



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Mariana Oliveira Silva

Relatórios de Estágio sob orientação da Dra. Anabela Pereira e do Dr. João Soares, e Monografia intitulada “Câncer do Pâncreas: etiologia e terapêutica”, sob orientação da Professora Doutora Fernanda Maria Fernandes Roleira, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Mariana Oliveira Silva

Relatórios de Estágio sob orientação da Dra. Anabela Pereira e do Dr. João Soares, e Monografia intitulada “Cancro do Pâncreas: etiologia e terapêutica”, sob orientação da Professora Doutora Fernanda Maria Fernandes Roleira, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022

Declaração de Honra

Eu, Mariana Oliveira Silva, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017269235, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Cancro do Pâncreas: etiologia e terapêutica” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 1 setembro de 2022.

Mariana Oliveira Silva

(Mariana Oliveira Silva)

Agradecimentos

Agradeço aos meus Pais por terem tornado este percurso possível e por sempre terem sido um enorme exemplo de trabalho, esforço, dedicação e amor. Agradeço por terem feito esta caminhada comigo, dando-me sempre a mão nos momentos mais difíceis, trazendo-me coragem e alento. Agradeço por me darem asas e com elas a certeza de que serão sempre um abrigo seguro.

Agradeço à Professora Doutora Fernanda Roleira, ao Dr. João Soares e à Dra. Anabela Pereira por toda a ajuda e pela atenção que tiveram comigo.

Agradeço à Faculdade de Farmácia e a todos os Professores que se cruzaram no meu caminho, pelos ensinamentos e por me fazerem crescer, não só em conhecimentos, mas também enquanto pessoa.

Agradeço a Coimbra por tão bem me ter recebido, por ter sido Casa durante estes anos e pelas memórias que ficarão para sempre.

Agradeço as pessoas que conheci e os amigos que levo comigo no coração.

Serei para sempre grata!

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas.....	8
1. Introdução.....	9
2. Farmácia Lino.....	10
3. Análise SWOT.....	11
3.1. Pontos Fortes (Strengths).....	11
3.1.1. Equipa técnica.....	11
3.1.2. Fácil acesso.....	11
3.1.3. Sifarma.....	12
3.1.4. <i>Backoffice</i> , prazos de validade e gestão de <i>stocks</i>	12
3.1.5. Organização e armazenamento.....	13
3.1.6. Metodologia <i>Kaizen</i>	13
3.1.7. <i>Marketing</i> farmacêutico.....	13
3.1.8. Serviços da farmácia.....	14
3.1.9. VALORMED.....	15
3.1.10. Campanhas e cartão FÁRMACO.....	15
3.1.11. Máquinas automáticas de pagamento/ <i>Casharmour</i>	15
3.1.12. Máquina de <i>vending</i>	16
3.1.13. Entregas ao domicílio.....	16
3.2. Pontos Fracos (Weaknesses).....	16
3.2.1. Ausência de preparação de manipulados.....	16
3.3. Oportunidades (Opportunities).....	17
3.3.1. Participação em formações.....	17
3.3.2. Utentes e situações clínicas heterogêneas.....	17
3.4. Ameaças (Threats).....	17
3.4.1. Medicamentos esgotados/rateados.....	17
3.4.2. Diferentes tipos de receitas e comparticipações.....	17
3.4.3. Medidas COVID-19.....	19
3.4.4. Insegurança e timidez no atendimento.....	19
4. Casos Práticos.....	19
5. Considerações Finais.....	23
6. Referências Bibliográficas.....	24

Parte II – Relatório de Estágio em Indústria (Assuntos Regulamentares)

Lista de Abreviaturas.....	27
1. Introdução.....	28
2. ToBeTri.....	28
3. Análise SWOT.....	28
3.1. Pontos Fortes (Strengths).....	28
3.1.1. Planeamento das atividades e dos objetivos.....	28
3.1.2. A equipa.....	29
3.1.3. Qualidade e variedade dos serviços.....	29
3.1.4. Aplicar e aprofundar conhecimentos previamente adquiridos.....	30
3.1.5. Autonomia.....	31
3.2. Pontos Fracos (Weaknesses).....	31
3.2.1. Duração do estágio.....	31
3.2.2. Impossibilidade de explorar todas as vertentes da empresa.....	31
3.3. Oportunidades (Opportunities).....	31

3.3.1. Adaptabilidade.....	31
3.3.2. Competências adquiridas ao longo do estágio.....	31
3.4. Ameaças (Threats).....	32
3.4.1. Mercado de trabalho inerente à área de Assuntos Regulamentares.....	32
4. Considerações Finais.....	32
5. Referências Bibliográficas.....	33

Parte III – Monografia: “Cancro do Pâncreas: etiologia e terapêutica”

Lista de Abreviaturas.....	35
Resumo.....	37
Palavras-chave.....	37
Abstract.....	38
Keywords.....	38
1. Introdução.....	39
2. Incidência e mortalidade.....	40
3. Fatores de risco.....	43
3.1. Fatores de risco não modificáveis.....	43
3.2. Fatores de risco modificáveis.....	48
4. Fisiopatologia.....	51
5. Compreensão molecular da patogênese do adenocarcinoma pancreático.....	52
6. Diagnóstico.....	55
7. Biomarcadores para detecção precoce.....	57
8. Tratamento.....	58
8.1. Cirurgia.....	58
8.2. Radioterapia.....	60
8.3. Tratamento com medicamentos.....	60
8.3.1. Quimioterapia.....	60
8.3.2. Terapia direcionada.....	65
8.3.3. Imunoterapia.....	67
9. Considerações Finais.....	68
10. Referências Bibliográficas.....	70

Índice de Figuras da Monografia

Figura 1 – Principais características do pâncreas humano. (a) Divisão anatômica do pâncreas e órgãos adjacentes. (b) Representação esquemática da organização do pâncreas endócrino e exócrino no nível celular. (c) Ilhéu de Langerhans e os quatro tipos de células endócrinas.....	40
Figura 2 – Número de novos casos (incidência) dos vários câncros em 2020, para ambos os sexos e todas as idades, a nível global.....	41
Figura 3 – Número de mortes por cancro em 2020, para ambos os sexos e todas as idades, a nível global.....	41
Figura 4 – Taxas de incidência e mortalidade padronizadas por idade (ASR) estimadas para o cancro do pâncreas em 2020, em diferentes zonas do mundo, incluindo ambos os sexos.....	42
Figura 5 – Taxas de incidência padronizadas por idade (ASR) estimadas para o cancro do pâncreas em 2020, em diferentes zonas do mundo, por sexo.....	42
Figura 6 – Número estimado de novos casos (incidência) de 2020 a 2040, de cancro do pâncreas, para ambos os sexos e todas as idades, a nível global.....	43
Figura 7 – Número estimado de mortes de 2020 a 2040, por cancro do pâncreas, para ambos os sexos e todas as idades, a nível global.....	43
Figura 8 – Antígenos que nomeiam os diferentes tipos sanguíneos.....	46

Índice de Tabelas da Monografia

Tabela 1 – Síndromes familiares específicas que estão associadas ao risco aumentado de cancro pancreático e respetivos genes.....	48
Tabela 2 – Resumo das variantes do adenocarcinoma pancreático.....	52
Tabela 3 – Sistema de estadiamento TNM do cancro do pâncreas.....	55
Tabela 4 – Estruturas químicas e mecanismos de ação dos medicamentos de quimioterapia mencionados.....	61
Tabela 5 – Escala de desempenho <i>Eastern Collaborative Oncology Group</i> (ECOG).....	65
Tabela 6 – Estruturas químicas e mecanismos de ação dos medicamentos de terapia direcionada mencionados.....	66

Parte I



Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária – Farmácia Lino

Sob orientação da Dra. Anabela Pereira

Lista de Abreviaturas

ADM – Assistência na Doença aos Militares das Forças Armadas

ADSE – Assistência na Doença aos Servidores Cíveis do Estado

ANF – Associação Nacional das Farmácias

ARS – Administração Regional de Saúde

CK – Creatina Quinase

COVID-19 – *Coronavirus Disease 2019*

CTT – Correios, Telégrafos e Telefones/Correios de Portugal

DM – Diabetes *Mellitus*

HBP – Hiperplasia Benigna da Próstata

HTA – Hipertensão Arterial

InECA – Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina

IVA – Imposto sobre Valor Acrescentado

mg – Miligrama

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

PA – Pressão Arterial

PIM – Preparação Individualizada da Medicação

PVF – Preço de venda à Farmácia

PVP – Preço de Venda ao Público

SAD-GNR – Serviços de Assistência na Doença-Guarda Nacional Republicana

SAD-PSP – Serviços de Assistência na Doença-Polícia de Segurança Pública

SAMS – Serviços de Assistência Médico-Social

SAVIDA – Medicina Apoiada, S.A.

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats / Forças, Fraquezas, Oportunidades e Ameaças.*

TRAg – Testes Rápidos de Antigénio

I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) é um curso, que pela sua abrangência e multidisciplinariedade, oferece competências de uma área científica de enorme relevo no âmbito das Ciências da Saúde (1).

O farmacêutico desempenha um papel fundamental, quer na farmácia, quer na sociedade, apresentando uma posição de elevada responsabilidade e proximidade com o utente.

O MICF comporta um plano de estudos com um número significativo de unidades curriculares, com componente teórica e prática, e culmina com a realização do estágio curricular.

O estágio curricular em farmácia comunitária surge como atividade de introdução ao exercício profissional e tem como objetivos: a incorporação do conhecimento adquirido na faculdade no contexto profissional, a inserção do estudante no meio profissional e a promoção do contacto direto com os utentes e com outros Profissionais de Saúde (2).

O presente relatório refere-se ao estágio curricular realizado na Farmácia Lino, entre o dia 10 de janeiro e o dia 17 de maio de 2022, e apresenta-se através de uma análise crítica sob a forma de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*). Esta apreciação é realizada no decurso de uma análise interna, onde se incluem os pontos fortes e fracos do estágio, e de uma análise externa, onde se incluem as oportunidades e ameaças.

2. Farmácia Lino

A Farmácia Lino abriu portas em 1984, pela mão da sua Fundadora, Proprietária e Diretora Técnica, Dra. Maria de Lurdes Sá Pereira Lino (3). Desde então tem acompanhado os seus utentes, pautando-se por uma série de valores, como dedicação, comprometimento, humanismo e responsabilidade, conseguindo desta forma conquistar a confiança da população e participar ativamente na vida da sua comunidade.

Atualmente, a Farmácia Lino localiza-se na Rua da Amizade n.º 167 Loja J, 4520-014 Escapães, Santa Maria da Feira.

Para além da sua Diretora Técnica, Dra. Maria de Lurdes Sá Pereira Lino, a equipa é constituída por mais quatro farmacêuticas, Dra. Anabela Pereira, Farmacêutica Adjunta da Farmácia Lino desde 1996; Dra. Ana Catarina Lino Guimarães, na Farmácia Lino desde 2011; Dra. Ana Aires, desde 2016; Dra. Marina Cardoso, desde 2021; e uma técnica de farmácia, Dra. Ana Rita Costa, na Farmácia Lino desde 2018 (3). Uma equipa de profissionais qualificadas, que conferem à farmácia elevada competência, capazes de orientar e aconselhar os seus clientes, de forma personalizada, em temas relacionados com saúde (4).

A farmácia abre de segunda a sexta-feira das 9h às 20h, ao sábado das 9h às 18h e aos feriados o seu horário de funcionamento é das 9h às 12h.

Relativamente às suas instalações, a farmácia apresenta as seguintes divisões: área de atendimento ao público, gabinete de atendimento, armazém, laboratório, instalações sanitárias, zona de recolhimento e gabinete da direção técnica. Ou seja, dispõe de instalações adequadas para garantir a segurança, conservação e preparação dos medicamentos; mas também para assegurar a acessibilidade, comodidade e privacidade, tanto dos utentes, como dos funcionários (5), de acordo com o Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, que é o decreto-lei que estabelece o regime jurídico das farmácias de oficina, e as alterações conferidas pelo Decreto-Lei n.º 75/2016, de 8 de novembro (6 e 7). Quanto à área de atendimento esta possui quatro balcões de atendimento e a sua organização resulta do equilíbrio entre zonas quentes e zonas frias, com lineares e gôndolas, obedecendo a critérios de rentabilidade e seguindo as especificidades de *merchandising* da farmácia de oficina (5).

Para além da dispensa de medicamentos e outros produtos de venda livre, a Farmácia Lino presta diariamente outros serviços farmacêuticos relevantes para a população, entre os quais a medição da Pressão Arterial (PA), da glicémia, do colesterol total e triglicéridos, a administração de vacinas, a realização de Testes Rápidos de Antígeno (TRAg) à COVID-19, a preparação individualizada da medicação (PIM) e a dispensa de medicamentos hospitalares. Mais ainda, apresenta serviço de nutrição e de podologia, mensalmente.

3. Análise SWOT

A análise SWOT, termo que advém do inglês, surge neste contexto como um instrumento utilizado para a assimilação dos pontos fortes (*Strengths*) e dos pontos fracos (*Weaknesses*), das oportunidades (*Opportunities*) e das ameaças (*Threats*), relativas ao estágio realizado.

Nesta análise, tal qual referido anteriormente, são expostos os pontos fortes e os pontos fracos que correspondem, respetivamente, às vantagens e desvantagens internas da farmácia; e às oportunidades e ameaças, que correspondem, respetivamente, aos aspetos positivos e negativos do meio externo envolvente, com potencial para aumentar ou comprometer a vantagem competitiva da farmácia (8).

Assim sendo, pretendo apresentar a minha análise pessoal, focando os aspetos que considero mais relevantes.

3.1 Pontos Fortes (*Strengths*)

3.1.1 Equipa técnica

A Farmácia Lino é composta por uma equipa técnica qualificada, dinâmica e organizada, constituindo um ponto forte para a instituição. Cada elemento tem as suas tarefas bem definidas de forma a otimizar o trabalho, no entanto existe uma grande cooperação e entajuda entre todos, promovendo o bom funcionamento da farmácia.

Na Farmácia Lino encontrei, além de excelentes profissionais, excelentes pessoas, que sempre se mostraram atenciosas e pacientes para me acompanhar ao longo do estágio.

Desta forma, permitiram que me integrasse na execução das várias funções providenciando-me um estágio produtivo e, com certeza, benéfico para a minha vida profissional.

3.1.2 Fácil acesso às instalações

A farmácia apresenta um fácil acesso às suas instalações, uma vez que dispõe de variados locais de estacionamento nas proximidades, e também pela ausência de escadas, que dificultariam a entrada de utentes com mobilidade condicionada. Para além disso, possui uma porta de movimento automático para que nenhum utente sinta qualquer dificuldade ao entrar na farmácia.

Desta forma, a acessibilidade à Farmácia Lino vai de encontro às condições referidas no Decreto-Lei n.º 163/2006 de 8 de agosto, pois como diz no mesmo: “A promoção da acessibilidade constitui um elemento fundamental na qualidade de vida das pessoas” (9).

3.1.3 Sifarma®

O Sifarma® é a ferramenta de gestão e atendimento da Farmácia Lino.

A respeito do Sifarma® posso dizer que, apesar de ter sentido algumas dificuldades no início, pelo facto de se tratar de um programa com várias funcionalidades e ser praticamente o meu primeiro contacto com o mesmo, o seu uso rapidamente se tornou bastante intuitivo.

A sua utilização parece-me uma mais-valia, porque além de ser bastante completo e nos auxiliar, quer nos processos de gestão de *stocks* e encomendas, quer no atendimento, também é o programa utilizado na maioria das farmácias no nosso país, dando-me uma preparação com maior abrangência para a vida profissional.

3.1.4 *Back office*, prazos de validade e gestão de *stocks*

Desde o início do estágio que me foi inculido que o trabalho no *back office* é muito importante e necessita de muita atenção.

No *back office* faz-se a receção e verificação das encomendas, que precisam de ser ordenadas e conferidas para, de seguida, serem introduzidas no programa informático Sifarma®.

As encomendas contêm Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) com Preço de Venda ao Público (PVP) predefinido pelas entidades competentes e marcado na embalagem, e outros produtos, tais como, Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e dispositivos médicos, cujo PVP é definido pela farmácia, aplicando uma margem consoante o Imposto sobre Valor Acrescentado (IVA). No momento de dar entrada das encomendas verifica-se cuidadosamente o prazo de validade de todos os produtos, bem como o PVP, comparando estes parâmetros com o que aparece no Sifarma® e atualizando-os sempre que necessário. Para além do prazo de validade e PVP, temos de ter em atenção e retificar o Preço de Venda à Farmácia (PVF) e as possíveis condições comerciais, de acordo com o que vem na fatura. Em seguida, procede-se à arrumação dos produtos, de forma meticulosa, tendo sempre em conta a sua ordem e os prazos de validade.

No *back office* realiza-se a Nota de Devolução para os fornecedores (armazenistas, ou laboratórios, no caso das compras diretas), quando, por exemplo, um produto é pedido por engano, vem com a embalagem danificada, tem um prazo de validade curto, entre outros.

Os prazos de validade são vistos todos os meses, logo no início de cada mês, sendo devolvidos todos os produtos com validade referente ao mês seguinte. Além disso, são sinalizados todos os produtos com validade dos cinco meses seguintes de forma a escoá-los, com o intuito de devolver o mínimo de produtos possível.

A gestão de *stocks* dá-se de acordo com os utentes que frequentam a farmácia, com as épocas do ano e, também, com as vantagens comerciais dos laboratórios.

Devido à organização e empenho no trabalho de *back office*, os erros de *stock* são mínimos, tendo um valor apontado para os 2% na última avaliação *Kaizen*.

Este é um ponto positivo, porque o bom funcionamento do *back office* é a base para todo o bom funcionamento da farmácia.

Este trabalho de *back office* é também muito importante para nós, estagiários, uma vez que nos permite contactar com os diversos produtos, tal como com o local em que se encontram armazenados.

3.1.5 Organização e Armazenamento

A organização e o armazenamento dos produtos é muito importante para o bom funcionamento da farmácia. A arrumação deve ser feita de modo a que nenhum produto fique esquecido, nem por validade reduzida, nem por estar no local errado. O armazenamento tem por base os prazos de validade e, caso sejam os mesmos, segue a regra “first in, first out”. Além disso, é fundamental conhecer a lógica da arrumação e da organização dos produtos, para ir ao encontro dos mesmos sem dificuldade ou demora.

Considero que, de um modo geral, a farmácia dispõe de uma boa organização, de acessível percepção, e uma disposição por prazo de validade bastante cuidada.

3.1.6 Metodologia *Kaizen*

“A metodologia *Kaizen* é hoje em dia uma filosofia e um termo corrente no universo empresarial” (10).

Este sistema é instituído pela Glintt, empresa de referência na Península Ibérica em consultoria, gestão e serviços tecnológicos, e atua nas farmácias de forma a melhorar os procedimentos de cada farmácia, segundo a eficiência operacional, a gestão económica e financeira, a gestão dos recursos humanos e a gestão comercial e de *marketing* (11).

A implementação desta metodologia na farmácia leva a uma avaliação contínua do seu funcionamento, culminando no aumento da rentabilidade e na diminuição do desperdício para a mesma (11).

3.1.7 *Marketing* farmacêutico

O *marketing* é um investimento que visa o lucro, através do alcance da mente dos consumidores, com a oferta de serviços de qualidade (12).

Nos tempos que correm, o marketing surge, cada vez mais, da consolidação do mundo digital e da necessidade das empresas estarem presentes nesse ambiente (12).

O *marketing* farmacêutico passa pela divulgação e promoção, tanto dos serviços prestados na farmácia, como dos diversos produtos de venda livre, com o objetivo de atrair utentes à farmácia e impulsionar vendas (12).

A Farmácia Lino tem um *site* institucional com informações sobre a farmácia e a sua equipa e um *blog* onde se podem encontrar diversos artigos, com temas sobretudo relacionadas com a saúde. Mais ainda, está presente nas redes sociais, *Facebook* e *Instagram*, por serem plataformas muito utilizadas atualmente e por serem um forte meio de comunicação, para um público de várias faixas etárias e cada vez mais exigente. Ademais, a farmácia utiliza o *WhatsApp* e o *e-mail*, como meios de comunicação com os utentes e como canal de vendas.

A Farmácia Lino está também presente na *dott*, loja *online*.

