimento aprofundado de protocolos e normas orientadoras por parte destes profissionais de saúde. Relativamente ao trabalho desenvolvido pela farmácia comunitária, no que respeita à área de oncologia em questão, este setor farmacêutico apresenta funções relevantes no esclarecimento de planos terapêuticos, possíveis interações assim como de efeitos adversos, uma vez que os doentes recorrem primariamente a este setor. Neste sentido, no caso do aparecimento de efeitos adversos, esta classe de profissionais pode ser útil no alívio dos sintomas e no aconselhamento de medidas para a prevenção dos mesmos.

A implementação de um serviço de farmácia clínica na unidade de oncologia representa, desta forma, uma estratégia fulcral contribuindo para uma melhoria da adequação da terapêutica, através do uso racional do medicamento, redução do número de hospitalizações, relação positiva entre custo-benefício da terapêutica, para além da proximidade socio-afetiva que desenvolvem com a população. <sup>[58]</sup>

## **7. CONCLUSÕES E PERSPETIVAS FUTURAS**

Apesar dos números alarmantes de incidência, prevalência e mortalidade no que se refere ao cancro da mama, as recentes terapias têm vindo a demonstrar um atraso no aparecimento de sintomas, na necessidade de quimioterapia, assim como, um aumento da cura de doentes em estadios iniciais, o que resulta na garantia de um aumento na qualidade e esperança de vida dos pacientes.

Anomalias ao nível do CC ocorrem frequentemente em doentes com cancro, constituindo, desta forma, um potencial alvo terapêutico a ser estudado. <sup>[54]</sup> A atividade dos inibidores de CDK4/6 representa uma área terapêutica promissora de pesquisa, sendo que a sua introdução na prática clínica culminou num avanço bastante significativo para o tratamento do cancro da mama hormonodependente. <sup>[42]</sup>

Os três fármacos aprovados demonstraram melhorias nos resultados clínicos assim como uma toxicidade aceitável quando comparado com monoterapia endócrina. <sup>[55]</sup> A farmacodinâmica, farmacocinética e eficácia dos três inibidores de CDK4/6 podem ser comparadas, no entanto apresentam diferenças interessantes, no que se refere a efeitos

secundários, escalonamento de dose assim como penetração da barreira hematoencefálica. Estas disparidades encontradas podem ser utilizadas na otimização da seleção individualizada do tratamento. <sup>[32]</sup>

Atualmente encontram-se em fase de desenvolvimento, ensaios clínicos que procuram responder a questões relacionadas com mecanismos de resistência aos inibidores CDK4/6, – aproximadamente 10% dos pacientes desenvolvem resistência primária <sup>[41]</sup> - estratégias de combinação de fármacos, desenvolvimento de biomarcadores específicos que auxiliariam a previsão positiva ou não do prognóstico, assim como otimização da sequência de tratamento. <sup>[51]</sup> Como exemplo temos os inibidores CDK4/6, Lerociclib e Trilaciclib. Este último recebeu aprovação em fevereiro de 2021 nos EUA demonstrando reduzir a incidência de mielossupressão induzida por quimioterapia em pacientes adultos com cancro do pulmão de pequenas células. <sup>[32]</sup> No entanto, estudos clínicos continuam a ser desenvolvidos relativamente ao cancro da mama e colorretal em variados países. <sup>[60]</sup> Relativamente ao fármaco Lerociclib, um estudo recente fase I/II, em pacientes com cancro da mama metastático hormonodependente e negativo para HER2, demonstrou benefícios clínicos, uma vez que foi observada uma reduzida taxa de efeitos adversos gastrointestinais e de neutropenia grau 3 ou 4 comparativamente aos inibidores CDK4/6 previamente aprovados. Este fármaco deverá ser administrado por via intravenosa, juntamente com a quimioterapia, para assim reduzir efeitos adversos da mesma, no entanto, continua à espera de confirmação de eficácia em fase III. <sup>[32]</sup>

A maioria dos inibidores de CDK foram desenvolvidos com o objetivo de atingir o local de ligação do ATP, como é o caso dos três inibidores de CDK4/6 – Palbociclib, Ribociclib e Abemaciclib. No entanto, as CDK apresentam um domínio catalítico, assim como estruturas tridimensionais bastante semelhantes, características que dificultam que estes fármacos atinjam a seletividade pretendida. Desta forma, o desenvolvimento de inibidores que se liguem fora do local de ligação ao ATP representam um elevado interesse de investigação. <sup>[40]</sup>