3.1.8 Serviços da farmácia

Mais do que a dispensa de medicamentos e outros produtos, a farmácia é um espaço de saúde onde os utentes têm confiança e procuram aconselhamento e soluções. Por este motivo e por ser um local de fácil acesso é uma mais-valia que a farmácia disponha de outros serviços relacionados com as necessidades dos utentes, para que os possa servir da melhor forma.

O momento de medição de PA, glicemia, colesterol total e triglicéridos é um momento em que nos é possível dar total atenção ao utente e conversar com este, para lhe esclarecer todas as dúvidas. Além disso, é importante ter outros serviços nas farmácias, desde consultas de nutrição, podologia, rastreios de audição, entre outros, pois leva a uma aproximação dos utentes à farmácia.

A realização dos TRAg à COVID-19 são um serviço importante na farmácia, pois têm uma grande procura por parte dos utentes, devido à situação pandémica que atravessamos desde 2020.

A PIM é também um serviço muito promissor, uma vez que melhora a falta de adesão às terapêuticas e elimina possíveis erros na toma da medicação, pois há muitos utentes que não sabem como a fazer, ou fazem confusão quando há troca de laboratórios. Este serviço pode ser também uma mais-valia, quando o cuidador se ausenta, o que acontece bastante nas férias.

3.1.9 VALORMED

“A VALORMED é uma sociedade sem fins lucrativos à qual está atribuída a responsabilidade da gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso de origem doméstica” (13).

Esta iniciativa apresenta-se sob a forma de um contentor de recolha que está na farmácia ao acesso dos utentes, para que estes possam deixar as embalagens vazias e os seus medicamentos fora de uso ou de prazo de validade. Quando cheio, o contentor é selado e entregue aos distribuidores de medicamentos, para posteriormente ser processado em locais de tratamento adequados.

Este movimento contribui, portanto, para a segurança ambiental e permite-nos consciencializar os utentes para a importância de depositar estes resíduos no contentor da VALORMED, a fim de minimizar contaminações.

Na Farmácia Lino facilmente se enche um contentor, o que significa que os utentes aderem prontamente a este projeto.

3.1.10 Campanhas e Cartão Fármaco

O Fármaco é o cartão usado da Farmácia Lino e funciona como um incentivo para os seus utentes.

A cada visita à farmácia, o utente acumula sempre cinco cêntimos no cartão, se for feita uma compra de MSRM, ou cinco por cento do valor da compra, se for de MNSRM ou outros produtos de venda livre. Futuramente o valor acumulado pode ser descontado, mas apenas em MNSRM ou outros produtos de venda livre.

Posto isto, quanto maior a fidelização do utente à farmácia, maior o valor que este consegue acumular e, conseqüentemente, maior o desconto que irá ter nesses produtos que queira adquirir, poupando assim esse valor.

As diversas campanhas são também um ponto positivo, já que muitas vezes os utentes procuram descontos e promoções.

3.1.11 Máquinas automáticas de pagamento/Casharmour

Na farmácia Lino os pagamentos podem ser feitos por multibanco ou em dinheiro, nas máquinas automáticas de pagamento.

“O *Casharmour* é um sistema automático de pagamentos em dinheiro que automatiza todos os processos de gestão de dinheiro, simplificando de forma rápida e eficiente o seu manuseamento” (14).

O pagamento em dinheiro nas máquinas automáticas é bastante fácil e favorece a diminuição de erros, uma vez que basta o utente colocar o dinheiro na máquina e esta irá dar-lhe o respetivo troco. Fora isto, o *Casharmour* “faz automaticamente o balanço de caixa no final do dia e/ou turno” (14). Além disso, também é uma forma de não ser necessário os funcionários mexerem no dinheiro, indo ao encontro das medidas relativas à COVID-19.

3.1.12 Máquina de vending

No exterior da farmácia foi instalada uma máquina de venda automática com produtos de venda livre de maior procura. Tal permite o acesso a variados produtos farmacêuticos, vinte e quatro horas por dia, todos os dias do ano.

3.1.13 Entregas ao domicílio

As entregas ao domicílio são um préstimo à comunidade, que visa colmatar as possíveis dificuldades que os utentes possam ter em se deslocar à farmácia, muito útil, principalmente, nos tempos que correm.

A farmácia garante que são cumpridos todos os requisitos necessários para a dispensa destas encomendas, nomeadamente, a supervisão por um farmacêutico e o transporte até ao domicílio do utente, desde que no município onde a farmácia se encontra ou municípios limítrofes, segundo as regras de transporte previstas nas boas práticas de distribuição de medicamentos (15,16).

3.2 Pontos Fracos (Weaknesses)

3.2.1 Ausência de preparação de manipulados

Na Farmácia Lino apenas se efetua a preparação de, por exemplo, suspensões orais que necessitam que a sua preparação seja realizada apenas no momento da dispensa.

No entanto, não se realiza a preparação de medicamentos manipulados, por isso não tive essa oportunidade.

Quando surgem prescrições de manipulados é necessário entrar em contacto com a farmácia encarregue de os preparar, que no caso é a Farmácia Couto, em Vila Nova de Gaia, encomendar o manipulado e depois recebê-lo, através de um armazenista, e dar entrada do mesmo.

3.3 Oportunidades (*Opportunities*)

3.3.1 Participação em formações

Ao longo do estágio é-nos permitido assistir a diversas formações que se realizam para os funcionários da farmácia com a finalidade, tanto de dar a conhecer novos produtos que surgem no mercado, como de reforçar os conhecimentos de produtos já existentes, para ficarmos mais informados e esclarecidos, de modo a aconselhá-los da melhor forma. Estas formações complementam-se muitas vezes com panfletos e revistas com informações relativas aos produtos.

Para nós estagiários é sempre muito importante saber mais sobre marcas e produtos usados na farmácia, para interagirmos da melhor forma juntos dos utentes e sabermos aconselhar e mostrar alternativas.

3.3.2 Utes e situações clínicas heterogéneas

Na farmácia temos contacto com uma grande variedade de utentes e situações clínicas. Por este motivo, precisamos de ter a sensibilidade de nos adaptar, realizando um atendimento eficiente e apropriado a cada pessoa e a cada situação.

3.4 Ameaças (*Threats*)

3.4.1 Medicamentos esgotados/rateados

A impossibilidade de satisfazer um utente pelo facto de um produto se encontrar esgotado ou indisponível naquele momento é uma ameaça com que nos deparamos diariamente.

Por vezes, conseguimos contornar este obstáculo sugerindo outro laboratório, ou um produto similar, no caso de produtos de venda livre. Contudo, estas sugestões nem sempre são bem vistas pelos utentes, que não são adeptos destas mudanças, seja por não conhecerem o produto proposto, seja por não entenderem que se trata de um produto similar. Por isso, é necessário sermos claros na explicação da alteração, para que o utente não faça confusão ao ver uma embalagem diferente.

Quando não há uma alternativa equivalente é ainda mais preocupante, porque irá comprometer a terapêutica do utente. Nestas situações temos de referenciar ao médico, para que este ajuste a prescrição.

3.4.2 Diferentes tipos de receitas e participações

A maioria das receitas dispensadas são eletrónicas, ainda assim as receitas manuais continuam a ser uma realidade e a necessitar de uma grande atenção. É fundamental analisar

muito bem as receitas manuais, para evitar erros, pois têm de cumprir uma série de requisitos, para que possam ser dispensadas.

Estes requisitos são o nome e o número de beneficiário do utente, o regime de comparticipação, a razão pela qual não foi utilizada a prescrição eletrónica, a vinheta do médico prescriptor, a data da prescrição, a assinatura do médico e a vinheta do local, quando se trata de um centro de saúde ou de um hospital público (17). A juntar a estes critérios é necessário saber que a prescrição tem uma validade de 30 dias seguidos a partir da data da sua emissão e que apenas pode conter no máximo 4 medicamentos distintos, num total de 4 embalagens por receita, e no máximo duas caixas por medicamento, com exceção de medicamentos de embalagem unitária, que podem estar prescritas até 4 embalagens do mesmo medicamento (17). Além disso, neste tipo de receitas, psicotrópicos e estupefacientes não podem ser dispensados em conjunto com outros produtos. O mesmo acontece com os produtos para a *Diabetes Mellitus* (DM).

Numa receita manual todas as portarias e planos têm de ser inseridos no sistema informático manualmente, daí a conferência de receituário ser tão importante.

Existe uma grande variedade de comparticipações, que até à altura do estágio eu desconhecia.

Atualmente, a entidade com maior responsabilidade na comparticipação de medicamentos é o Serviço Nacional de Saúde (SNS). Existem também outras, como Assistência na Doença aos Servidores Cíveis do Estado (ADSE), Serviços de Assistência na Doença-Guarda Nacional Republicana (SAD-GNR), Serviços de Assistência na Doença-Polícia de Segurança Pública (SAD-PSP), Assistência na Doença aos Militares (ADM), mas surgem como beneficiários inseridos no plano de comparticipação do SNS.

Para além destas, há entidades com regimes de comparticipação com complementaridade, por exemplo, pela Medicina Apoiada, S.A. (SAVIDA), Empresa do Grupo EDP, e pelos Serviços de Assistência Médico-Social (SAMS) do Sindicato dos Bancários, que não se inserem no plano de comparticipação do SNS, ou ainda, regimes de comparticipação dos próprios laboratórios do medicamento. Todas estas situações, por serem específicas e menos recorrentes, necessitam de grande cuidado, para não serem cometidos erros.

No final de cada mês organizam-se as receitas de acordo com o organismo ou subsistema de comparticipação. As receitas manuais são agrupadas em lotes de no máximo 30 receitas e as eletrónicas num lote único. São anexados às receitas manuais os verbetes e a relação resumo de lotes, juntamente com as faturas, e no caso do regime de comparticipação ser o SNS, o envio é para a Administração Regional de Saúde (ARS), de forma automática pelos Correios de Portugal (CTT). Quanto às restantes entidades de comparticipação, estes

são enviados à Associação Nacional das Farmácias (ANF), mas é necessário fazer o pedido de recolha ou ir levar aos correios com registo de prova.

3.4.3 Medidas COVID-19

As medidas de segurança, relativas à COVID-19, apesar de serem necessárias, constituem uma dificuldade na comunicação e no contacto com o utente, sobretudo devido ao uso da máscara, ao distanciamento social obrigatório e à barreira física (acrílico) existente nos balcões de atendimento.

Estas providências tiveram grandes implicações nas farmácias, dado que uma grande parte dos utentes procura uma proximidade e um conforto junto dos profissionais de saúde da farmácia, que fica mais difícil de prestar.

3.4.4 Insegurança e timidez no atendimento

Num primeiro contacto direto com o público a ansiedade e a insegurança são eminentes, o que juntando à desconfiança e à pouca empatia de determinados utentes para com o estagiário, pode dar algum desânimo a esta experiência. Contudo, com a prática vamos tornando cada vez mais assertivos e ganhando espaço para demonstrar as nossas capacidades.

4. Casos Práticos

Caso Prático I – Hipertensão Arterial (HTA)

Utente da farmácia, do sexo masculino, 67 anos, com excesso de peso e fumador, tomava pitavastatina 2 mg para o colesterol, 1 comprimido por dia à noite. Costumava ir à farmácia medir a pressão arterial, pois os valores nas últimas consultas estavam altos. Na farmácia os valores medidos apresentaram-se sempre elevados.

Durante as medições, o utente foi informado das medidas não farmacológicas e da importância de ter os valores controlados devido, nomeadamente, ao risco cardiovascular. Como medidas não farmacológicas alertei para a necessidade de uma alimentação saudável e equilibrada, com frutas e legumes, sendo importante diminuir o consumo de sal e de alimentos ricos em gorduras saturadas. O mesmo para as bebidas alcoólicas que devem ser ingeridas de forma moderada. Além disso, ao perceber que se tratava de um senhor bastante sedentário, expliquei que carecia da prática de exercício físico e sugeri, por exemplo, que fizesse caminhadas, por ser algo que o senhor se mostrou disposto a realizar. Adverti ainda para os riscos associados ao tabagismo, elucidando o senhor a ponderar a sua cessação (18).

Após a monitorização, em que se verificou a elevação persistente dos valores em várias medições e em diferentes ocasiões, encaminhamos o senhor para o seu médico, que lhe prescreveu perindopril 4 mg, 1 comprimido por dia de manhã.

Contudo, este utente voltou à farmácia devido a uma tosse seca e irritativa que se prolongava desde o início da toma do medicamento para a HTA. O utente não apresentava mais nenhum sintoma associado e referia que a tosse “apareceu desde que começou a tomar o comprimido da tensão”. Nesse momento foi-lhe explicado que a tosse era um dos efeitos secundários dos Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (InECA), como o perindopril, e que o melhor seria falar com o médico, para se fosse o caso, este lhe trocar o medicamento para a PA por outro de outra classe farmacológica (19).

Caso Prático 2 – Rosácea

Utente do sexo feminino, com 31 anos, veio à farmácia pedir aconselhamento dermofarmacêutico. Apresentava rosácea num estado exacerbado, sobretudo na zona das bochechas e nariz, onde era visível um eritema persistente, com telangiectasias e algumas pápulas e pústulas.

A utente deslocou-se à farmácia porque se encontrava insatisfeita com o estado do seu rosto. Após ser questionada disse ser saudável, não fazer nenhuma medicação e a nível dermocosmético não ter grandes cuidados. A utente referiu também que antes da utilização das máscaras tinha mais cuidado, aplicando protetor solar diariamente, mas que se desleixou nos últimos anos, sendo que, atualmente, apenas usava no banho um gel de lavagem de rosto para pele acneica.

Posto isto, expliquei que a rosácea é uma doença inflamatória crónica da pele e realcei as medidas não farmacológicas a ter em conta nesta situação, desde evitar a exposição a temperaturas extremas e a grandes diferenças de temperatura, evitar comidas muito condimentadas, cafeína e bebidas alcoólicas, evitar esfregar ou coçar o rosto e não utilizar produtos não indicados para este tipo de pele, já que o gel de lavagem para pele acneica deixaria a pele muito seca e uma vez usado no banho poderia estar a ser usado com água demasiado quente, o que irrita a pele, deixando-a ainda mais sensibilizada.

Em seguida, falei da importância de uma rotina de pele, com produtos adequados. Tendo em conta a situação, aconselhei o produto Uriage® Roseliane de Limpeza, para limpar o rosto, com discos de algodão suaves, de manhã e à noite, ou se preferisse fazer a limpeza com gel, o Bioderma® Sensibio Gel de Limpeza, sempre com atenção à temperatura da água usada; o Uriage® Roseliane Creme Hidratante anti-vermelhidão, para hidratar a pele após a limpeza, também de manhã e à noite e a Máscara Uriage® Roseliane anti-vermelhidão, para aplicar à

noite, 2 vezes por semana, após a limpeza do rosto, para deixar a atuar durante a noite e retirar no dia seguinte com a limpeza, devido a estar numa fase de exacerbação. Além destes passos fundamentais para o cuidado diário da pele, é imprescindível o uso de um protetor solar diariamente. Por este motivo, sugeri o Bioderma® Photoderm AR SPF 50+ e reforcei a importância do uso de protetor solar todos os dias e da sua reaplicação ao longo do dia, sempre que possível.

A utente mostrou-se empenhada em começar a aplicar os produtos, a fim de melhorar a sua autoestima, mas mostrou-se preocupada com a chegada do calor, pois disse que “a cara ficava mais irritada e sentia mais comichão”. Para esta queixa indiquei a Água Termal da Uriage®, para aplicar várias vezes ao dia, sempre que sentir desconforto, para acalmar a irritação e o prurido.

Passadas umas 3 semanas a utente voltou à farmácia e mostrou-se agradecida, dizendo estar a aplicar os produtos e a notar melhorias.

Caso Prático 3 – Colesterol

Utente do sexo masculino, fumador, com 62 anos. O utente estava a tomar silodosina 8mg para a Hiperplasia Benigna da Próstata (HBP), 1 comprimido uma vez por dia à refeição, tinha iniciado recentemente, há duas ou 3 semanas, a toma de atorvastatina 10 mg para o colesterol, 1 comprimido uma vez por dia à noite, e andava a aplicar o Spray Nasal Avamys®, duas pulverizações em cada narina uma vez por dia, para ajudar nos sintomas da rinite alérgica.

Veio à farmácia queixoso, porque achava que desde que começou a tomar a medicação para o colesterol sentia algum cansaço e dores musculares.

Expliquei ao senhor que o medicamento para o colesterol é uma estatina e que poderá ter como efeitos secundários dores musculares, câibras ou fraqueza. Questionei ainda se os sintomas eram acompanhados de mal-estar ou febre, ao que me respondeu que não. Disse então ao senhor que deveria reportar ao médico os sintomas, para os níveis de CK serem determinados e se verificar se o tratamento deveria ou não ser interrompido (20), mas que algo que poderia fazer era um suplemento alimentar que contém magnésio e vitamina B6, pois vai atuar reduzindo a fadiga e ajudando no funcionamento muscular.

Sugeri a toma de Absorvit® Magnésio B6, 2 comprimidos por dia, em simultâneo, de preferência à refeição e que para a otimização dos resultados, é aconselhada a toma contínua por 3 meses. Alertei ainda que uma vez obtido o controlo dos sintomas da rinite alérgica, a redução da dose de Avamys® para uma pulverização em cada narina de forma diária, poderá ser efetiva (21). O utente seguiu as minhas recomendações e agradeceu a atenção.

Caso Prático 4 – Diarreia

Senhora na casa dos 40 anos, saudável e não tomava nenhuma medicação de forma contínua. Veio à farmácia uma segunda-feira e disse ter passado o fim-de-semana todo com diarreia. Naquele dia ia trabalhar e precisava de alguma coisa para parar aquele desconforto. Disse também que não teve mais nenhum sintoma, não teve febre, nem sangue presente nas fezes.

Dada a necessidade da senhora para que a diarreia parasse foi-lhe dispensado Imodium® Rapid, para tomar 2 comprimidos orodispersíveis inicialmente e 1 comprimido orodispersível após cada dejeção líquida. Foi também dispensado Atyflor® Hydra+ para o desequilíbrio intestinal e a desidratação, sendo explicado que deveria dissolver e tomar uma saqueta por dia durante ou depois das refeições até acabar. A reposição da flora intestinal e a reidratação são muito importantes neste caso.

Ainda assim, alertei que se a diarreia não ficasse resolvida com a toma do Imodium® Rapid em 48 horas, esta deveria procurar o médico.

Caso Prático 5 – Doença Hemorroidária

Senhora na casa dos 50 anos veio à farmácia com uma crise hemorroidária. Após uma conversa com a utente percebi que procurava um produto para aliviar o desconforto e a dor que sentia ao defecar, devido a hemorroidas. Antes do aconselhamento, procurei saber se estes episódios eram recorrentes e se possuía fissuras, ao que a utente respondeu que sim, mas que ainda não tinha usado nenhum fármaco para esta situação. Além disso, fiquei a saber que a senhora apresentava frequentemente obstipação, o que pode levar a que as veias hemorroidárias dilatem e inflamem causando assim a doença hemorroidária.

Então, para lavagem da zona anal e perianal, foi-lhe aconselhado NeoFitoroiD® Creme Lavante, indicado em caso de hemorroidas, como coadjuvante no tratamento e em casos de inflamação, irritação, vermelhidão e secura, por ter uma ação protetora e hidratante, devido à ação dos vários extratos vegetais presentes na sua composição. Dispensei ainda uma bisnaga de Faktu® e Daflon® 1000. A pomada Faktu® contém uma associação de duas substâncias ativas, policresuleno e cinchocaína. O policresuleno provoca a contração dos pequenos vasos sanguíneos, controlando as hemorragias anais, além de promover a irrigação local, contribuindo para a cicatrização e regeneração do tecido afetado. A cinchocaína é um anestésico local, que elimina a dor e o prurido (22). Dado que os episódios eram frequentes, o Daflon® 1000 foi aconselhado tendo em conta o seu papel na manutenção da normal circulação sanguínea, de modo a aliviar os sintomas da crise hemorroidária, pela ação venotrópica dos bioflavonoides, e prevenir futuras crises (23). Aconselhei também Dulcosoft®,

um dispositivo médico que contém macrogol, de forma a amolecer as fezes e facilitar o evacuamento.

Para terminar apresentei as medidas não farmacológicas complementares, desde não contrariar a vontade de defecar, fazer banhos de assento para aliviar a dor e o prurido, quando fora de casa utilizar toalhetas à base de água para prevenir irritação local, e ainda, aumentar a ingestão de líquidos e alimentos ricos em fibra.

5. Considerações Finais

O estágio na Farmácia Lino foi uma grande oportunidade para o meu crescimento profissional e pessoal.

Ao longo do estágio trabalhei para fazer um atendimento seguro, confiante e assertivo e adquiri aptidão para abordar todo o tipo de utentes.

Com este percurso a chegar ao fim posso concluir que todas as fases da nossa vida académica são muito importantes, mas o estágio é sem dúvida uma parte fundamental do nosso caminho.

A toda a equipa da Farmácia Lino, por toda a ajuda e pelos ensinamentos, o meu muito obrigado.

6. Referências Bibliográficas

- (1) Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas – Faculdade de Farmácia – Cursos – Universidade de Coimbra. (n.d.). (Acedido a 27 de fevereiro de 2022) em: <https://apps.uc.pt/courses/pt/course/1172>
- (2) Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. (n.d.) (Acedido a 27 de fevereiro de 2022) em: <https://www.ff.ulisboa.pt/mestrado-integrado-em-ciencias-farmaceuticas/#1552911906946-a392fb8a-cdcd>
- (3) Farmácia Lino – Desde 1984 a cuidar de si! (n.d.). (Acedido a 12 de fevereiro de 2022) em: <https://farmacialino.pt/>
- (4) Material de Apoio de Organização e Gestão Farmacêutica – A organização e a gestão numa Farmácia de Oficina: sua função e seu papel na sociedade moderna (cont.).
- (5) Material de Apoio de Organização e Gestão Farmacêutica – A organização e a gestão do espaço de uma farmácia de oficina.
- (6) Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto. Diário da República n.º 168/2007, Série I de 2007-08-31, páginas 6083 – 6091. Ministério da Saúde. (Acedido a 5 de março de 2022) em: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/307-2007-641148>
- (7) Decreto-Lei n.º 75/2016, de 8 de novembro. Diário da República n.º 214/2016, Série I de 2016-11-08, páginas 3930 – 3944. Saúde. (Acedido a 5 de março de 2022) em: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/75-2016-75688299>
- (8) Análise SWOT. (Acedido a 19 de fevereiro de 2022) em: https://pt.wikipedia.org/wiki/An%C3%A1lise_SWOT
- (9) Decreto-Lei n.º 163/2006, de 8 de agosto. Diário da República n.º 152/2006, Série I de 2006-08-08, páginas 5670 – 5689. Ministério do Trabalho e da Solidariedade Social. (Acedido a 9 de março de 2022) em: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/163-2006-538624>
- (10) Os 9 princípios da metodologia Kaizen. (Acedido a 27 de março de 2022) em: <https://blog.apportugal.com/pt/os-9-principios-da-metodologia-kaizen>
- (11) Site da Glintt. (Acedido a 20 de março de 2022) em: <https://www.glintt.com/pt>
- (12) Material de Apoio de Marketing e Comunicação Farmacêutica
- (13) VALORMED. (Acedido a 21 de março de 2022) em: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
- (14) CASHARMOUR. Sistema de automatização de processos de pagamento e recebimento. (Acedido a 15 de abril de 2022) em: <https://casharmour.net/>

- (15) INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.. Perguntas frequentes. (Acedido a 25 de março de 2022) em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_internet
- (16) INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.. Registo prévio para dispensa ao domicílio. (Acedido a 25 de março de 2022) em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/licenciamentos/reg.-dispensa-domicilio>
- (17) Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. Em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdfe790 (Acedido a 2 de abril de 2022)
- (18) DGS – Direção-Geral da Saúde. Norma nº 026/2011 atualizada a 19/03/2013. Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial. (Acedida a 16 de fevereiro de 2022) em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/2011/09/29/abordagem-terapeutica-da-hipertensao-arterial/>
- (19) INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.. 2021. Resumo das Características do Medicamento – Perindopril 4 mg comprimidos.
- (20) INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.. 2020. Resumo das Características do Medicamento – Atorvastatina 10 mg comprimidos revestidos por película.
- (21) INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.. 2012. Resumo das Características do Medicamento – Avamys 27,5 microgramas/pulverização, suspensão para pulverização nasal.
- (22) INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.. 2017. Resumo das Características do Medicamento – Faktu, 50 mg/g + 10 mg/g, pomada retal.
- (23) INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.. 2020. Resumo das Características do Medicamento – Daflon 1000 mg comprimido revestido por película.

Parte II



Relatório de Estágio em Indústria (Assuntos Regulamentares) – ToBeTri

Sob orientação do Dr. João Soares

Lista de Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

AR – Assuntos Regulamentares

ARM – Assuntos Regulamentares do Medicamento

CPHI – A Marketplace for Pharma Companies, Products and Industry News

FF – Farmacovigilância e Farmacoepidemiologia

GGQ – Gestão e Garantia de Qualidade

GPR – Gestão de Processos Regulamentares

IF – Indústria Farmacêutica

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

PSMF – *Pharmacovigilance System Master File*

PSURs – *Periodic safety update reports* / Relatórios Periódicos de Segurança

PV – *Pharmacovigilance*

QPPV – *Qualified Person for Pharmacovigilance*

SOPs – *Standard Operating Procedures* / Procedimentos Operacionais Normalizados

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats* / Forças, Fraquezas, Oportunidades e Ameaças.

1. Introdução

O farmacêutico tem competências para desempenhar um amplo espectro de atividades, para além do exercício de funções em farmácia comunitária.

O trabalho na Indústria Farmacêutica (IF) é uma das vertentes em que o farmacêutico pode atuar e, como tal, traduz-se num ponto bastante positivo a possibilidade de realizar um estágio nesta área.

O estágio na IF, mais direcionado para os Assuntos Regulamentares (AR), foi realizado na ToBeTri, uma empresa de consultoria, com uma vasta experiência no ecossistema farmacêutico (1). Este decorreu entre o dia 18 de maio e o dia 29 de julho de 2022.

Ao longo do estágio tive oportunidade de acompanhar o trabalho desenvolvido na ToBeTri, sendo o presente relatório referente ao estágio realizado, segundo uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), que consiste numa apreciação intrínseca, dos pontos fortes e fracos, e uma apreciação extrínseca, das oportunidades e ameaças.

2. A ToBeTri

A ToBeTri é uma empresa de consultoria com a missão de simplificar os negócios dos seus clientes (1).

A empresa atua na realização dos mais diversos serviços, entre os quais, assuntos regulamentares, assuntos médicos, gestão de dados, licenciamento de fabricação, acesso ao mercado, farmacovigilância e negociação (1).

A equipa é formada pelo Dr. João Soares, pelo Dr. Miguel Carrilho e pelo Dr. Miguel Almeida e com ela colaboram ainda os melhores profissionais de diferentes áreas da saúde.

3. Análise SWOT

Através desta análise pretendo apresentar a minha análise pessoal, focando os aspetos que considero mais relevantes.

3.1 Pontos Fortes (Strengths)

3.1.1 Planeamento das atividades e dos objetivos

No início do estágio foi-me apresentado o plano do encadeamento de atividades a realizar, bem como os objetivos pretendidos no decorrer dessas tarefas. Deste modo, permitiu-me ter uma perceção do funcionamento da empresa e dos serviços em que iria desempenhar funções.

3.1.2 A equipa

A equipa desenvolveu um sólido conhecimento do mercado farmacêutico e é composta por diferentes profissionais qualificados, que atuam com confiabilidade e responsabilidade, visando constantemente aprimorar as suas competências, a fim de melhorar continuamente a capacidade de resposta aos seus clientes.

O Dr. João Soares, *Chief Managing Director* da ToBeTri, além de ser farmacêutico e apresentar uma experiência extensa nos serviços supramencionados, tendo trabalhado na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED), sede europeia do Grupo TEVA e BIAL, entre outras empresas farmacêuticas, tem uma pós-graduação em gestão e encontra-se a realizar o mestrado em Direito.

O Dr. Miguel Carrilho, *Head of Medical Affairs* da ToBeTri, médico e farmacêutico versado, consegue ter uma visão das necessidades clínicas e das soluções que a indústria pode oferecer.

O Dr. Miguel Almeida, *Chief Technology Officer* da ToBeTri, tem o mestrado em informática e já trabalhou em diversas áreas, nomeadamente, numa grande empresa de consultoria com clientes de todo o mundo, tendo-se dedicado, nos últimos anos, ao desenvolvimento mobile numa grande operadora multinacional de logística.

Além dos membros apresentados, a ToBeTri apresenta uma vasta rede de contactos e colaboradores, que se movem para o bom funcionamento da empresa.

3.1.3 Qualidade e variedade de serviços

Como referido anteriormente, a empresa oferece uma grande variedade de serviços e todas as tarefas são realizadas com muita atenção, de modo a conferir-lhes a máxima qualidade. As vertentes desenvolvidas são a gestão de dados, o licenciamento de produção, distribuição e comercialização, os assuntos médicos, a farmacovigilância, o *marketing* farmacêutico, a negociação e os AR, sendo que a grande mais-valia da empresa passa pela capacidade de integrar diferentes serviços tendo como foco o objetivo do cliente.

A gestão de dados consiste numa análise de dados, na sua compilação, na avaliação de interações e na apresentação de sugestões, para que o cliente possa tomar decisões bem estruturadas e, conseqüentemente, tenha o controlo financeiro da sua empresa.

O licenciamento de produção, distribuição e comercialização, em que a ToBeTri fornece aos seus clientes processos de licenciamento interno e externo, é outro ponto importante. Deste modo, a ToBeTri proporciona quer a expansão do portfólio do cliente, quer a expansão do seu negócio nos mercados internacionais.

Os assuntos médicos traduzem-se num trabalho de consultoria com o objetivo de gerar uma forma de atender às necessidades de saúde e impulsionar mudanças positivas na

vida das pessoas. A área de “*medical affairs*” é responsável pela comunicação da informação científica entre as empresas farmacêuticas e a comunidade médica e de doentes. Dá apoio científico e clínico relativamente aos produtos comercializados e promove o estabelecimento de relações sólidas com a comunidade médica. Estão em permanente colaboração com as equipas Comerciais e de *Marketing*, aprovando e desenvolvendo os conteúdos técnicos e garantindo que os mesmos se mantêm atualizados e cumprem os requisitos estipulados pelas autoridades reguladoras.

A farmacovigilância é composta pela implementação de um sistema completo e atividades de monitorização, manutenção e apoio. Este sistema é formado, nomeadamente, pelo estabelecimento da *Qualified Person for Pharmacovigilance (QPPV)*; pelo *Pharmacovigilance System Master File (PSMF)*, que é o dossiê principal do sistema de farmacovigilância, bem como por outros *Pharmacovigilance (PV) Standard Operating Procedures (SOPs)* e acordos técnicos. A este sistema juntam-se as atividades de monitorização e manutenção da farmacovigilância, que correspondem, entre outras atividades, à elaboração de relatórios técnicos, relatórios de conformidade, atividades de monitorização contínua do perfil de segurança e avaliações risco-benefício. As atividades de apoio vão desde auditorias de farmacovigilância, à elaboração de *Periodic Safety Update Reports (PSURs)*, planos de gestão de riscos e instalação de medidas urgentes de segurança.

A negociação passa pela realização do portfólio completo da empresa do cliente, com soluções que permitam que a organização cresça e tenha sucesso, além de potenciar o encontro de parceiros que possam contribuir na estratégia dos seus negócios.

Os AR são uma parte fundamental do funcionamento da ToBeTri, com a qual eu interagi mais, e incluem todo o tipo de atividades regulamentares, através da avaliação de cada projeto e respetiva resolução. A minha interação passou pela ajuda na preparação da documentação no caso de uma empresa que vendeu o seu portfólio a outra empresa e foi necessário transferir o titular de AIM, tendo sido a ToBeTri contratada para submeter a alteração junto do INFARMED (2,3). E ainda, ajudei a preparar os documentos de uma alteração para adicionar um local de acondicionamento secundário (4).

Acrescento que qualquer assunto confidencial será sempre totalmente salvaguardado.

3.1.4 Aplicar e aprofundar conhecimentos previamente adquiridos

Neste estágio tive a possibilidade de rever conceitos e aplicar conhecimentos previamente adquiridos nas unidades curriculares de Assuntos Regulamentares do Medicamento (ARM), Farmacovigilância e Farmacoepidemiologia (FF), Gestão e Garantia de Qualidade (GGQ) e na opcional de Gestão de Processos Regulamentares (GPR). Para além

disso, tive oportunidade de aprofundar e sedimentar esses conhecimentos, algo que achei muito importante para o meu percurso, tornando-o mais abrangente.

3.1.5 Autonomia

Um dos trabalhos desenvolvidos por mim consistiu na criação de uma base de dados, ou seja, na elaboração de uma listagem com potenciais clientes, através da recolha e preenchimento de contactos de empresas, tendo como base o cruzamento da informação da pesquisa na *CPHI Frankfurt 2022 Exhibition List (5)* e no *LinkedIn*. Com posterior envio de um *e-mail* com a apresentação da ToBeTri e recolha do contacto telefónico mediante *feedback*, sendo o objetivo atrair clientes internacionais com potencial interesse no mercado nacional. Nesta fase tive a possibilidade de realizar parte do estágio em teletrabalho, o que sustentou o aumento da autonomia nos trabalhos realizados, ainda que, sempre com a segurança de que caso surgisse alguma dúvida estariam disponíveis para me auxiliar.

3.2 Pontos Fracos (Weaknesses)

3.2.1 Duração do estágio

A duração final do estágio para quem realiza um segundo estágio na área da IF tem de ser superior, o que por um lado atrasa a conclusão do curso por parte destes alunos, mas por outro lado, uma vez que considero esta vertente da profissão extremamente rica, parece-me necessário o tempo adicional. Ainda assim, acho um ponto fraco, já que desta forma estão a diferenciar este estágio, acabando por condicionar o estagiário a um maior esforço e a uma maior ponderação na decisão de o realizar.

3.2.2 Impossibilidade de explorar todas as vertentes da empresa

Como supramencionado, a empresa desempenha um conjunto diversificado de funções e torna-se impossível conseguir explorar todas as vertentes durante o estágio.

3.3 Oportunidades (Opportunities)

3.3.1 Adaptabilidade

A oportunidade de me adaptar constantemente aos diferentes trabalhos realizados é um ponto positivo, já que torna o meu percurso mais enriquecedor.

3.3.2 Competências adquiridas ao longo do estágio

As competências adquiridas e desenvolvidas ao longo deste estágio são sem dúvida um ponto positivo no meu trajeto.

3.4 Ameaças (*Threats*)

3.4.1 Mercado de trabalho inerente à área dos Assuntos Regulamentares

O mercado de trabalho nesta área é submetido a competição e a pressões exteriores e as empresas têm de otimizar o seu desempenho para que se realize o melhor trabalho possível, nas circunstâncias em que se insere e, ainda assim, se conseguir destacar, principalmente, quando se trata de pequenas empresas como é o caso da ToBeTri.

4. Considerações Finais

O estágio na ToBeTri demonstrou ser uma mais-valia no meu percurso, tornando-o mais completo. Mais do que isso, este estágio permitiu-me olhar para o MICE como um curso pluripotente e multifacetado.

No decorrer do estágio mostrei-me interessada, procurei realizar as atividades propostas e coletar o máximo de informação que me foi disponibilizada.

Com mais um estágio curricular a terminar, consigo assimilar que os estágios são realmente uma parte muito importante do nosso percurso académico, por nos possibilitarem o contacto direto com as realidades do mercado de trabalho e por serem postos em prática conceitos aprendidos, de forma a tornarem mais robusto o nosso conhecimento.

À equipa da ToBeTri o meu muito obrigado.

5. Referências Bibliográficas

- (1) Site da empresa ToBeTri, Lda.. (Acedido a 21 de maio de 2022) em: <https://tobettri.com/>
- (2) INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.. Alterações aos termos de AIM/Transferência de titular. (Acedido a 2 de junho de 2022) em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim
- (3) Notice to Applicants Medicinal products for human use. Presentation and format of the dossier Common Technical Document (CTD). (Acedido a 6 de junho de 2022) em: https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/ctd_05-2008_en_0.pdf
- (4) Official Journal of the European Union. *Information from european union institutions, bodies, offices and agencies. European Commission. PROCEDURAL GUIDANCE ON THE HANDLING OF VARIATIONS.* (2013/C 223/01). (Acedido a 13 de julho de 2022) em: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2013:223:FULL:EN:PDF>
- (5) *CPHI Frankfurt 2022 Exhibition List.* (Acedido a 19 de maio de 2022) em: <https://exhibitors.cphi.com/cpww22/>

Parte III

Monografia

“Cancro do Pâncreas: etiologia e terapêutica”

Sob orientação da Professora Doutora Fernanda Maria Fernandes Roleira

Lista de Abreviaturas

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

AJCC – *American Joint Committee on Cancer*

ARN – Ácido Ribonucleico

ASR – *Age Standardised Rate / Taxa Padronizada por Idade*

CA 19-9 – Antígeno Sérico 19-9

CEA – Antígeno Carcinoembrionário

CHC – Carcinoma Hepatocelular

CO – Contraceção Oral

COV – Compostos Orgânicos Voláteis

CPRE – Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica

CPRM – Colangiopancreatografia por Ressonância Magnética

CPT – Colangiografia Trans-hepática Percutânea

DM – Diabetes Mellitus

DP – Duodenopancreatectomia

DRT – *Distal Resection of the Pancreas / Ressecção Distal do Pâncreas*

ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group / Grupo Cooperativo de Oncologia Oriental*

EGFR – *Epidermal Growth Factor Receptor / Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico*

EUS – Ultrassonografias Endoscópicas

FAMMM – *Familial Atypical Multiple Mole Melanoma / Síndrome de Melanoma Múltiplo Atípico Familiar*

FAP – *Familial Adenomatous Polyposis / Polipose Adenomatosa Familiar*

FDA – Food and Drug Administration

HbA1c – Hemoglobina Glicada

HBOC – *Hereditary breast and ovarian cancer syndrome / Síndrome de cancro da mama e do ovário hereditário*

Hh – Hedgehog

HNPCC – *Hereditary Non Polyposic Colorectal Cancer / Cancro Colorretal Hereditário Não Poliposo*

HP – Hereditary Pancreatitis / Pancreatite Hereditária

IARC – *International Agency for Research on Cancer / Agência Internacional de Pesquisa sobre o Cancro*

IMC – Índice de Massa Corporal

IPMN – Neoplasias Mucinosas Papilares Intraductais

IV – Intravenoso
LAMC2 – Laminina γ C
MCN – Neoplasias Císticas Mucinosas
MDSC – *Myeloid Derived Suppressor Cells* / Células Supressoras Derivadas de Mieloides
MMR – *Mismatch repair* / Reparo de incompatibilidade
NGS – *Next-Generation Sequencing* / Sequenciamento de Próxima Geração
OMS – Organização Mundial de Saúde
OS – Sobrevivência Global
PAAF – Aspiração Por Agulha Fina
PanIN – Neoplasia Intraepitelial Pancreática
PanNET – Tumor Neuroendócrino Pancreático
pCSCs – células-tronco do cancro pancreático
PDAC – Adenocarcinoma Ductal do Pâncreas
PET – Tomografia por Emissão de Positrões
PJS – *Peutz-Jeghers Syndrome* / Síndrome de Peutz-Jeghers
PP – Polipeptídicas Pancreáticas
PSC – *Pancreatic Stellate Cells* / Células Estreladas Pancreáticas
RAMPS – *Radical Proximal-distal Modular Pancreatosplenectomy* / Pancreatosplenectomia Modular Proximal-distal Radical
RM – Ressonância Magnética
SBRT – Radiação Corporal Estereotáxica
TAM – *Tumor-Associated Macrophages* / Macrófagos Associados a Tumores
TC – Tomografia Computadorizada
TEP – Tumor Endócrino do Pâncreas
THS – Terapêutica Hormonal de Substituição
TME – Microambiente Tumoral
TNM – Tumor, Nódulo e Metástase
Tregs – *Regulatory T Cells* / Células T Reguladoras
VIP – Peptídeo Intestinal Vasoativo

Resumo

O cancro do pâncreas é uma doença, cujas taxas de incidência e mortalidade têm vindo a aumentar, sendo uma das principais causas de morte por cancro do mundo. Este cancro apresenta um conjunto de fatores de risco modificáveis e não modificáveis para o seu aparecimento, que interessa serem estudados, até porque é um cancro muitas vezes assintomático, principalmente em fases iniciais, o que contribui para o seu diagnóstico tardio, e consequentemente, para uma maior dificuldade no tratamento.