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] **Manual de oncologia SPO: abordagem e tratamento do cancro da mama** - Coord. cient. Isabel Fernandes, Paulo Cortes, 1º ed. [S.l.]: Sociedade Portuguesa de Oncologia, 2020. 294 p. :il ; 24cm
- [2] World Health Organization - [Acedido a 5 de março de 2022]. *Cancer*. Disponível em [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer?fbclid=IwAR35U94ujT-xVWEJRbYr8QVdPUvddrP\\_WjRlm\\_pMXiCMnZUj4rQW2VF-DW8](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer?fbclid=IwAR35U94ujT-xVWEJRbYr8QVdPUvddrP_WjRlm_pMXiCMnZUj4rQW2VF-DW8) .
- [3] INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER - **Estimated Number of new cases from 2020 to 2040, both sexes, age [0-85+]** [Acedido a 6 de março de 2022]. Disponível em [https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/bars?types=0&sexes=0&mode=population&group\\_populations=1&multiple\\_populations=1&multiple\\_cancers=0&cancers=39&populations=900&apc=cat\\_ca20v1.5\\_ca23v-1.5](https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/bars?types=0&sexes=0&mode=population&group_populations=1&multiple_populations=1&multiple_cancers=0&cancers=39&populations=900&apc=cat_ca20v1.5_ca23v-1.5).
- [4] ŁUKASIEWICZ, Sergiusz et al. - Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers*. . ISSN 2072-6694. 13:17 (2021). doi: 10.3390/cancers13174287.
- [5] International Agency for Research on Cancer - **GLOBOCAN** [Consult. 2 mar. 2022]. *All Cancers*. Disponível em <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-factsheet.pdf>.
- [6] MCANDREW, Nicholas P.; FINN, Richard S. - Management of ER positive metastatic breast cancer. **Seminars in Oncology**. ISSN 0093-7754. 47:5 (2020) 270–277. doi: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2020.07.005>.
- [7] DIREÇÃO DE AVALIAÇÃO DAS TECNOLOGIAS DE SAÚDE (DATS) - **Relatório Público de Avaliação: VERZENIOS (ABEMACICLIB)**
- [8] FERREIRA ALMEIDA, Cristina et al. - Estrogen receptor-positive (ER+) breast cancer treatment: Are multi-target compounds the next promising approach? **Biochemical Pharmacology**. . ISSN 0006-2952. 177:2020) 113989. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113989>.
- [9] DING, Lei et al. - The Roles of Cyclin-Dependent Kinases in Cell-Cycle Progression and Therapeutic Strategies in Human Breast Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**. . ISSN 1422-0067. 21:6 (2020). doi: 10.3390/ijms21061960.

- [10] TSANG, Julia Y. S.; TSE, Gary M. - Molecular Classification of Breast Cancer. **Advances in Anatomic Pathology**. . ISSN 1072-4109. 27:1 (2020).
- [11] SANTOS, L.L.; LOPES, B. – **Cancro da Mama – O que devemos saber, Do diagnóstico ao tratamento**, 1ª Ed. Portugal. Edições Técnicas, LDA. 2014. ISBN 978-989-752-058-7
- [12] GAO, Jennifer J.; SWAIN, Sandra M. - Luminal A Breast Cancer and Molecular Assays: A Review. **The Oncologist**. . ISSN 1083-7159. 23:5 (2018) 556–565. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0535.
- [13] JOHNSON, Karen S.; CONANT, Emily F.; SOO, Mary Scott - Molecular Subtypes of Breast Cancer: A Review for Breast Radiologists. **Journal of Breast Imaging**. . ISSN 2631-6110. 3:1 (2021) 12–24. doi: 10.1093/jbi/wbaa110.
- [14] CHEANG, Maggie C. U. et al. - Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**. . ISSN 0027-8874. 101:10 (2009) 736–750. doi: 10.1093/jnci/djp082.
- [15] YERSAL, Ozlem - Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. **World Journal of Clinical Oncology**. . ISSN 2218-4333. 5:3 (2014) 412. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.412.
- [16] ZHOU, Zhuan et al. - Regulation of estrogen receptor signaling in breast carcinogenesis and breast cancer therapy. **Cellular and molecular life sciences : CMLS**. . ISSN 1420-682X. 71:8 (2014) 1549. doi: 10.1007/s00018-013-1376-3.
- [17] OSBORNE, C. Kent; ZHAO, Hong (Holly); FUQUA, Suzanne A. W. - Selective Estrogen Receptor Modulators: Structure, Function, and Clinical Use. **Journal of Clinical Oncology**. . ISSN 0732-183X. 18:17 (2000) 3172–3186. doi: 10.1200/JCO.2000.18.17.3172.
- [18] FUENTES, Nathalie; SILVEYRA, Patricia - Chapter Three - Estrogen receptor signaling mechanisms. In DONEV, ROSSEN (Ed.) - **Advances in Protein Chemistry and Structural Biology** [Em linha]. [S.l.] : Academic Press, 2019 Disponível em WWW:<URL:<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876162319300112>>. ISBN 1876-1623v. 116. p. 135–170.
- [19] LIU, James H. - Selective estrogen receptor modulators (SERMS): keys to understanding their function. **Menopause**. . ISSN 1530-0374. 27:10 (2020).
- [20] HERNANDO, Cristina et al. - Oral Selective Estrogen Receptor Degradors (SERDs) as a Novel Breast Cancer Therapy: Present and Future from a Clinical Perspective.