Além disso, torna-se muito importante conhecer a fisiologia da doença, bem como as formas de diagnóstico e os tipos de tratamento, para deste modo conseguir melhorar o prognóstico desta doença.

Atualmente existe uma grande variedade de estudos a serem realizados, nas diferentes áreas possíveis de tratamento, para que se consiga obter avanços positivos relativos à letalidade da doença e à qualidade de vida destes doentes.

Neste trabalho é referido a incidência e a mortalidade do cancro do pâncreas, os seus fatores de risco, a fisiopatologia da doença, a compreensão molecular da patogénese do adenocarcinoma pancreático, as formas de diagnóstico, os biomarcadores para deteção precoce e os diferentes tipos de tratamentos.

Palavras-Chave

Cancro do pâncreas, Adenocarcinoma ductal do pâncreas, Tumor endócrino do pâncreas, Etiologia, Terapêutica

Abstract

Pancreatic cancer is a disease whose incidence and mortality rates have been increasing, being one of the main causes of cancer death in the world. This cancer presents a set of modifiable and non-modifiable risk factors for its appearance, which are important to be studied, especially because it is often asymptomatic, especially in the early stages, which contributes to its late diagnosis, and consequently, to greater difficulty in treatment.

In addition, it is very important to know the physiology of the disease, as well as the forms of diagnosis and types of treatment, in order to improve the prognosis of this disease.

Currently, there is a wide variety of studies to be carried out, in the different possible areas of treatment, in order to obtain positive advances regarding the lethality of the disease and the quality of life of these patients.

In this work, the incidence and mortality of pancreatic cancer, its risk factors, the pathophysiology of the disease, the molecular understanding of the pathogenesis of pancreatic adenocarcinoma, the forms of diagnosis, the biomarkers for early detection and the different types of treatments are reported.

Keywords

Pancreatic cancer, Pancreatic ductal adenocarcinoma, Pancreatic Endocrine Tumours, Etiology, Therapy

I. Introdução

O pâncreas está anatomicamente dividido em 5 partes: cabeça, processo uncinado, colo, corpo e cauda (Figura 1 – a) (1,2). Localiza-se na parte superior do abdômen, atrás do estômago, e está alojado na curva em “C” do duodeno, estendendo-se até ao baço (1,2). Este órgão parenquimatoso, de forma lobular e alongada (1), apresenta-se como uma glândula mista que faz parte dos sistemas digestivo e endócrino. É constituído maioritariamente por células exócrinas, células acinares que se agrupam em feixes (Figura 1 – b), relacionadas com a secreção de suco pancreático através da síntese de enzimas que drenam para os ductos pancreáticos (1) e atuam na digestão e absorção dos alimentos. Os feixes acinares conectam-se, a partir do seu centro, ao sistema de ductos pancreáticos e convergem até ao ducto principal, ou ducto de Wirsung, que termina no duodeno, além de se ligar ao ducto biliar na cabeça do pâncreas e formar o ducto hepatopancreático, ou ampola de Vater. O ducto de Santorin também acaba no duodeno e é um ducto pancreático acessório (1,3). Mas o pâncreas é também constituído por células endócrinas α , β , δ e Polipeptídicas Pancreáticas (PP) (Figura 1 – c) com a função de produzir, glucagon, insulina, gastrina e somatostatina, e hormonas peptídicas, respetivamente, responsáveis por controlar, nomeadamente, os níveis de glicémia do sangue (1,2). Estas células, encarregues da secreção endócrina, encontram-se nos ilhéus de Langerhans (Figura 1 – b), cuja concentração é maior na cauda pancreática (2). A maioria dos cancros pancreáticos surgem nas células exócrinas e na cabeça do pâncreas, sendo o tipo de cancro pancreático mais frequente denominado por Adenocarcinoma Ductal do Pâncreas (PDAC) (4). O cancro do pâncreas é uma doença que apresenta uma taxa de mortalidade muito próxima da taxa de incidência (4,5).

Neste trabalho pretende-se expor, de forma atualizada, a incidência e mortalidade do cancro do pâncreas, os vários fatores de risco que contribuem para o aparecimento desta doença, a fisiopatologia, e ainda, o diagnóstico, os biomarcadores para deteção precoce e os deferentes tipos de tratamento. Por fim, depreender de que formas se conseguiria melhorar a taxa de sobrevivência à doença, bem como a qualidade de vida destes doentes (4,5,6).

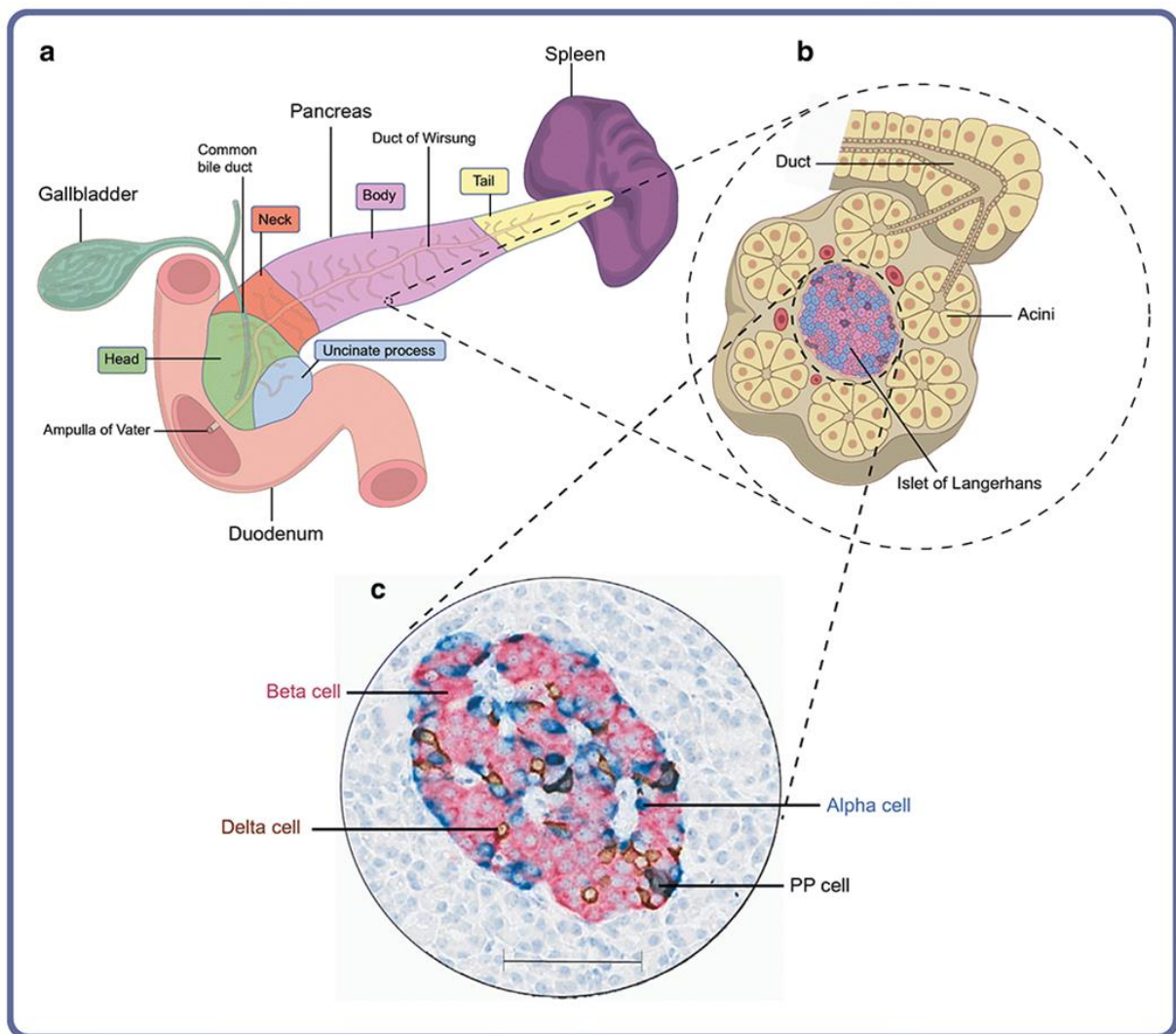


Figura 1 – Principais características do pâncreas humano. (a) Divisão anatômica do pâncreas e órgãos adjacentes. (b) Representação esquemática da organização do pâncreas endócrino e exócrino no nível celular. (c) Ilhéu de Langerhans e os quatro tipos de células endócrinas. [Adaptado de (1)]

2. Incidência e mortalidade

As estimativas GLOBOCAN 2020, de incidência e mortalidade, produzidas pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Cancro (IARC) apresentam 495 773 novos casos e 466 003 mortes por cancro do pâncreas a nível global, para ambos os sexos e todas as idades (Figuras 2 e 3) (7,8). Com estes valores chega-se a um *ratio* mortalidade/incidência de cerca de 94% clarificando que, atualmente, o cancro do pâncreas é um dos cancros mais fatais e com pior prognóstico associado (6). O cancro do pâncreas é a 7^a causa de morte por cancro mais comum do mundo (Figura 3) (7,8). No entanto, os valores variam entre países e nos países desenvolvidos a mortalidade pode ser ainda superior, nomeadamente nos Estados Unidos da América (EUA) (5,9), onde se considera o cancro do pâncreas como a 2^a principal causa de morte por cancro (10). Em Portugal ocupa a 6^a posição (11). As taxas de mortalidade e

incidência para o cancro do pâncreas variam entre regiões e populações e, para além disso, relacionam-se com o avanço da idade e são ligeiramente mais comuns em homens do que em mulheres (Figuras 4 e 5) (9,7). As taxas tanto de incidência, como de mortalidade do cancro do pâncreas têm vindo a aumentar e prevê-se que atinjam valores significativos até 2040 (Figuras 6 e 7) (12,13).

As razões para as elevadas taxas anteriormente assinaladas não são evidentes, contudo reconhece-se que, apesar de ser uma doença complexa e multifatorial, existem diversos fatores de risco associados, que têm influência no aparecimento da doença. Adicionalmente, considera-se que a mesma é frequentemente detetada em estados avançados, por ser inicialmente assintomática, o que em conjunto com o facto de apresentar metastização e resistência à quimioterapia e radioterapia, contribui para a baixa taxa de sobrevivência (4,9,14).

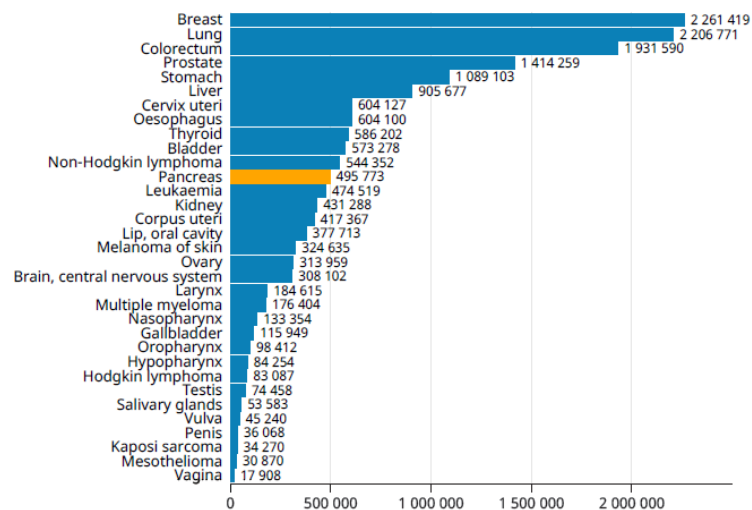


Figura 2 – Número de novos casos (incidência) dos vários cancros em 2020, para ambos os sexos e todas as idades, a nível global. [Fonte: (7)]

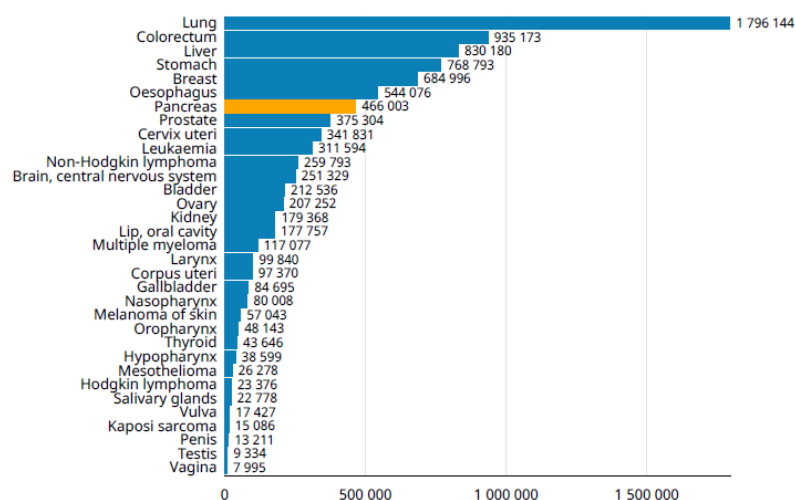


Figura 3 – Número de mortes por cancro em 2020, para ambos os sexos e todas as idades, a nível global. [Fonte: (7)]

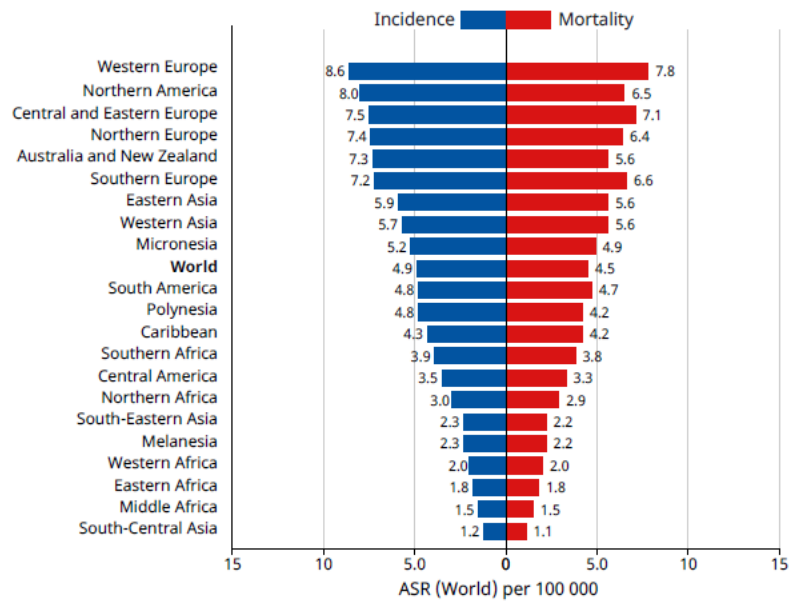


Figura 4 – Taxas de incidência e mortalidade padronizadas por idade (ASR) estimadas para o cancro do pâncreas em 2020, em diferentes zonas do mundo, incluindo ambos os sexos. [Fonte: (7)]

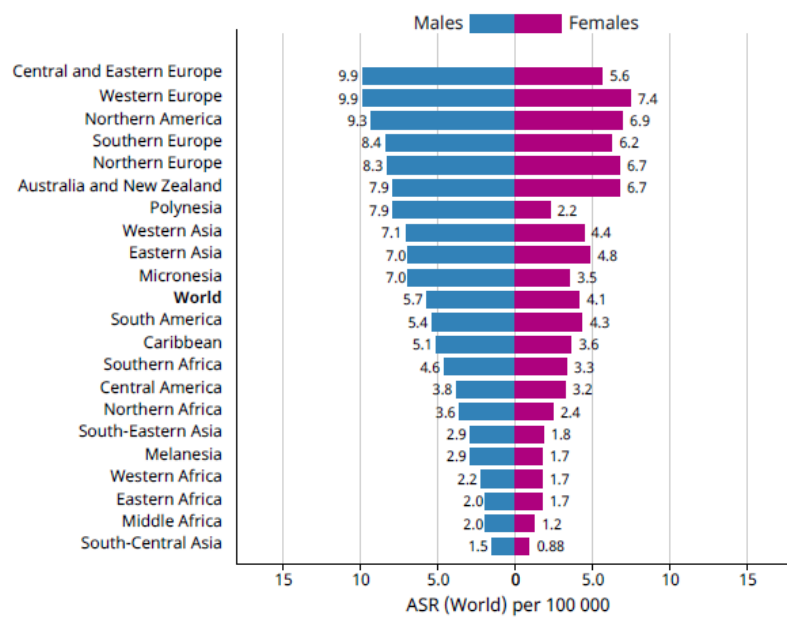


Figura 5 – Taxas de incidência padronizadas por idade (ASR) estimadas para o cancro do pâncreas em 2020, em diferentes zonas do mundo, por sexo. [Fonte: (7)]

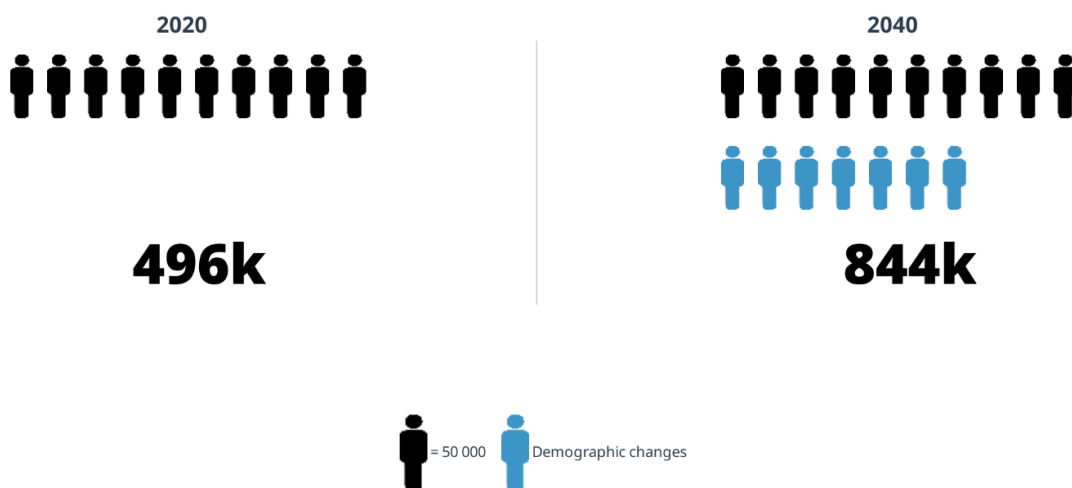


Figura 6 – Número estimado de novos casos (incidência) de 2020 a 2040, de cancro do pâncreas, para ambos os sexos e todas as idades, a nível global. [Adaptado de (12)]

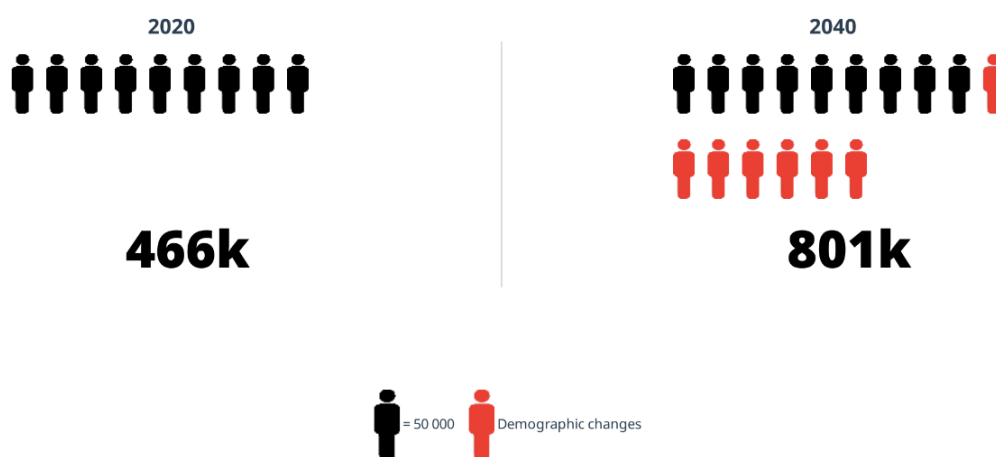


Figura 7 – Número estimado de mortes de 2020 a 2040, por cancro do pâncreas, para ambos os sexos e todas as idades, a nível global. [Adaptado de (13)]

3. Fatores de risco

Como já mencionado, a taxa de sobrevivência desta doença é relativamente baixa e, por esse motivo, os fatores de risco associados ao seu desenvolvimento têm vindo a ser investigados e estudados (4). Os fatores dividem-se em fatores de risco não modificáveis e fatores de risco modificáveis (6,9,15).

3.1 Fatores de risco não modificáveis

Idade

O cancro do pâncreas é uma doença típica de idosos, pois é raro os doentes serem diagnosticados antes dos 30 anos e, aproximadamente, 90% dos doentes diagnosticados têm mais de 55 anos, dos quais a maioria se encontra entre os 70 e os 80 anos. Ainda assim, a idade em que a incidência atinge o pico varia entre os países (4,15).

Sexo

A incidência de cancro do pâncreas a nível global é maior em homens do que em mulheres e essa discrepância parece ser ainda mais acentuada nos países desenvolvidos (Figura 5) (6).

Na tentativa de encontrar explicação para essa disparidade fizeram-se estudos que tentaram verificar se a exposição a hormonas femininas, como o estrogénio, poderia servir de proteção ao desenvolvimento do cancro do pâncreas, uma vez que o estrogénio mostrou ter influência numa série de cancros, como cólon, ovário, próstata e mama, seja pela ação direta do estrogénio, seja por moléculas peptídicas que alteram a função do seu recetor (16). Ademais, estudos laboratoriais confirmaram a presença de proteínas de ligação de estrogénio, recetores de estrogénio e recetores de androgénio no tecido pancreático. Posto isto, foi investigada a relação entre 3 hipóteses hormonais e a diminuição do risco de cancro do pâncreas. Estas hipóteses foram o aumento da exposição ao estrogénio associado à gravidez, ao ciclo menstrual, na menarca precoce ou menopausa tardia, e à Contraceção Oral (CO) ou Terapêutica Hormonal de Substituição (THS) (16). De forma complementar, critérios como número de filhos, idade do primeiro parto, amamentação, número total de anos com menstruação, ou cirurgias para retirar órgãos reprodutores femininos, foram examinados. Todavia após 10 estudos de caso-controle e 5 de coorte, concluiu-se que não houve suporte para sustentar nenhuma das hipóteses e, como tal, considerou-se que os fatores reprodutivos não estão associados ao desenvolvimento do cancro do pâncreas (16). Por isso, deduziu-se que as diferentes exposições a fatores ambientais e genéticos seriam a explicação para a predominância masculina do cancro do pâncreas (4).

No entanto, possíveis ligações entre fatores hormonais femininos e o risco de cancro do pâncreas continuam a ser investigadas. Deste modo, novos estudos foram realizados e os resultados que apresentaram evidências mais fortes contra o desenvolvimento de cancro do pâncreas relacionaram-se com o uso da THS e o aparecimento precoce da primeira menstruação. Mesmo assim, mais estudos são necessários (17).

Etnia

A incidência tende a ser mais baixa em populações da Índia, África, Sudeste Asiático e Sul da Ásia Central (Figura 4) (5, 7). Contudo, o subdiagnóstico nestas regiões devido a um menor acesso a cuidados de saúde é algo que pode influenciar estes valores (5), visto que estudos nos EUA determinaram uma incidência maior em afro-americanos do que noutros grupos raciais (18). Entretanto, pressupõe-se que as taxas de incidência mais altas nesse grupo se devam à exposição a outros fatores de risco para o cancro do pâncreas como tabagismo, consumo de álcool, Índice de Massa Corporal (IMC) elevado e Diabetes Mellitus (DM), ainda

que com distinção em homens e mulheres (19), mas também a diferenças genéticas observadas entre etnias (19,20).

Grupo sanguíneo

O tipo sanguíneo é uma característica hereditária que foi estudada como fator de risco associado ao cancro do pâncreas. Fizeram-se diversos estudos e descobriu-se uma propensão ligeiramente superior para o desenvolvimento do cancro do pâncreas nos participantes com grupos sanguíneos A, AB ou B, em relação àqueles com grupo sanguíneo O (4, 21).

As justificações para estes resultados passam por alterações na especificidade da glicosiltransferase e alterações no estado inflamatório do hospedeiro devido aos antígenos dos diferentes grupos sanguíneos (4).

Os antígenos expressos na superfície das hemácias e outros tecidos, como células do trato gastrointestinal, são glicoproteínas e definem os tipos sanguíneos. Estas glicoproteínas estão ligadas a uma estrutura proteica, o antígeno H (Figura 8), por glicosiltransferases, codificadas pelo gene ABO no cromossoma 9q34. O gene ABO possui 3 alelos A, B e O que codificam 3 glicosiltransferases com diferentes especificidades de substrato. Assim sendo, as glicosiltransferases A e B ligam, respetivamente, N-acetilgalactosamina e D-galactose ao antígeno H. Em contrapartida, o alelo O codifica uma glicosiltransferase não funcional e, portanto, o antígeno H permanece inalterado. Estudos demonstraram deleção e nova expressão de antígenos A, B e H na superfície das células pancreáticas cancerígenas, quando comparadas com células ductais normais, o que sugere que alterações na especificidade da glicosiltransferase podem ocorrer durante a carcinogénese pancreática. Além disso, mudanças nos glicoconjugados podem levar a modificações na adesão intercelular, na sinalização de membrana e na imunovigilância e, conseqüentemente, ter implicações no desenvolvimento e disseminação do tumor. Por sua vez, a alteração do estado inflamatório do hospedeiro, por antígenos do grupo sanguíneo, pode explicar uma associação entre o tipo sanguíneo e o risco de cancro do pâncreas, dado que evidências demonstraram uma ligação entre estados inflamatórios crónicos e cancros, incluindo PDAC (21).

Mais recentemente o tipo sanguíneo voltou a ser investigado, mas neste caso fizeram um estudo para aferir o seu impacto no cancro do pâncreas ressecado e a sua relevância na quimioterapia adjuvante. Este estudo consistiu numa análise retrospectiva da Sobrevida Global (OS) de pacientes sujeitos a pancreatectomia, por causa do cancro do pâncreas, em função do seu tipo de sangue e do regime de quimioterapia adjuvante a que foram submetidos, entre S-I, gencitabina ou nenhum. A conclusão a que chegaram foi que pacientes com sangue do tipo O, tratados com S-I, apresentaram melhor OS, em comparação com os outros tipos

sanguíneos. Em contrapartida, nos pacientes tratados com gencitabina, ou que não realizaram quimioterapia adjuvante, o mesmo não se confirmou (22).

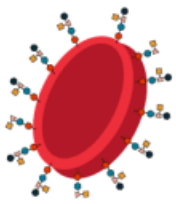
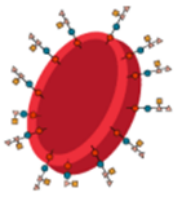
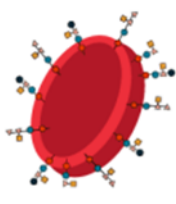

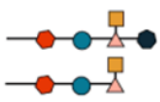
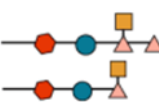


Tipo sanguíneo	Tipo A	Tipo B	Tipo AB	Tipo O
Hemácia				
Antígeno	Antígenos A e H 	Antígenos B e H 	Antígenos A, B e H 	Antígeno H 

Figura 8 – Antígenos que nomeiam os diferentes tipos sanguíneos.

Microbiota

A complexa comunidade ecológica de microrganismos é conhecida como microbiota. A microbiota humana começa a desenvolver-se no nascimento e continua ao longo da vida, segundo moduladores extrínsecos e intrínsecos do hospedeiro (23). Moduladores extrínsecos incluem, por exemplo, dieta, exercício físico, fatores ambientais, medicamentos e cirurgia gástrica. Moduladores intrínsecos traduzem-se por idade, sexo, genética, hormonas e ácidos biliares, conferindo uma variabilidade personalizada aos hospedeiros. Dos moduladores mencionados, o genótipo do hospedeiro e a dieta parecem ser os mais importantes (23). O termo microbioma refere-se à informação genética codificada pela microbiota (23,24).

O estudo da microbiota na carcinogénese pancreática requer atenção, uma vez que têm surgido uma série de evidências que a relacionam com a suscetibilidade e a progressão do PDAC e com a possibilidade de influenciar a eficácia à terapêutica, sem contudo os mecanismos envolvidos terem sido decifrados (23). Deste modo, torna-se importante referir que foram detetadas alterações na microbiota de doentes com PDAC, em vários locais do corpo, incluindo tecidos orais, gastrointestinais e pancreáticos (23).

No seguimento desta investigação fizeram-se estudos que determinaram que desequilíbrios na microbiota oral podem provocar periodontite, inflamação crónica da gengiva e tecidos circundantes, que leva, conseqüentemente, à perda de dentes. Os estudos mostraram ainda que estes fatores desempenham um papel fundamental na carcinogénese pancreática (23). Segundo a opinião dos investigadores o desequilíbrio da microbiota oral

precede o desenvolvimento do PDAC, já que se verificou a disseminação de microrganismos orais para o pâncreas (23). De acordo com a literatura atual, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium*, *Neisseria elongata* e *Streptococcus mitis* são os agentes patogénicos orais mais envolvidos na carcinogénese do PDAC (23). Relativamente à microbiota intestinal realizaram-se vários estudos e as evidências atuais sugerem também uma possível ligação entre a disbiose intestinal e o cancro do pâncreas (4). A microbiota intestinal é a maior e mais rica comunidade de microrganismos do corpo humano, protegendo os corpos de infeções, auxiliando na digestão e regulando a secreção de hormonas intestinais e o sistema imunitário (23,24). Houve uma associação entre cancro do pâncreas e níveis mais baixos de *Neisseria elongate*, *Streptococcus mitis* e níveis mais altos de *Porphyromonas gingivalis* e *Granulicatella adiacens* (4). Em relação à microbiota pancreática, durante muito tempo se assumiu que os microrganismos não sobreviviam no suco pancreático, devido ao seu pH alcalino e à presença de numerosas enzimas digestivas, mas verificou-se um aumento de bactérias 1000 vezes superior em doentes com PDAC, quando comparado com o tecido pancreático normal (24).

Porém, a forma como a microbiota coloniza o pâncreas permanece incerta (24). Assim sendo, mais estudos são necessários para explorar possibilidades terapêuticas (25) e perceber como a microbiota pode servir de biomarcador para identificar indivíduos com cancro do pâncreas (24).

História familiar e suscetibilidade genética

Aos vários fatores de risco já identificados, inclui-se a história familiar de cancro do pâncreas (26). O cancro do pâncreas é considerado um cancro hereditário se dois ou mais parentes de primeiro grau já tiverem sido diagnosticados com a doença (4). Não obstante, uma meta-análise de vários estudos relatou ainda que indivíduos com história familiar de cancro do pâncreas, mesmo que apresentando apenas um parente de primeiro grau diagnosticado com o cancro, aumenta em 80% o risco de desenvolver adenocarcinoma do pâncreas, em comparação com indivíduos sem relatos na família (4).

Isso aponta para uma forte suscetibilidade genética ao cancro pancreático, sendo que o risco aumenta exponencialmente com o número de parentes de primeiro grau afetados com cancro (4).

O cancro do pâncreas é uma doença genética multifatorial e está estreitamente relacionado com outras síndromes tumorais hereditárias (26). Deste modo, é fundamental estudar as principais mutações dos genes hereditários que se relacionam com o cancro do pâncreas (Tabela I).

Tabela I – Síndromes familiares específicas que estão associadas ao risco aumentado de cancro pancreático e respetivos genes. [Adaptada de (4,5,6,26)]

Gene	Síndrome
BRCA2 BRCA1	Síndrome de cancro da mama e do ovário hereditário (HBOC)
PALB2	Cancro do pâncreas hereditário
STK11/LKB1	Síndrome de Peutz-Jeghers (PJS)
PRSSI e SPINK1	Pancreatite hereditária (HP)
CDKN2A/PI6INK4A	Síndrome de melanoma múltiplo atípico familiar (FAMMM)
<i>Mismatch repair</i> (MMR) genes: MSH2, MSH6, MLH1, PMS2, EPCAM	Cancro colorretal hereditário não poliposo (HNPCC) ou Síndrome de Lynch
SMAD4 e BMPR1A	Síndrome de Polipose Juvenil
APC	Polipose Adenomatosa Familiar (FAP)
ATM	Cancro do pâncreas hereditário (variante monoalélica); Ataxia-telangiectasia (variante bialélica)
TP53	Síndrome de Li-Fraumeni

Diabetes

A diabetes é um fator de risco bem estabelecido para o cancro do pâncreas. Realizaram-se diversos estudos meta-análise e estes demonstraram que o risco de desenvolver cancro do pâncreas era superior em doentes com diabetes, quer tipo 1, quer tipo 2, quando comparados com pessoas sem essa condição (4).

Para além da DM ser um fator de risco para o cancro do pâncreas, também o cancro do pâncreas pode levar ao aparecimento da DM, o que levou ao interesse em descobrir de que forma ambos se relacionam (4,5,6,27), incitando a investigação da Hemoglobina Glicada (HbA1c) e do peptídeo C (27), como potenciais biomarcadores na deteção precoce do cancro do pâncreas (4). Desta forma, realizaram-se estudos que suportaram a associação entre o aumento dos níveis de HbA1c e o risco de cancro do pâncreas. Em contrapartida, para os níveis elevados de peptídeo C, o mesmo não se verificou. Desta forma, os resultados não fornecem dados coerentes, que demostrem como o cancro do pâncreas e a DM se relacionam, sendo necessário uma maior pesquisa neste sentido (27).

3.2 Fatores de risco modificáveis

Tabaco

O tabagismo é considerado o fator de risco modificável mais forte do cancro do pâncreas (4). Vários estudos foram realizados e descobriu-se que há um risco aumentado de se desenvolver cancro do pâncreas em 74% para fumadores atuais, quando comparados com

peessoas que nunca fumaram (28). Além disso, os estudos constataram que após a cessação tabágica o risco permanece durante pelo menos 10 anos (28). Mais ainda, verificaram que o risco aumenta, tanto com o número de anos que se fuma, como com o número de cigarros fumados (4). Para culminar, mencionam que a principal fonte de exposição do pâncreas aos carcinogéneos do tabaco deve ser a corrente sanguínea, como acontece com outros cancros, mas há a possibilidade de alguns agentes cancerígenos atingirem o pâncreas por exposição à bile, pois explicaria o excesso de tumores que surgem na cabeça do pâncreas (28).

Ainda em relação ao tabaco, outros estudos demonstraram uma ligação entre o tabagismo e a diminuição dos níveis de estrogénio (17). Esta informação alerta para o facto de as mulheres poderem ser mais suscetíveis aos efeitos nocivos do tabaco do que os homens, especulativamente, por causa do tabaco inibir os potenciais efeitos protetores do estrogénio (17).

Relativamente aos cigarros eletrónicos novos estudos são necessários, para se tirarem conclusões (4).

Álcool

Diversos estudos investigaram o impacto do consumo de álcool no desenvolvimento do cancro do pâncreas. Uma meta-análise encontrou um risco aumentado, aquando de um consumo de bebidas alcoólicas superior a 30g por dia. Uma outra meta-análise mais recente refere que o consumo baixo e moderado de álcool não está associado ao risco de cancro do pâncreas, no entanto, o consumo elevado leva a um aumento de 15%. Este risco aumentado foi mais forte em consumidores do sexo masculino e de bebidas espirituosas (4).

Por outro lado, o consumo excessivo de bebidas alcoólicas é a principal causa de pancreatite crónica, que é um fator de risco conhecido para o cancro do pâncreas, o que torna, indiretamente, o consumo de álcool um fator de risco para o cancro do pâncreas (4,29).

Pancreatite crónica

A pancreatite crónica é uma condição inflamatória progressiva do pâncreas (4), que provoca lesões estruturais irreversíveis tanto endócrinas, como exócrinas, e consecutiva perda de funções, embora a perda da função endócrina apareça mais tarde (30). As alterações morfológicas da pancreatite crónica incluem edema, inflamação, necrose e fibrose dos tecidos pancreáticos (30). Estudos realizados encontraram ligação entre a pancreatite crónica e o cancro do pâncreas, mostrando que dos doentes com pancreatite crónica, aproximadamente 5% desenvolverão cancro do pâncreas ao longo de 20 anos (31). Os resultados acentuam o

risco em pacientes com pancreatite crónica hereditária, ou quando há um intervalo prolongado entre o seu início e o diagnóstico (31).

Esta informação torna os doentes com pancreatite crónica num potencial grupo alvo para rastreamento de cancro do pâncreas, se se conseguir encontrar um teste eficaz (4), uma vez que precisam de ser desenvolvidos testes de triagem mais confiáveis, para determinação do subgrupo de pacientes com pancreatite crónica, que apresente risco alto de desenvolver cancro do pâncreas (31).

Obesidade

Vários estudos avaliaram a associação entre um IMC elevado e o cancro do pâncreas e relataram um risco aumentado de cancro do pâncreas em doentes obesos, sem diferença nos resultados entre homens e mulheres (4).

Deste modo, a obesidade converte-se num importante fator para o aumento da incidência de cancro do pâncreas nos países desenvolvidos (4).

Dieta

No que se refere aos impactos da dieta e nutrição no risco de cancro do pâncreas, há evidências sugestivas relativamente ao consumo de carnes vermelhas, bem como ao consumo de alimentos e bebidas com frutose e alimentos com ácidos gordos saturados, contudo estas são evidências sugestivas limitadas (4).

Infeções por *Helicobacter pylori*, Vírus da Hepatite B (HBV), Vírus da Hepatite C (HCV) e outras

A relação entre infeções e o cancro do pâncreas também têm sido investigadas. O maior risco foi observado em pacientes com infeções por *Helicobacter pylori* (4), HBV e HCV (23).

A maior parte dos estudos, até ao momento, confirmam que a infeção por *H. pylori* está relacionada com o aumento do risco de PDCA, porém alguns estudos não encontram nenhuma relação e, outros ainda concluem o oposto (23), o que torna necessário mais estudos para fortalecer dados (4).

Em relação a HBV e HCV, estes são vírus que levam à hepatite e ao carcinoma hepatocelular (CHC) (23). Apesar disso, os HBV e HCV não se restringem apenas ao fígado, já que estes vírus conseguem ser detetados em tecidos extra-hepáticos, incluindo o pâncreas, podendo levar à carcinogénese ou ao desenvolvimento de malignidades extra-hepáticas, incluindo o PDAC (23). Mesmo assim, estes dados continuam limitados e mais dados clínicos são necessários para avaliar esta relação.

Além disso, o microbioma não é apenas bactérias e vírus, mas também fungos, e estudos mostraram que pacientes, nomeadamente, com candidíase apresentam um risco aumentado para o cancro do pâncreas, quando comparados com indivíduos sem a infeção (24).

4. Fisiopatologia

Todos os tumores epiteliais pancreáticos são classificados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e divididos segundo algumas características macroscópicas, como sólidos, císticos ou intraductais, e microscópicas, como ductais, acinares ou endócrinos (6).

Adicionalmente, são agrupados sobretudo em dois tipos: o menos comum, que aparece menos de 5% e ocorre nas células endócrinas do pâncreas, denomina-se por tumor neuroendócrino pancreático (PanNET) (32) e o mais comum, com cerca de 90% dos casos e que surge nas células exócrinas, trata-se do adenocarcinoma pancreático e suas variantes (4).

No que diz respeito aos tumores neuroendócrinos do pâncreas, estes consideram-se neoplasias raras e são nomeados de acordo com a hormona dominante que segregam, estando normalmente associados à síndrome clínica produzida por essa hormona (32). Estes tumores endócrinos estão divididos em insulinomas, gastrinomas, glucagonomas, somatostatínomas, PPomas, VIPomas e são classificados como funcionais (32, 33). Por sua vez, quando um Tumor Endócrino do Pâncreas (TEP) está associado a uma massa em expansão (34) e não a uma síndrome clínica de hipersecreção hormonal, é designado como não funcional (32). Os seus sinais e sintomas estão normalmente associados à hipersecreção hormonal, no caso dos tumores funcionais, e às metástases ou à dimensão dos tumores, no caso dos não funcionais (32, 35). Os TEPs podem ocorrer de forma esporádica ou associados a uma síndrome genética, ou seja, a uma neoplasia endócrina hereditária (34). Os TEPs são diferentes dos tumores exócrinos e, por isso, a sua distinção deve ser feita. Além disso, geralmente, têm um melhor prognóstico, mesmo em caso de doença metastática (32,36), apesar do prognóstico de pacientes diagnosticados com TEPs ser difícil de prever (37).