**International Journal of Molecular Sciences.** ISSN 1422-0067. 22:15 (2021). doi: 10.3390/ijms22157812.

[21] OSBORNE, C. Kent; SCHIFF, Rachel - Mechanisms of Endocrine Resistance in Breast Cancer. **Annual Review of Medicine.** . ISSN 0066-4219. 62:1 (2011) 233–247. doi: 10.1146/annurev-med-070909-182917.

[22] LAVAUD, Pernelle; ANDRE, Fabrice - Strategies to overcome trastuzumab resistance in HER2-overexpressing breast cancers: focus on new data from clinical trials. **BMC Medicine.** . ISSN 1741-7015. 12:1 (2014) 132. doi: 10.1186/s12916-014-0132-3.

[23] SACHDEV, Jasgit C.; JAHANZEB, Mohammad - Blockade of the HER Family of Receptors in the Treatment of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. **Clinical Breast Cancer.** . ISSN 15268209. 12:1 (2012) 19–29. doi: 10.1016/j.clbc.2011.07.001.

[24] CANCER TREATMENT CENTERS OF AMERICA - **Breast cancer molecular types**, [Acedido a 12 de março de 2022]. Disponível em <https://www.cancercenter.com/cancer-types/breast-cancer/types/breast-cancer-molecular-types>.

[25] BANDO, Yoshimi *et al.* - Triple-negative breast cancer and basal-like subtype : Pathology and targeted therapy. **The Journal of Medical Investigation.** . ISSN 1343-1420. 68:3.4 (2021) 213–219. doi: 10.2152/jmi.68.213.

[26] SANTE, Gabriele DI *et al.* - Recent advances with cyclin-dependent kinase inhibitors: therapeutic agents for breast cancer and their role in immuno-oncology. **Expert Review of Anticancer Therapy.** ISSN 1473-7140. 19:7 (2019) 569–587. doi: 10.1080/14737140.2019.1615889.

[27] FOUIGNER, Christian *et al.* - Re-definition of claudin-low as a breast cancer phenotype. **Nature Communications.** ISSN 2041-1723. 11:1 (2020) 1787. doi: 10.1038/s41467-020-15574-5.

[28] BALESTRIERI, Kassondra *et al.* - Proteomic identification of tumor- and metastasis-associated galectin-I in claudin-low breast cancer. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects.** ISSN 0304-4165. 1865:2 (2021) 129784. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2020.129784>.

[29] PIEZZO, Michela *et al.* - Targeting Cell Cycle in Breast Cancer: CDK4/6 Inhibitors. **International Journal of Molecular Sciences.** . ISSN 1422-0067. 21:18 (2020) 6479. doi: 10.3390/ijms21186479.