O PDAC que surge nas células exócrinas é o subtipo mais frequente de cancro do pâncreas e, por esse motivo, corresponde genericamente ao termo “cancro do pâncreas” (4,6). Aproximadamente 60 a 70% dos adenocarcinomas pancreáticos surgem na cabeça do pâncreas e os restantes repartem-se pela secção central e cauda, apesar de, no momento do diagnóstico a maior parte já se ter espalhado, inclusive para além do pâncreas (4). Um adenocarcinoma muito menos comum é o adenocarcinoma acinar, que surge nos ácinos (33).

Várias características histológicas podem auxiliar no diagnóstico do PDAC, entre elas, arranjo aleatório das glândulas, pleomorfismo nuclear, lúmen glandular incompleto, necrose

luminal, glândulas neoplásicas imediatamente adjacentes aos vasos musculares, invasão perineural e invasão linfovascular (5).

As variantes morfológicas reconhecidas na classificação de tumores pancreáticos da OMS, têm características histológicas e prognósticos diferentes e estão apresentadas na Tabela 2 (4).

Tabela 2 – Resumo das diferentes variantes do adenocarcinoma pancreático. [Adaptada de (4)]

Variante Morfológica	Características
Carcinoma adenoescamoso	Componentes significativos de diferenciação ductal/glandular e escamosa (pelo menos 30%). Pior prognóstico do que o PDAC.
Carcinoma colóide/mucinoso	Produção de grandes quantidades de mucina estromal extracelular. A maioria surge em associação com neoplasias mucinosas papilares intraductais; Prognóstico mais favorável do que o PDAC.
Carcinoma indiferenciado/anaplásico	Mínima ou nenhuma diferenciação. Células altamente atípicas que podem aparecer em forma de fuso ou sarcomatóides, muitas vezes misturadas com células gigantes semelhantes a osteoclastos. Uma das formas mais agressivas de cancro do pâncreas com baixas taxas de sobrevivência.
Carcinoma de células em anel de sinete	Células invasoras isoladas com mucina intracitoplasmática que podem deslocar o núcleo. Tumores semelhantes em todo o trato gastrointestinal. Forma muito rara com prognóstico semelhante ao PDAC.
Carcinoma medular	Arranjo sincicial de células epiteliais pleomórficas com infiltrado linfóide intratumoral associado. Prognóstico ligeiramente melhor do que no PDAC.
Carcinoma hepatoide	Semelhança morfológica com o carcinoma hepatocelular. Pode produzir bile. Tumor muito raro. Prognóstico semelhante ao do PDAC

5. Compreensão molecular da patogênese do adenocarcinoma pancreático

O PDAC desenvolve-se após uma série de mutações, em etapas, da mucosa. Estas formam lesões precursoras específicas (4). As três lesões precursoras mais bem definidas são a neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN), as neoplasias mucinosas papilares intraductais (IPMN) e as neoplasias císticas mucinosas (MCN). Cada uma tem características clínicas, moleculares e patológicas únicas (4).

Na maioria dos casos, o PDAC surge na sequência da lesão precursora conhecida como PanIN. A PanIN é uma lesão microscópica tipicamente não invasiva e não mucinosa (37), que corresponde a proliferações epiteliais microscópicas não invasivas dentro dos ductos pancreáticos pequenos, normalmente menores que 0,5 cm (4), e se torna mais displásica com a acumulação contínua de alterações genéticas (38).

Essas lesões começaram a ser categorizadas de 1 a 3, no entanto, mais recentemente, houve uma simplificação da classificação, passando os níveis 1a/1b e 2 para PanIN de baixo grau e o nível 3 para PanIN de alto grau (4,5).

Ainda usando a classificação original, um modelo de microssimulação estimou que há probabilidade de uma PanIN nível 1 progredir ao longo da vida para adenocarcinoma pancreático detetável. Essa probabilidade é de 1,5% para homens e 1,3% para mulheres. Além disso, também se estimou que levará 11,3 anos para homens e 12,3 anos para mulheres a progressão da PanIN nível 3 para adenocarcinoma pancreático (4). Este aspeto é importante como intervalo possível de triagem antes do desenvolvimento do tumor invasivo (4).

O PDAC é uma doença heterogénea, em que podem surgir alterações recorrentes em quatro genes promotores da carcinogénese e da progressão tumoral: *Kirsten Rat Sarcoma* (KRAS), *Tumor protein P53* (TP53), *Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A* (CDKN2A) e *Smad family member 4* (SMAD4) (38,39).

A mutação do oncogene KRAS é a mais comum e verifica-se desde o início da carcinogénese, em lesões de baixo grau (39). As mutações nos outros genes aparecem mais tarde e encontram-se nas lesões de grau superior (4).

Para além disso, anomalias nas vias de sinalização Hedgehog (Hh) também foram descritas como críticas no avanço do tumor pancreático em modelos pré-clínicos (40). Amostras clínicas de estudos revelaram que a ativação da via de sinalização de Hh está associada a um mau prognóstico em doentes com PDAC, por aumentar a motilidade e invasão das células pancreáticas cancerígenas. Essa via demonstrou ainda sustentar as células-tronco do cancro pancreático (pCSCs), que são altamente tumorigénicas. As pCSCs apresentam resistência aos medicamentos quimioterápicos e estão relacionadas com a progressão da doença metastática, deste modo tem havido um aumento do interesse no desenvolvimento de estratégias terapêuticas capazes de regular a via de sinalização Hh e eliminar as pCSCs e o estroma circundante (40). Contudo, é necessário realizar-se mais estudos nesse sentido.

A partir do Sequenciamento de Próxima Geração (NGS), o aumento da informação sobre as alterações genéticas ocorridas no PDAC, leva à possibilidade da identificação de alvos terapêuticos específicos (41). No entanto, apesar do aumento do conhecimento das alterações genéticas em doentes com cancro do pâncreas, descobriu-se que além de alteração nos quatro

genes frequentemente referidos, centenas de outros genes apresentam alterações. Por esse motivo, constituiu-se a dificuldade de distinguir genes condutores que contribuem para a tumorigênese, de genes passageiros que acumulam mutações aleatórias durante a divisão celular (5).

As IPMN e as MCN também são bem reconhecidas como lesões precursoras do cancro do pâncreas e surgem de cistos macroscópicos. As IPMN são cistos mucinosos que envolvem o sistema de ductos pancreáticos e têm mais de 1 cm de tamanho (5). A excreção de mucina da ampola de Vater é indicativa desta lesão e se a lesão ocorrer no ducto principal está associada a um maior risco de progressão para cancro (37). Por sua vez, ao contrário do que acontece com as IPMN, as MCN não envolvem o sistema de ductos pancreáticos (5). O epitélio mucinoso nas MCN é acompanhado por um estroma subjacente do tipo ovariano de células fusiformes (37), que constitui um requisito no seu diagnóstico e é uma característica que as distingue das IPMN. As MCN ocorrem consideravelmente mais em mulheres e também são mais frequentes no corpo e cauda do pâncreas. Além disso, são muito menos comuns que as IPMN (5). Tanto as IPMN, como as MCN são categorizadas em displasia de baixo, intermédio e alto grau, com base no grau de displasia do seu revestimento epitelial e cerca de um terço destas neoplasias têm um carcinoma invasivo associado no momento da ressecção (5).

Outra área de estudo é a função dos Recetores Androgénicos (RA) na patogénese da doença, uma vez que a maioria dos tumores pancreáticos expressam RA. Alguns estudos *in vitro* em murganhos mostraram inclusive redução de proliferação celular e diminuição do tumor com o bloqueio dos RA. Contudo, há discordância entre os estudos sobre a expressão de RA no adenocarcinoma pancreático e seu possível papel na patogénese (4).

Mais ainda, verificou-se que o PDAC possui um Microambiente Tumoral (TME) único. O microambiente tumoral corresponde à interação entre as células tumorais e os seus tecidos circundantes, formando um ambiente benéfico para as células cancerígenas (42). O TME é composto, normalmente, por matriz extracelular, células estromais, células tumorais, células endoteliais, células imunes, citocinas e moléculas imunes reguladoras (42).

O TME induzido pela interação entre células cancerígenas pancreáticas, células epiteliais e células estromais é fundamental para a progressão do cancro do pâncreas e leva à resistência à quimioterapia (42). O cancro do pâncreas apresenta um microambiente imunossupressor, que inibe as células T CD8⁺ e o fazem escapar do sistema imune antitumoral do hospedeiro, levando à progressão tumoral. As células que favorecem essa progressão do cancro do pâncreas são sobretudo as células T reguladoras (Tregs), Macrófagos Associados a Tumores (TAM), Células Supressoras Derivadas de Mieloides (MDSCs) e Células Estreladas

Pancreáticas (PSC). Para além disso, estudos têm demonstrado que os fibroblastos relacionados ao TME do cancro do pâncreas estão envolvidos na proliferação, metastização e resistência a quimioterapia e imunoterapia (42).

6. Diagnóstico

Como acontece com outros tipos de tumores, os adenocarcinomas pancreáticos são classificados através de um sistema de estadiamento Tumor, Nódulo e Metástase (TNM) (5), da American Joint Committee on Cancer (AJCC), que tem sido extensamente aplicado em todo o mundo, como método de avaliação tumoral (43), apresentado na Tabela 3. Essa avaliação é um pré-requisito para a previsão do prognóstico e para atribuição do tratamento (43).

Tabela 3 – Sistema de estadiamento TNM do cancro do pâncreas. [Adaptado de (43)]

Tumor primário (T)	
T1	Tumor com diâmetro ≤ 2 cm
T2	Tumor com diâmetro > 2 cm e ≤ 4 cm
T3	Tumor com diâmetro > 4 cm
T4	Tumor envolve o plexo celíaco, artéria hepática comum, ou artéria mesentérica superior
Gânglios linfáticos regionais (N)	
N0	Ausência de metástases em gânglios linfáticos regionais
N1	Metástases em 1 a 3 gânglios linfáticos regionais
N2	Metástases em ≥ 4 gânglios linfáticos regionais
Metástases à distância (M)	
M0	Sem metástases à distância
M1	Metástases à distância presentes
Estádio	
IA	T1, N0, M0
IB	T2, N0, M0
IIA	T3, N0, M0
IIB	T3-T1, N1, M0
III	Qualquer T, qualquer N, M0
IV	Qualquer T, qualquer N, M1

Apesar dos fatores de risco supramencionados, o fator que mais influencia o prognóstico é o estadiamento do tumor no momento do diagnóstico.

Visto que em fases iniciais da doença há ausência de sinais e sintomas, que apenas aparecem de forma inespecífica com a sua progressão, como fadiga, perda de peso, anorexia, acolia fecal, icterícia, colúria, entre outros, aquando do seu diagnóstico o cancro do pâncreas já se encontra numa fase avançada, muitas vezes não elegível para tratamento cirúrgico (14).

Portanto, conclui-se que devido ao cancro do pâncreas ser clinicamente silencioso em fases iniciais e devido à falta de métodos de diagnóstico com sensibilidade para a sua deteção precoce, a maioria dos PDAC são diagnosticados tardiamente (14).

Quando há suspeita de cancro do pâncreas, primeiramente é realizada uma anamnese, que compreende um conjunto de perguntas do profissional de saúde ao doente, com o intuito de conhecer todo o seu histórico médico e familiar. Em seguida, vários testes que serão descritos podem ser usados, passando por exames físicos para a procura de sinais e sintomas, testes de imagens, exames de sangue e, por fim, o diagnóstico deve ser confirmado a partir de uma amostra de tecido do tumor colhida durante uma biópsia (33).

Para rastrear e realizar o diagnóstico de cancro do pâncreas, métodos atuais que são baseados em imagens abrangem Tomografias Computadorizadas (TC), Tomografias por Emissão de Positrões (PET), Ressonâncias Magnéticas (RM), Colangiopancreatografias Retrógradas Endoscópicas (CPRE), Colangiopancreatografias por Ressonância Magnética (CPRM), Colangiografias Trans-hepáticas Percutâneas (CPT), Ultrassonografias Transabdominais e Ultrassonografias Endoscópicas (EUS) (4, 33, 37).

Os exames que detetam biomarcadores tumorais no sangue dos doentes estão também a ser realizados, uma vez que uma abordagem mais direcionada para os fatores de risco modificáveis e não modificáveis pode melhorar os resultados do rastreamento e do diagnóstico (37).

Por último, o diagnóstico, para a maioria dos cancros, é conferido a partir da realização de uma biópsia, que consiste na coleta de uma pequena amostra de tecido da área suspeita, para posterior análise em laboratório. O que acontece para o cancro do pâncreas é que as biópsias são consideradas de difícil realização devido à localização do pâncreas e por inicialmente os tumores pancreáticos se encontrarem dispersos e apresentarem pequenas dimensões, quando comparados com outros tumores. A amostra de tecido pode ser colhida de diferentes maneiras, Aspiração Por Agulha Fina (PAAF) ou biópsia por agulha grossa (33).

Além disso, atualmente, é recomendada a realização de testes germinativos a todas as pessoas com diagnóstico de cancro do pâncreas, isto é, testar uma amostra de sangue ou saliva para procurar mutações no Ácido Desoxirribonucleico (ADN) que possam indicar uma predisposição genética ao cancro, uma vez que poderá ajudar a orientar as decisões de tratamento, caso a pessoa seja portadora de mutações genéticas específicas, e ainda, levar à sinalização dos seus familiares (33).

7. Biomarcadores para deteção precoce

No que diz respeito a exames de biomarcadores tumorais no sangue dos doentes com cancro do pâncreas, a deteção do Antígeno Sérico 19-9 (CA 19-9) é o mais bem estabelecido (44). O CA 19-9 é o único marcador tumoral para o cancro do pâncreas aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) (4). Contudo, devido à importância de uma deteção precoce desta doença, realizaram-se estudos com pacientes assintomáticos para avaliar a sensibilidade e especificidade deste marcador, a fim de determinar a utilidade clínica do CA 19-9 como método de triagem para o cancro do pâncreas (45). O que se verificou foi que o rastreamento do cancro do pâncreas usando os níveis de CA 19-9 em indivíduos assintomáticos é ineficaz (45). Para além disso, outros estudos concluíram que o valor elevado de CA 19-9 também pode surgir por associação a outras doenças, como cirrose hepática, colangite, ou outros cancros gastrointestinais (44).

Deste modo, a deteção do CA 19-9 no sangue dos doentes tem sido usada como auxílio ao diagnóstico de cancro do pâncreas, principalmente quando o tumor já se encontra num estado avançado, uma vez que nessa situação o sangue normalmente apresenta níveis mais elevados dessa proteína. Ademais, o exame também é usado para monitorizar a resposta ao tratamento e verificar se este está ou não a ser efetivo (4, 46).

Posto isto, aparece a necessidade de encontrar outras formas de melhorar a sua utilidade. A conjugação do CA 19-9 com o Antígeno Carcinoembrionário (CEA) foi apresentada para diminuir a sensibilidade, mas aumentar a especificidade, em comparação com o CA19-9 sozinho, no diagnóstico de cancro do pâncreas (5). Além deste, um outro estudo mostrou que o conjunto de biomarcadores de proteínas séricas composto por CA 125, CA 19-9 e laminina γ C (LAMC2) pode melhorar significativamente a determinação de cancro do pâncreas, em comparação com o CA19-9 sozinho, sob várias condições (5).

Mais ainda, como referido anteriormente, o PDAC está associado a uma alta taxa de mutações genéticas, o que tem levado a contínuas investigações para verificar se a presença de ADN livre nas células, ou de células tumorais na circulação sistémica podem ser usadas como teste de triagem ou diagnóstico (4). Até ao momento, a conclusão a que se chegou foi que, apesar das altas taxas de mutação do KRAS no tecido tumoral pancreático, as concentrações quer de células tumorais circundantes, quer de ADN livre nas células, não apresentavam o nível de sensibilidade ou especificidade preciso para permitir o seu uso como teste (4). Por outro lado, mutações no ADN do suco pancreático também foram estudadas e descobriu-se que a deteção de mutações TP53 são um indicador da presença de PanIN-3, IPMN de grau intermédio e alto e de adenocarcinomas ductais pancreáticos invasivos (47).

Uma outra investigação para a deteção precoce do cancro do pâncreas tem-se debruçado na pesquisa de biomarcadores não invasivos, nomeadamente, no aumento da concentração de Compostos Orgânicos Voláteis (COV) no ar exalado. Num estudo recente foram encontrados níveis de COV elevados em pacientes com cancro do pâncreas. O estudo demonstrou ter sensibilidade e especificidade altas, tornando-se uma via de potencial no desenvolvimento de um biomarcador não invasivo para o cancro do pâncreas (4).

Entretanto, a procura por biomarcadores que possam diagnosticar o cancro do pâncreas mantém-se, uma vez que biomarcadores validados e específicos para esta doença estão em falta e descobri-los se mantém um grande desafio (4).

8. Tratamento

No momento atual, o tratamento para o cancro do pâncreas depende de fatores, como o tipo de cancro e o seu estadiamento. Normalmente é composto por cirurgia, quimioterapia, radioterapia, imunoterapia e terapia direcionada (33). Além disso, os cuidados prestados a estes doentes contêm uma parte muito importante, que consiste no tratamento dos efeitos secundários (33).

8.1 Cirurgia

A resseção cirúrgica é o único meio de tratamento com potencial para curar o cancro do pâncreas, no presente (48, 49). No entanto, apenas uma pequena percentagem dos doentes diagnosticados com cancro do pâncreas é elegível para a resseção cirúrgica (39) e mesmo no caso de resseção cirúrgica a taxa de recorrência local permanece elevada e a taxa de desenvolvimento de metástases é considerável (49).

A cirurgia realizada é comumente combinada com terapia sistémica ou radioterapia. Quando a administração é feita após a cirurgia denomina-se terapia adjuvante, por outro lado, se for usada antes da cirurgia com o intuito de diminuir o tumor é chamada de terapia neoadjuvante, ou terapia pré-operatória. No caso de se usar a terapia neoadjuvante, o tumor necessita de ser reestadiado antes da cirurgia (33).

As cirurgias podem ser de diferentes tipos, dependendo do seu objetivo. A laparoscopia é um procedimento onde se realizam orifícios no abdómen e se insere uma câmara no corpo do doente sob anestesia, contudo durante a cirurgia pode-se descobrir que o cancro se espalhou para outras partes do abdómen e, como tal, normalmente, não é recomendada (33).

Como cirurgias principais considera-se o procedimento de Whipple, a pancreatectomia distal e a pancreatectomia total. O tipo de cirurgia depende do tamanho e da localização do

tumor, mas também a área de tecido saudável que se encontra ao redor do tumor, que costuma ser removida, com o objetivo de assegurar que nas bordas saudáveis do tumor removido não ficam células cancerígenas. Nestes tipos de cirurgias os gânglios linfáticos próximos também são removidos (33).

O procedimento de Whipple, também conhecido por Duodenopancreatectomia (DP), realiza-se se o tumor estiver apenas na cabeça do pâncreas, que é removida, assim como parte do duodeno, do ducto biliar e do estômago, com posterior reconexão dos sistemas digestivo e biliar e colocação de drenos para auxiliar a recuperação dos pacientes a drenar o vazamento do suco pancreático (33). Ainda assim, mesmo o procedimento de Whipple tem variações, entre elas, a DP clássica com procedimento de Kausch-Whipple e a DP com preservação do piloro com o método de Traverso-Longmire (48). No método de DP clássica o estômago é cortado na metade do seu comprimento, enquanto na DP com preservação do piloro, o duodeno é cortado cerca de 2-3 cm após o piloro. Foi feita uma revisão sistemática a comparar o nível de sobrevivência, mortalidade pós-operatória, complicações e qualidade de vida após a cirurgia de ambas as DPs, no entanto não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois métodos (48).

Depois ainda temos a pancreatectomia distal, quando o cancro está localizado do lado esquerdo na cauda do pâncreas e se remove a cauda e corpo do pâncreas e o baço, e a pancreatectomia total, quando o cancro já se encontra espalhado e obriga a uma remoção completa do pâncreas, de parte do intestino delgado e estômago, do ducto biliar comum, da vesícula biliar e do baço (33). Como a ressecção distal do pâncreas apresenta baixas taxas de sobrevivência, uma nova técnica foi desenvolvida, que é a pancreatosplenectomia modular proximal-distal radical (RAMPS), em que a operação cirúrgica avança do lado da cabeça do pâncreas em direção à cauda, o pâncreas é cortado precocemente, e nas fases finais do procedimento realiza-se a esplenectomia (48). Para pacientes com tumores pancreáticos limítrofes ressecáveis ou tumores localmente avançados, após tratamento neoadjuvante, foi elaborada uma técnica de ressecção radical, denominada de operação TRIÂNGULO, com preservação de vasos arteriais (48).

A excisão pancreática é uma das cirurgias mais difíceis a nível gastrointestinal, uma vez que exige um conhecimento aprimorado da cavidade abdominal superior, e dada a proximidade anatômica do pâncreas a órgãos e estruturas vitais como: artéria aorta, veia cava inferior, veia porta, veia hepática, artéria mesentérica superior, artéria esplênica, ductos biliares e duodeno (48). Nesta cirurgia, o mais complicado tecnicamente é a separação da cabeça do pâncreas da artéria mesentérica superior (48). A ressecção cirúrgica pode ser do tipo R0 ou R1. A que se

espera obter é a R0, que é a que está associada a uma maior sobrevivência (4). Na ressecção R0 a margem livre de cancro é de 1mm e ressecção R1 a margem é inferior 1mm (4).

Estes doentes podem ainda precisar de cuidados paliativos para ajudar com sintomas que afetam a sua qualidade de vida. Os cuidados podem ir desde cirurgia de *bypass*, a colocação de *stents* e bloqueios nervosos para aliviar icterícia, náuseas e vômitos e dores associadas ao tumor (33).

8.2 Radioterapia

A radioterapia usa raios-x de alta energia para destruir as células cancerígenas e a mais utilizada para o cancro do pâncreas é a radioterapia de feixe externo (33). Esta possui diferentes formas de ser administrada: radioterapia tradicional, constituída por tratamentos mais longos de doses mais baixas de radiação diária; Radiação Corporal Estereotáxica (SBRT) ou *cyberknife*, que são tratamentos mais curtos de doses mais altas e terapia por feixe de *protões*, cuja radiação de feixe externo em vez de raios-x usa *protões* (33).

No que diz respeito ao tratamento neoadjuvante, muitas vezes a radioterapia e a quimioterapia são administradas em simultâneo, uma vez que apresentam efeitos benéficos na diminuição do tumor para que este seja removido por cirurgia. Contudo, ao serem administradas concomitantemente, normalmente, precisa de ser em doses mais baixas (33).

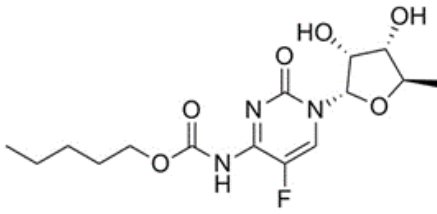
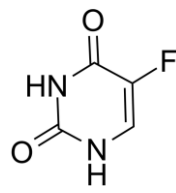
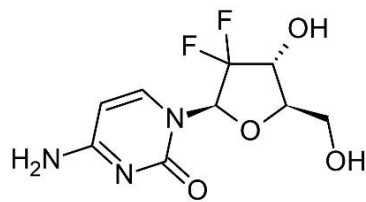
8.3 Tratamento com medicamentos

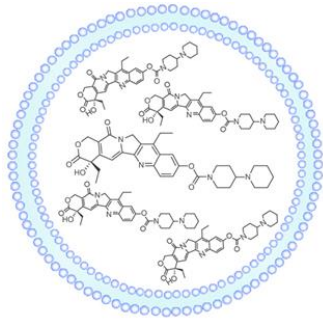
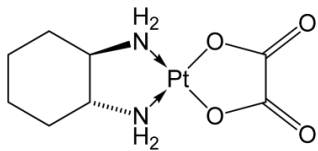
O tratamento com medicamentos para destruir células cancerígenas pode ser aplicado por meio Intravenoso (IV) ou, ocasionalmente, por via oral. A quimioterapia, a imunoterapia e a terapia direcionada são usadas como tratamento sistémico para o cancro do pâncreas, sendo a quimioterapia a principal, até ao momento. Além disso, podem ser usadas separadamente, ou em conjunto com outros medicamentos, com radioterapia ou cirurgia (33).

8.3.1 Quimioterapia

A quimioterapia é realizada pela administração de um medicamento ou de um conjunto de medicamentos, por ciclos. Para o cancro do pâncreas, os seguintes medicamentos estão aprovados pela FDA: Capecitabina (Xeloda), 5-Fluorouracil (5-FU), Gemcitabina (Gemzar), Irinotecano (Camptosar), Leucovorina (Wellcovorin), Nab-paclitaxel (Abraxane), Irinotecano nanolipossomal (Onivyde), Oxaliplatina (Eloxatina) (33). Os mecanismos de ação e as estruturas químicas estão presentes na Tabela 4.

Tabela 4 – Estruturas químicas e mecanismos de ação dos medicamentos de quimioterapia mencionados.

Nome	Capecitabina
Nome comercial	Xeloda
Estrutura química	
Mecanismo de ação	A Capecitabina é um carbamato de fluoropirimidina não-citotóxico, de administração oral, que atua como um precursor da fração citotóxica 5-fluorouracilo (5-FU). A Capecitabina é ativada por enzimas e a enzima envolvida na conversão final em 5-FU é a timidina fosforilase (ThyPase), que se encontra nos tecidos tumorais, e também nos tecidos normais, mas habitualmente em menores concentrações (50).
Nome	5-Fluorouracilo (5-FU)
Nome comercial	Utoral
Estrutura química	
Mecanismo de ação	O 5-Fluorouracilo é um análogo do uracilo, componente do ácido ribonucleico. Após conversão intracelular no desoxinucleótido ativo, interfere com a síntese do ADN, por bloqueio da conversão do ácido desoxiuridílico a ácido timidílico, pela enzima timidilato sintetase. O 5-Fluorouracilo também pode interferir com a síntese do ARN (51).
Nome	Gemcitabina
Nome comercial	Gemzar
Estrutura química	
Mecanismo de ação	A Gemcitabina inibe a timidilato sintetase, que conduz à inibição da síntese de ADN e morte celular. A Gemcitabina é um profármaco que ocorre da conversão intracelular em dois metabolitos ativos, o difosfato de gemcitabina e a gemcitabina trifosfato de desoxicitidina-quinase. A Gemcitabina difosfato inibe também a ribonucleótido-reductase, a enzima responsável por catalisar a síntese de desoxinucleotídeos necessários para a síntese de ADN. A Gemcitabina trifosfato concorre com desoxinucleotídeos endógenos para incorporação no ADN (52).

Nome	Irinotecano nanolipossomal
Nome comercial	Onivyde
Estrutura química	
Mecanismo de ação	O Irinotecano está encapsulado numa vesícula ou lipossoma de dupla camada lipídica. O Irinotecano é um derivado da camptotecina. As camptotecinas atuam como inibidores específicos da enzima topoisomerase I do ADN. O Irinotecano e o respetivo metabolito ativo, SN-38, ligam-se de forma reversível ao complexo topoisomerase I-ADN e induzem lesões no ADN de cadeia simples, bloqueando a bifurcação de replicação do ADN, e são responsáveis pela citotoxicidade (56).
Nome	Oxaliplatina
Nome comercial	Eloxatina
Estrutura química	
Mecanismo de ação	A Oxaliplatina sofre conversão não enzimática de derivados ativos através de deslocamento do ligando lábil oxalato. Várias espécies reativas transientes são formadas, incluindo monoquo e diaquo DACH platina, que se ligam de forma covalente com macromoléculas. Após a ativação, a Oxaliplatina liga-se preferencialmente às porções guanina e citosina de ADN, conduzindo a uma ligação cruzada de ADN, inibindo a sua síntese e transcrição (57).

A quimioterapia pode ser usada como tratamento de primeira linha para doentes com cancro avançados ou metastizados, como terapia adjuvante, ou neoadjuvante. A quimioterapia adjuvante demonstrou, por vários estudos, melhorias nas taxas de sobrevivência (4, 49, 58), assim como a quimio-radioterapia neoadjuvante. Contudo, em relação à quimio-radioterapia é necessário ser feito um maior trabalho para perceber quais os grupos de doentes que realmente beneficiam com a sua administração (7, 49).

Apesar das demonstrações positivas que a administração da quimioterapia pode apresentar para o cancro do pâncreas, é fundamental lembrar que este tratamento possui inúmeros efeitos secundários, podendo variar dependendo do medicamento usado (33). Os efeitos

secundários são, por exemplo, falta de apetite, náuseas, vômitos, diarreia, problemas gastrointestinais, erupções cutâneas, feridas na boca, perda de cabelo, falta de energia e ainda baixos níveis de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas, que leva a anemia, infecções, hematomas e hemorragias (33). Além dos anteriores ainda há medicamentos com efeitos secundários específicos. A Capecitabina pode causar uma condição chamada de síndrome mão-pé, que consiste em provocar vermelhidão e desconforto nas palmas das mãos e nas plantas dos pés. A Oxaliplatina e o Nab-paclitaxel podem causar neuropatia periférica, que compreende sensibilidade ao frio e dormência nos dedos das mãos e dos pés (33).

Tipos mais recentes e eficazes de quimioterapia e associações sinérgicas continuam a ser investigadas (33).

Inicialmente, em 1997, a Gemcitabina tornou-se o tratamento de primeira linha para pacientes com cancro pancreático irressecável, metastático ou localmente avançado e ensaios para verificar a sobrevivência global (OS) de pacientes em que era administrada, bem como a OS da sua aplicação combinada com outros medicamentos foi realizada em diversos estudos (59). Uma das associações feitas à Gemcitabina foi o Erlotinib, que demonstrou um aumento da OS, ainda que modesto, comparativamente à administração isolada de Gemcitabina (60). Um outro estudo mostrou a combinação da Gemcitabina com Capecitabina e concluiu também que a associação resultava numa melhor OS, quando comparada com a administração de Gemcitabina sozinha (60). Mais estudos pré-clínicos indicaram que o Irinotecano tem atividade clínica contra o cancro do pâncreas e que ao ser administrado antes do Fluorouracil e da Leucovorina apresenta sinergia. Para além disso, demonstraram que a Oxaliplatina tem atividade clínica contra o cancro do pâncreas apenas quando combinada com Fluorouracil. E ainda, que a combinação de Oxaliplatina e Irinotecano mostra atividade sinérgica *in vitro*. Posto isto, dada a ausência de efeitos tóxicos na conjugação de Fluorouracil, Leucovorina, Irinotecano e Oxaliplatina, surgiu o FOLFIRINOX, que corresponde ao conjunto destes fármacos. Deste modo, outros ensaios de comparação entre a Gemcitabina e o FOLFIRINOX foram realizados, para o tratamento de primeira linha em pacientes com cancro do pâncreas, usando a classificação Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (60). A ECOG é uma classificação numérica de 0 a 5, descrita na Tabela 5, que se deve ter em conta para incluir os indivíduos nos estudos (61). Este estudo em concreto revelou uma vantagem do FOLFIRINOX sobre a Gemcitabina no tratamento do PDAC e respetivo aumento da OS (59,60). Apesar disso, o FOLFIRINOX apresentou efeitos adversos significativos, ou seja, um perfil de segurança desfavorável, com maior incidência de neutropenia febril, trombocitopenia, diarreia e neuropatia periférica e alopecia (60). Ainda assim, a partir dos resultados obtidos surgem conclusões que preconizam o FOLFIRINOX como opção de primeira linha para pacientes

com cancro do pâncreas metastizado, sobretudo se forem pacientes mais jovens, com idade inferior a 76 anos, e que apresentam nível 0 ou I na escala de ECOG, sem isquemia cardíaca e com níveis de bilirrubina normais, ou praticamente normais (60).

Outros estudos com o Nab-paclitaxel, paclitaxel ligado à albumina, concluíram que de forma isolada este medicamento apresenta atividade antitumoral e que quando combinado com a Gemcitabina apresenta atividade sinérgica (59). Apesar da associação estar relacionada com efeitos adversos, como mielossupressão e neuropatia, estes efeitos parecem ser reversíveis (59).

Tabela 5 – Escala de desempenho *Eastern Collaborative Oncology Group* (ECOG). [Adaptado de (61)]

Grau	Descrição
0	Totalmente ativo. Capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição como previamente ao aparecimento da doença.
1	Restringido a atividades físicas extenuantes, mas capaz de ambular e realizar trabalhos de natureza leve ou sedentária.
2	Capaz de ambular e realizar as suas atividades de autocuidado, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho. Levantado mais de 50% das horas de vigília.
3	Capaz de realizar as suas atividades de autocuidado de forma limitada. Confinado à cama ou cadeira em mais de 50% das horas de vigília.
4	Incapaz de realizar quaisquer autocuidados. Totalmente confinado à cama ou cadeira.
5	Morte

8.3.2 Terapia direcionada

Este tratamento é direcionado a genes específicos, proteínas e microambiente tumoral. Os tipos de terapia direcionada mais comuns são anticorpos monoclonais, alguns também são considerados um tipo de imunoterapia, e medicamentos de pequenas moléculas, como inibidores da angiogénese. (33)

Um desses medicamentos é o Erlotinibe (Tarceva) que se pode combinar com o medicamento de quimioterapia Gencitabina para o cancro do pâncreas em estadió avançado. O mecanismo do Erlotinib passa pelo bloqueio do efeito do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), que é uma proteína que pode sofrer alterações e ajudar o cancro a crescer e a espalhar-se. Este medicamento é tomado por via oral e os seus efeitos secundários incluem erupção cutânea semelhante à acne, fadiga, perda de peso e diarreia (33).

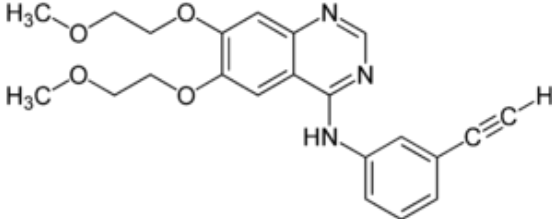
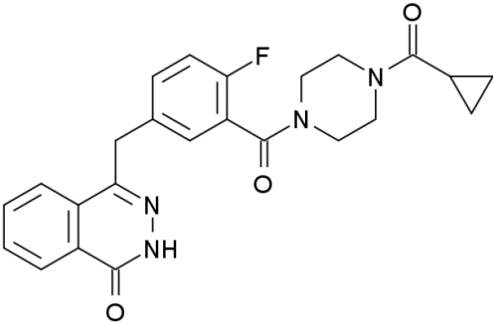
Olaparibe (Lynparza) é limitado a cancros pancreáticos associados a uma mutação BRCA germinativa (hereditária) e usado como terapia de manutenção depois dos doentes terem recebido quimioterapia à base de platina, como Oxaliplatina ou Cisplatina. Este medicamento é tomado por via oral e os efeitos secundários passam por náuseas, vómitos, diarreia, fadiga, constipação, tonturas, perda de apetite, alterações no paladar, baixa contagem de glóbulos

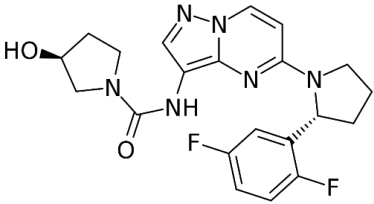
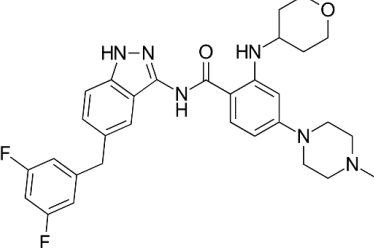
vermelhos, baixa contagem de glóbulos brancos, dor na barriga e dores musculares e articulares (33).

Larotrectinib (Vitrakvi) e Entrectinib (Rozlytrek) são limitados a câncros pancreáticos que abrigam uma fusão NTRK. Estes são usados como tratamento para cancro metastizado, ou localmente avançado e que não respondeu à quimioterapia. Estes medicamentos são tomados por via oral e os efeitos secundários podem incluir tonturas, fadiga, náuseas, vômitos, constipação, ganho de peso e diarreia (33).

As estruturas químicas e os mecanismos de ação estão presentes na Tabela 6.

Tabela 6 – Estruturas químicas e mecanismos de ação dos medicamentos de terapia direcionada mencionados.

Nome	Erlotinibe
Nome comercial	Tarceva
Estrutura química	 <p>The chemical structure of Erlotinib consists of a central pyrimidine ring system. It features two 2-methoxyethoxy groups attached to the benzene ring of the pyrimidine. Additionally, there is an amino group (-NH-) attached to the pyrimidine ring, which is further connected to a phenyl ring. This phenyl ring has an ethynyl group (-C≡C-H) attached to it.</p>
Mecanismo de ação	<p>O Erlotinib é um inibidor da tirosina quinase do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). O Erlotinib inibe fortemente a fosforilação intracelular do EGFR. O EGFR é expresso na superfície das células normais e das células tumorais. Em modelos não-clínicos a inibição da fosfotirosina EGFR resulta em estase e/ou morte celular (62).</p>
Nome	Olaparibe
Nome comercial	Lynparza
Estrutura química	 <p>The chemical structure of Olaparib features a benzimidazole core. One of the nitrogen atoms in the benzimidazole ring is substituted with a hydrogen atom (-NH-). The benzimidazole ring is connected via a methylene group (-CH2-) to a benzene ring. This benzene ring has a fluorine atom (-F) and a piperazine ring attached to it. The piperazine ring is further substituted with a cyclopropylmethyl ketone group (-C(=O)-CH2-cyclopropyl).</p>
Mecanismo de ação	<p>Olaparib é um inibidor potente das enzimas Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) polimerase (PARP-1, PARP-2 e PARP-3) humanas e foi demonstrado que <i>in vitro</i> inibe o crescimento de linhas celulares tumorais selecionadas e <i>in vivo</i> o crescimento do tumor, seja em monoterapia ou em combinação com quimioterapias estabelecidas. As PARPs são necessárias para a reparação eficiente das quebras na cadeia simples do ADN (63).</p>

Nome	Larotrectinib
Nome comercial	Vitrakvi
Estrutura química	
Mecanismo de ação	<p>O Larotrectinib é um inibidor seletivo do recetor da tropomiosina quinase (TRK), competitivo da adenosina trifosfato (ATP), que foi concebido numa base racional para evitar a atividade com quinases não alvo. O alvo do Larotrectinib é a família de proteínas do TRK, incluindo TRKA, TRKB e TRKC, que são codificadas respetivamente pelos genes do <i>NTRK1</i>, <i>NTRK2</i> e <i>NTRK3</i>. Em modelos tumorais <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>, o Larotrectinib demonstrou atividade antitumoral em células com ativação constitutiva das proteínas do TRK resultantes de fusões de gene, deleção de um domínio regulatório das proteínas, ou em células com sobreexpressão das proteínas do TRK (64).</p>
Nome	Entrectinib
Nome comercial	Rozlytrek
Estrutura química	
Mecanismo de ação	<p>Entrectinib é um inibidor dos recetores de tropomiosina das tirosina quinases TRKA, TRKB e TRKC, do proto-oncogene da proteína tirosina quinase ROS (<i>ROS1</i>) e da quinase do linfoma anaplásico (ALK). O principal metabolito ativo do Entrectinib, M5, demonstrou potência e atividade similar <i>in vitro</i> dirigido ao TRK, ROS1 e ALK. As proteínas de fusão que incluem domínios quinase TRK, ROS1 ou ALK, estimulam o potencial tumorigénico através da hiperativação das vias de sinalização a jusante que conduzem à proliferação celular sem restrições (65).</p>

8.3.3 Imunoterapia

A imunoterapia relaciona-se com a imunovigilância do cancro. A imunovigilância traduz-se no conceito do sistema imunológico poder reconhecer e inibir células cancerígenas e tumores, posteriormente apurado para a teoria de que o sistema imunológico atua para proteger o hospedeiro do desenvolvimento tumoral, mas também pode levar ao crescimento tumoral (66).

Deste modo, a imunoterapia está programada para aumentar as defesas do sistema imunitário e assim ajudar a combater o cancro, visto que muitas vezes o cancro consegue

contornar as defesas naturais no sistema imunológico e continuar a desenvolver-se (33). Contudo, a imunoterapia também pode apresentar efeitos secundários (33).

A imunoterapia inclui diferentes tipos, como anticorpos monoclonais e inibidores de *checkpoint* imunológico, imunoterapias não específicas, terapia de vírus oncolítico, terapia com células T e vacinas contra o cancro.