- [30] KUBO, Makoto - Adjuvant endocrine treatment for estrogen receptor (ER)-positive/HER2-negative breast cancer. **Chinese Clinical Oncology**. . ISSN 23043865. 9:3 (2020) 33–33. doi: 10.21037/cco-20-125.
- [31] REINBOLT, Raquel E. *et al.* - Endocrine Therapy in Breast Cancer: The Neoadjuvant, Adjuvant, and Metastatic Approach. **Seminars in Oncology Nursing**. . ISSN 07492081. 31:2 (2015) 146–155. doi: 10.1016/j.soncn.2015.02.002.
- [32] BRAAL, C. Louwrens *et al.* - Inhibiting CDK4/6 in Breast Cancer with Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib: Similarities and Differences. **Drugs**. . ISSN 0012-6667. 81:3 (2021) 317–331. doi: 10.1007/s40265-020-01461-2.
- [33] PATEL, Hitisha K.; BIHANI, Teeru - Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and selective estrogen receptor degraders (SERDs) in cancer treatment. **Pharmacology & Therapeutics**. ISSN 01637258. 186:2018) 1–24. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.12.012.
- [34] ADAMO, V. *et al.* - Overview and new strategies in metastatic breast cancer (MBC) for treatment of tamoxifen-resistant patients. **Annals of Oncology**. . ISSN 09237534. 18:2007) vi53–vi57. doi: 10.1093/annonc/mdm225.
- [35] DRĂGĂNESCU, Mădălina; CARMOCAN, Codruța - Hormone Therapy in Breast Cancer. **Chirurgia**. ISSN 1221-9118. 112:4 (2017) 413. doi: 10.21614/chirurgia.112.4.413.
- [36] INFARMED – **Resumo das características do medicamento Tamoxifeno Farmoz 10 e 20 mg** [Acedido a 2 de março de 2022]. Disponível na internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [37] CHUMSRI, Saranya *et al.* - Aromatase, aromatase inhibitors, and breast cancer. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**. ISSN 09600760. 125:1–2 (2011) 13–22. doi: 10.1016/j.jsbmb.2011.02.001.
- [38] NANTASENAMAT, Chanin *et al.* - Exploring the chemical space of aromatase inhibitors. **Molecular Diversity**. . ISSN 1381-1991. 17:4 (2013) 661–677. doi: 10.1007/s11030-013-9462-x.
- [39] ZHANG, Mengna *et al.* - CDK inhibitors in cancer therapy, an overview of recent development. **American journal of cancer research**. . ISSN 2156-6976. 11:5 (2021) 1913–1935.
- [40] ŁUKASIK, Paweł *et al.* - Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinases: Types and Their Mechanism of Action. **International Journal of Molecular Sciences**. . ISSN 1422-0067. 22:6 (2021) 2806. doi: 10.3390/ijms22062806.

- [41] ETTL, Tobias; SCHULZ, Daniela; BAUER, Richard Josef - The Renaissance of Cyclin Dependent Kinase Inhibitors. **Cancers**. . ISSN 2072-6694. 14:2 (2022) 293. doi: 10.3390/cancers14020293.
- [42] DIPIPO, Adam J.; PATEL, Neelam K.; BARNETT, Chad M. - Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer: Past, Present, and Future. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**. . ISSN 02770008. 36:6 (2016) 652–667. doi: 10.1002/phar.1756.
- [43] ROSKOSKI, Robert - Cyclin-dependent protein serine/threonine kinase inhibitors as anticancer drugs. **Pharmacological Research**. . ISSN 10436618. 139:2019) 471–488. doi: 10.1016/j.phrs.2018.11.035.
- [44] WOOD, Daniel J.; ENDICOTT, Jane A. - Structural insights into the functional diversity of the CDK–cyclin family. **Open Biology**. . ISSN 2046-2441. 8:9 (2018) 180112. doi: 10.1098/rsob.180112.
- [45] SENDEROWICZ, Adrian M. - Flavopiridol: the first cyclin-dependent kinase inhibitor in human clinical trials. **Investigational New Drugs**. . ISSN 01676997. 17:3 (1999) 313–320. doi: 10.1023/A:1006353008903.
- [46] GAO, Xueliang; LEONE, Gustavo W.; WANG, Haizhen - Cyclin D-CDK4/6 functions in cancer. In . p. 147–169.
- [47] DING, Lei *et al.* - The Roles of Cyclin-Dependent Kinases in Cell-Cycle Progression and Therapeutic Strategies in Human Breast Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**. . ISSN 1422-0067. 21:6 (2020). doi: 10.3390/ijms21061960.
- [48] PANDEY, Kamal *et al.* - Molecular mechanisms of resistance to CDK4/6 inhibitors in breast cancer: A review. **International Journal of Cancer**. . ISSN 0020-7136. 145:5 (2019) 1179–1188. doi: 10.1002/ijc.32020.
- [49] TRIPATHY, Debu; BARDIA, Aditya; SELLERS, William R. - Ribociclib (LEE011): Mechanism of Action and Clinical Impact of This Selective Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor in Various Solid Tumors. **Clinical Cancer Research**. . ISSN 1078-0432. 23:13 (2017) 3251–3262. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3157.
- [50] GEORGE, Mridula A. *et al.* - Clinical and Pharmacologic Differences of CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer. **Frontiers in Oncology**. . ISSN 2234-943X. 11:2021). doi: 10.3389/fonc.2021.693104.

[51] SPRING, Laura M. *et al.* - Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer: past, present, and future. **The Lancet**. . ISSN 01406736. 395:10226 (2020) 817–827. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30165-3.

[52] INFARMED – **Resumo das características do medicamento Kisqali** [Acedido a 13 de junho de 2022]. Disponível na internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_pt.pdf)

[53] GROENLAND, Stefanie L. *et al.* - Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6 Inhibitors Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib. **Clinical Pharmacokinetics**. . ISSN 0312-5963. 59:12 (2020) 1501–1520. doi: 10.1007/s40262-020-00930-x.

[54] SPRING, Laura M. *et al.* - CDK 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Current Controversies and Future Directions. **Current Oncology Reports**. . ISSN 1523-3790. 21:3 (2019) 25. doi: 10.1007/s11912-019-0769-3.

[55] LYNCE, Filipa; SHAJAHAN-HAQ, Ayesha N.; SWAIN, Sandra M. - CDK4/6 inhibitors in breast cancer therapy: Current practice and future opportunities. **Pharmacology & Therapeutics**. . ISSN 01637258. 191:2018) 65–73. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.06.008.

[56] INFARMED – **Resumo das características do medicamento Verzenio** [Acedido a 15 de junho de 2022]. Disponível na internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_pt.pdf)

[57] INFARMED – **Resumo das características do medicamento Faslodex** [Acedido a 27 de março de 2022]. Disponível na internet: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/faslodex-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/faslodex-epar-product-information_pt.pdf)

[58] OLIVEIRA, Cynara S. *et al.* - Impact of clinical pharmacy in oncology and hematology centers: A systematic review. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**. . ISSN 1078-1552. 27:3 (2021) 679–692. doi: 10.1177/1078155220976801.

[59] DUARTE, Natalia C. *et al.* - Clinical oncology pharmacist: Effective contribution to patient safety. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**. . ISSN 1078-1552. 25:7 (2019) 1665–1674. doi: 10.1177/1078155218807748.

- [60] DHILLON, Sohita - Trilaciclib: First Approval. **Drugs**. . ISSN 0012-6667. 81:7 (2021) 867–874. doi: 10.1007/s40265-021-01508-y.
- [61] NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. - **PubChem Compound Summary for CID 2733526, Tamoxifen**. [Acedido a 15 de abril de 2022]. Disponível em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2733526#section=Information-Sources>.
- [62] NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. - **PubChem Compound Summary for CID 104741, Fulvestrant**. [Acedido a 16 de abril de 2022]. Disponível em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/104741>.
- [63] NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. - **PubChem Compound Summary for CID 2145, Aminoglutethimide**. [Acedido a 16 de março de 2022]. Disponível em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2145>.
- [64] NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION - **PubChem Compound Summary for CID 13769, Testolactone**. [Acedido a 16 de março de 2022]. Disponível em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/13769>.
- [65] NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION - **PubChem Compound Summary for CID 11273, Formestane**. [Acedido a 16 de março de 2022]. Disponível em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11273>.
- [66] NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION - **PubChem Compound Summary for CID 59693, Fadrozole**. [Acedido a 16 de março de 2022]. Disponível em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/59693>.
- [67] NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION - **PubChem Compound Summary for CID 2187, Anastrozole** [Acedido a 17 de março de 2022]. Disponível em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2187>.
- [68] NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. - **PubChem Compound Summary for CID 3902, Letrozole**. [Acedido a 17 de março de 2022]. Disponível em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3902>.
- [69] NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. - **PubChem Compound Summary for CID 60198, Exemestane**. [Acedido a 18 de março de 2022]. Disponível em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60198>.

[70] NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION - **PubChem Compound Summary for CID 44631912, Ribociclib**. [Acedido a 25 de abril de 2022]. Disponível em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/44631912>.

[71] NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. - **PubChem Compound Summary for CID 46220502, Abemaciclib**. [Acedido a 30 de abril de 2022]. Disponível em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/46220502>.

[72] SUNG, Hyuna *et al.* - Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**. . ISSN 0007-9235. 71:3 (2021) 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.

[73] INFARMED - **Resumo das características do medicamento Ibrance** [Acedido a 28 de junho de 2022]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_pt.pdf).

[74] NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION - **PubChem Compound Summary for CID 5330286, Palbociclib** [Acedido a 28 de junho de 2022]. Disponível em WWW:<URL:<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Palbociclib>.

[75] SUNG, Hyuna *et al.* - Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**. . ISSN 0007-9235. 71:3 (2021) 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.

[76] International Agency for Research on Cancer – **GLOBOCAN**. [Acedido a 2 de março de 2022]. *Breast*. Disponível <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf?fbclid=IwARli2bI9Zuw5Fgux50FZtQaXVhhsABMHQZxY6BMYsmezdzTlc6y8LSjOaw>.