Os anticorpos monoclonais produzidos podem ajudar a combater o cancro, bloqueando a atividade de proteínas anormais nas células cancerígenas, o que também é considerado uma terapia direcionada. Os inibidores de *checkpoint* impedem que as células cancerígenas bloqueiem o sistema imunológico (33).

Para estes tipos de imunoterapia supramencionados, ensaios clínicos e pré-clínicos estão a ser realizados, portanto o estudo mantém-se, com a finalidade de se chegar a novos tratamentos eficazes (67).

Algo que tem vindo a ganhar relevo relaciona-se com TME, devido às descobertas que têm sido feitas no sentido da sua importância para o desenvolvimento do PDAC, uma vez que este ao interagir entre si e com as células tumorais, promove ativamente a tumorigénese, a progressão tumoral, a metastização e a resistência à terapêutica. Com a evidência de que o TME tem influência no PDAC, os seus componentes tornaram-se alvos terapêuticos promissores, com bons resultados em ensaios pré-clínicos (42, 66, 68).

9. Considerações Finais

Com vista a melhorar o prognóstico relacionado com o cancro do pâncreas, aponta-se para um conjunto de fatores que continuarão a ser estudados e aprimorados, com o objetivo de diminuir a letalidade da doença e melhorar a qualidade de vida dos doentes, uma vez que este cancro e o seu tratamento provocam incontáveis sequelas quer físicas, quer emocionais, sociais e financeiras (33).

Assim sendo, deve-se investir em programas de deteção de indivíduos de alto risco e consecutiva triagem dos mesmos, para uma descoberta precoce de cancro do pâncreas. Recomenda-se o rastreamento de pacientes com síndromes hereditárias que incitam o aparecimento do cancro do pâncreas, bem como de indivíduos com parentes que foram diagnosticados com cancro do pâncreas (37). No entanto, também se deve investigar as possíveis oportunidades que os restantes fatores de risco oferecem, como a microbiota e outros, a fim de descobrir os mecanismos subjacentes e identificar biomarcadores que previnam o risco e melhorem o prognóstico do PDAC (23).

Além disso, é importante continuar o desenvolvimento de estudos que relacionem as alterações genéticas a características clínicas favoráveis. Devido às PanIN, IPMN e MCN serem neoplasias reconhecidas como precursores do adenocarcinoma pancreático, a identificação precoce dessas lesões permitirá um acompanhamento dos pacientes e, conseqüentemente, um tratamento precoce dos mesmos (5). A compreensão das mutações genéticas e das vias moleculares alteradas servirá para desenvolver estratégias terapêuticas seletivas em pacientes com cancro do pâncreas. Mais ainda, têm surgido avanços no conhecimento do microambiente circundante do adenocarcinoma ductal pancreático e estudos de potenciais alvos terapêuticos promissores.

Por tudo o que foi referido, há razões para estarmos otimistas de que avanços serão feitos de modo a combinar a quimioterapia e imunoterapia, com agentes seletivos a características únicas dos tumores de adenocarcinoma ductal pancreático, de forma eficaz (38).

Apesar das características adjacentes ao cancro do pâncreas, que o tornam um dos mais mortais em todo o mundo e do longo caminho que continua a ser necessário desbravar, espera-se que nos próximos anos seja possível obter melhorias nos resultados através do uso de novos agentes direcionados para vias de sinalização patológicas e alterações genéticas exclusivas de indivíduos com adenocarcinomas ductais pancreáticos, ainda que usados como parte de abordagens terapêuticas combinadas, para evitar o surgimento de mecanismos de resistência prematuros (38). Para concluir é de ressaltar que estes agentes seletivos estão a ser desenvolvidos com reduzida toxicidade, de forma a alcançarem benefícios consideráveis e efeitos colaterais reduzidos (38).

10.Referências Bibliográficas

- (1) ATKINSON, M. A., CAMPBELL-THOMPSON, M., KUSMARTSEVA, I., & KAESTNER, K. H. (2020). Organisation of the human pancreas in health and in diabetes. *Diabetologia*, 63(10), 1966–1973. (Acedido a 6 de janeiro de 2022) em: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05203-7>
- (2) ELLIS, H. (2013). Anatomy of the pancreas and the spleen. *Surgery (Oxford)*, Volume 31, Issue 6, June 2013, Pages 263-266. (Acedido a 19 de fevereiro de 2022) em: <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2013.04.001>
- (3) ALEXANDER L. F. (2012). Congenital pancreatic anomalies, variants, and conditions. *Radiologic clinics of North America*, 50(3), 487–498. (Acedido a 20 de fevereiro de 2022) em: <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2012.03.006>
- (4) MCGUIGAN, A., KELLY, P., TURKINGTON, R. C., JONES, C., COLEMAN, H. G., & MCCAIN, R. S. (2018). Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World journal of gastroenterology*, 24(43), 4846–4861. (Acedido a 8 de fevereiro de 2022) em: <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i43.4846>
- (5) KAMISAWA, T., WOOD, L. D., ITOI, T., & TAKAORI, K. (2016). Pancreatic cancer. *Lancet (London, England)*, 388(10039), 73–85. (Acedido a 8 de fevereiro de 2022) em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00141-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00141-0)
- (6) CAPASSO, M., FRANCESCHI, M., RODRIGUEZ-CASTRO, K. I., CRAFA, P., CAMBIÈ, G., MIRAGLIA, C., BARCHI, A., NOUVENNE, A., LEANDRO, G., MESCHI, T., DE' ANGELIS, G. L., & DI MARIO, F. (2018). Epidemiology and risk factors of pancreatic cancer. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis*, 89(9-S), 141–146. (Acedido a 5 de janeiro de 2022) em: <https://doi.org/10.23750/abm.v89i9-S.7923>
- (7) GLOBOCAN 2020. (Acedido a 13 de julho de 2022) em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/13-Pancreas-fact-sheet.pdf>
- (8) GLOBOCAN 2020. (Acedido a 13 de julho de 2022) em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
- (9) RAWLA, P., SUNKARA, T., & GADUPUTI, V. (2019). Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World journal of oncology*, 10(1), 10–27. (Acedido a 3 de março de 2022) em: <https://doi.org/10.14740/wjon1166>
- (10) GLOBOCAN 2020. (Acedido a 13 de julho de 2022) em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/840-united-states-of-america-fact-sheets.pdf>
- (11) GLOBOCAN 2020. (Acedido a 13 de julho de 2022) em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf>

- (12) Globocan 2020. (Acedido a 13 de julho de 2022) em: https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?types=0&sexes=0&mode=population&group_populations=1&multiple_populations=1&multiple_cancers=0&cancers=13&populations=900&single_unit=50000
- (13) Globocan 2020. (Acedido a 13 de julho de 2022) em: https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?types=1&sexes=0&mode=population&group_populations=1&multiple_populations=1&multiple_cancers=0&cancers=13&populations=900&single_unit=50000
- (14) POKORNY, A.M.J., CHIN, V.T., NAGRIAL, A.M., YIP, D., CHANTRILL, L.A. (2018) Metastatic ancreatic ductal adenocarcinoma: diagnosis and treatment with a view to the future. *Intern Med J.* 2018; 48(6):637-644. (Acedido a 3 de abril de 2022) em: <https://doi.org/10.1111/imj.13810>
- (15) MIDHA, S., CHAWLA, S., & GARG, P. K. (2016). Modifiable and non-modifiable risk factors for pancreatic cancer: A review. *Cancer letters*, 381(1), 269–277. (Acedido a 6 de abril de 2022) em: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.07.022>
- (16) WAHI, M.M., SHAH, N., SCHROCK, C.E., ROSEMURGY, A.S., GOLDIN, S.B. (2009). Reproductive Factors and Risk of Pancreatic Cancer in Women: A Review of the Literature. *Annals of Epidemiology*, Volume 19, Issue 2, February 2009, Pages 103-111. (Acedido a 7 de maio de 2022) em: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2008.11.003>
- (17) ANDERSSON, G., BORGQUIST, S., & JIRSTRÖM, K. (2018). Hormonal factors and pancreatic cancer risk in women: The Malmö Diet and Cancer Study. *International journal of cancer*, 143(1), 52–62. (Acedido a 12 de abril de 2022) em: <https://doi.org/10.1002/ijc.31302>
- (18) ARNOLD, L. D., PATEL, A. V., YAN, Y., JACOBS, E. J., THUN, M. J., CALLE, E. E., & COLDITZ, G. A. (2009). Are racial disparities in pancreatic cancer explained by smoking and overweight/obesity?. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 18(9), 2397–2405. (Acedido a 12 de abril de 2011) em: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0080>
- (19) SILVERMAN, D. T., HOOVER, R. N., BROWN, L. M., SWANSON, G. M., SCHIFFMAN, M., GREENBERG, R. S., HAYES, R. B., LILLEMÖE, K. D., SCHOENBERG, J. B., SCHWARTZ, A. G., LIFF, J., POTTERN, L. M., & FRAUMENI, J. F., JR (2003). Why do Black Americans have a higher risk of pancreatic cancer than White Americans?. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 14(1), 45–54. (Acedido a 13 de abril de 2022) em: <https://doi.org/10.1097/00001648-200301000-00013>
- (20) PERNICK, N. L., SARKAR, F. H., PHILIP, P. A., ARLAUSKAS, P., SHIELDS, A. F., VAITKEVICIUS, V. K., DUGAN, M. C., & ADSAY, N. V. (2003). Clinicopathologic analysis

- of pancreatic adenocarcinoma in African Americans and Caucasians. *Pancreas*, 26(1), 28–32. (Acedido a 10 de junho de 2022) em: <https://doi.org/10.1097/00006676-200301000-00006>
- (21) WOLPIN, B. M., CHAN, A. T., HARTGE, P., CHANOCK, S. J., KRAFT, P., HUNTER, D. J., GIOVANNUCCI, E. L., & FUCHS, C. S. (2009). ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(6), 424–431. (Acedido a 15 de maio de 2022) em: <https://doi.org/10.1093/jnci/djp020>
- (22) TEZUKA, K., OHGI, K., OKAMURA, Y., SUGIURA, T., ITO, T., YAMAMOTO, Y., ASHIDA, R., OTSUKA, S., TODAKA, A., & UESAKA, K. (2022). The prognostic impact of ABO blood type in pancreatic cancer: Relevance to adjuvant chemotherapy. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*, 10.1002/jhbp.1152. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/jhbp.1152>
- (23) WEI, M. Y., SHI, S., LIANG, C., MENG, Q. C., HUA, J., ZHANG, Y. Y., LIU, J., ZHANG, B., XU, J., & YU, X. J. (2019). The microbiota and microbiome in pancreatic cancer: more influential than expected. *Molecular cancer*, 18(1), 97. (Acedido a 26 de março de 2022) em: <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1008-0>
- (24) DANILUK, J., DANILUK, U., ROGALSKI, P., DABROWSKI, A., & SWIDNICKA-SIERGIEJKO, A. (2021). Microbiome-Friend or Foe of Pancreatic Cancer?. *Journal of clinical medicine*, 10(23), 5624. (Acedido a 26 de março de 2022) em: <https://doi.org/10.3390/jcm10235624>
- (25) MEMBA, R., DUGGAN, S. N., NI CHONCHUBHAIR, H. M., GRIFFIN, O. M., BASHIR, Y., O'CONNOR, D. B., MURPHY, A., MCMAHON, J., VOLCOV, Y., RYAN, B. M., & CONLON, K. C. (2017). The potential role of gut microbiota in pancreatic disease: A systematic review. *Pancreatology: official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]*, 17(6), 867–874. (Acedido a 26 de março de 2022) em: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.09.002>
- (26) ABE, K., KITAGO, M., KITAGAWA, Y., & HIRASAWA, A. (2021). Hereditary pancreatic cancer. *International journal of clinical oncology*, 26(10), 1784–1792. (Acedido a 9 de fevereiro de 2022) em: <https://doi.org/10.1007/s10147-021-02015-6>
- (27) GROTE, V. A., ROHRMANN, S., NIETERS, A., DOSSUS, L., TJØNNELAND, A., HALKJÆR, J., OVERVAD, K., FAGHERAZZI, G., BOUTRON-RUAULT, M. C., MOROIS, S., TEUCHER, B., BECKER, S., SLUIK, D., BOEING, H., TRICHOPOULOU, A., LAGIOU, P., TRICHOPOULOS, D., PALLI, D., PALA, V., TUMINO, R., ... KAAKS, R. (2011). Diabetes mellitus, glycated haemoglobin and C-peptide levels in relation to pancreatic cancer risk: a study within the European Prospective Investigation into Cancer and

- Nutrition (EPIC) cohort. *Diabetologia*, 54(12), 3037–3046. (Acedido a 18 de abril de 2022) em: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2316-0>
- (28) IODICE, S., GANDINI, S., MAISONNEUVE, P., & LOWENFELS, A. B. (2008). Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbeck's archives of surgery*, 393(4), 535–545. (Acedido a 16 de fevereiro de 2022) em: <https://doi.org/10.1007/s00423-007-0266-2>
- (29) SAMOKHVALOV, A. V., REHM, J., & ROERECKE, M. (2015). Alcohol Consumption as a Risk Factor for Acute and Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and a Series of Meta-analyses. *EBioMedicine*, 2(12), 1996–2002. (Acedido a 15 de março de 2022) em: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.11.023>
- (30) STEER, M. L., WAXMAN, I., & FREEDMAN, S. (1995). Chronic pancreatitis. *The New England journal of medicine*, 332(22), 1482–1490. (Acedido 15 de março de 2022) em: <https://doi.org/10.1056/NEJM199506013322206>
- (31) RAIMONDI, S., LOWENFELS, A. B., MORSELLI-LABATE, A. M., MAISONNEUVE, P., & PEZZILLI, R. (2010). Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 24(3), 349–358. (Acedido a 16 de março de 2022) em: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.02.007>
- (32) O'GRADY, H. L., & CONLON, K. C. (2008). Pancreatic neuroendocrine tumours. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 34(3), 324–332. (acedido a 23 de maio de 2022) em: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2007.07.209>
- (33) Pancreatic Cancer Guide. Approved by the Cancer.Net Editorial Board, 09/2021. (Acedido a 13 de julho de 2022) em: <https://www.cancer.net/cancer-types/pancreatic-cancer>
- (34) FRANKEL, W. L. (2006) Update on Pancreatic Endocrine Tumors. *Arch Pathol Lab Med* (2006) 130 (7): 963–966. (Acedido a 8 de junho de 2022) em: <https://doi.org/10.5858/2006-130-963-UOPET>
- (35) LAIRMORE, T. C., & MOLEY, J. F. (2004). Endocrine pancreatic tumors. *Scandinavian journal of surgery : SJS : official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society*, 93(4), 311–315. (Acedido a 15 de junho de 2022) em: <https://doi.org/10.1177/145749690409300410>
- (36) DAVIES, K., CONLON, K.C. (2009) Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Curr Gastroenterol Rep* 11, 119–127. (Acedido a 13 junho de 2022) em: <https://doi.org/10.1007/s11894-009-0019-1>

- (37) DIAZ, K. E., & LUCAS, A. L. (2019). Familial Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *The American journal of pathology*, 189(1), 36–43. (Acedido a 23 de maio de 2022) em: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.06.026>
- (38) CHRISTENSON, E. S., JAFFEE, E., & AZAD, N. S. (2020). Current and emerging therapies for patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: a bright future. *The Lancet. Oncology*, 21(3), e135–e145. (Acedido a 21 de maio de 2022) em: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30795-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30795-8)
- (39) ASLAN, M., SHAHBAZI, R., ULUBAYRAM, K., & OZPOLAT, B. (2018). Targeted Therapies for Pancreatic Cancer and Hurdles Ahead. *Anticancer research*, 38(12), 6591–6606. (Acedido a 30 de março de 2022) em: <https://doi.org/10.21873/anticancerres.13026>
- (40) DE JESUS-ACOSTA, A., SUGAR, E. A., O'DWYER, P. J., RAMANATHAN, R. K., VON HOFF, D. D., RASHEED, Z., ZHENG, L., BEGUM, A., ANDERS, R., MAITRA, A., MCALLISTER, F., RAJESHKUMAR, N. V., YABUUCHI, S., DE WILDE, R. F., BATUKBHAI, B., SAHIN, I., & LAHERU, D. A. (2020). Phase 2 study of vismodegib, a hedgehog inhibitor, combined with gemcitabine and nab-paclitaxel in patients with untreated metastatic pancreatic adenocarcinoma. *British journal of cancer*, 122(4), 498–505. (Acedido a 22 de abril de 2022) em: <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0683-3>
- (41) QIAN, Y., GONG, Y., FAN, Z., LUO, G., HUANG, Q., DENG, S., CHENG, H., JIN, K., NI, Q., YU, X., & LIU, C. (2020). Molecular alterations and targeted therapy in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Journal of hematology & oncology*, 13(1), 130. (Acedido a 2 de abril de 2022) em: <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00958-3>
- (42) WANG, S., LI, Y., XING, C., DING, C., ZHANG, H., CHEN, L., YOU, L., DAI, M., & ZHAO, Y. (2020). Tumor microenvironment in chemoresistance, metastasis and immunotherapy of pancreatic cancer. *American journal of cancer research*, 10(7), 1937–1953.
- (43) CONG, L., LIU, Q., ZHANG, R. et al. (2018) Tumor size classification of the 8th edition of TNM staging system is superior to that of the 7th edition in predicting the survival outcome of pancreatic cancer patients after radical resection and adjuvant chemotherapy. *Sci Rep* 8, 10383. (Acedido a 11 de junho de 2022) em: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28193-4>
- (44) MAYERLE, J., KALTHOFF, H., RESZKA, R., KAMLAGE, B., PETER, E., SCHNIEWIND, B., GONZÁLEZ MALDONADO, S., PILARSKY, C., HEIDECKE, C. D., SCHATZ, P., DISTLER, M., SCHEIBER, J. A., MAHAJAN, U. M., WEISS, F. U., GRÜTZMANN, R., & LERCH, M. M. (2018). Metabolic biomarker signature to differentiate pancreatic ductal

- adenocarcinoma from chronic pancreatitis. *Gut*, 67(1), 128–137. (Acedido a 12 de maio de 2022) em: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312432>
- (45) KIM, J. E., LEE, K. T., LEE, J. K., PAIK, S. W., RHEE, J. C., & CHOI, K. W. (2004). Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 19(2), 182–186. (Acedido a 14 de maio de 2022) em: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2004.03219.x>
- (46) FAHRMANN, J. F., BANTIS, L. E., CAPELLO, M., SCELO, G., DENNISON, J. B., PATEL, N., MURAGE, E., VYKOUKAL, J., KUNDNANI, D. L., FORETOVA, L., FABIANOVA, E., HOLCATOVA, I., JANOUT, V., FENG, Z., YIP-SCHNEIDER, M., ZHANG, J., BRAND, R., TAGUCHI, A., MAITRA, A., BRENNAN, P., ... HANASH, S. (2019). A Plasma-Derived Protein-Metabolite Multiplexed Panel for Early-Stage Pancreatic Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 111(4), 372–379. (Acedido a 15 de maio de 2022) em: <https://doi.org/10.1093/jnci/djy126>
- (47) KANDA, M., SADAKARI, Y., BORGES, M., TOPAZIAN, M., FARRELL, J., SYNGAL, S., LEE, J., KAMEL, I., LENNON, A. M., KNIGHT, S., FUJIWARA, S., HRUBAN, R. H., CANTO, M. I., & GOGGINS, M. (2013). Mutant TP53 in duodenal samples of pancreatic juice from patients with pancreatic cancer or high-grade dysplasia. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 11(6), 719–30.e5. (Acedido a 12 de março de 2022) em: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.11.016>
- (48) MASIÁK-SEGIT, W., RAWICZ-PRUSZYŃSKI, K., SKÓRZEWSKA, M., & POLKOWSKI, W. P. (2018). Surgical treatment of pancreatic cancer. *Polski przegląd chirurgiczny*, 90(2), 45–53. (Acedido a 14 de março de 2022) em: <https://doi.org/10.5604/01.3001.0011.7493>
- (49) RANGARAJAN, K., PUCHER, P. H., ARMSTRONG, T., BATEMAN, A., & HAMADY, Z. (2019). Systemic neoadjuvant chemotherapy in modern pancreatic cancer treatment: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 101(7), 453–462. (Acedido a 26 de maio de 2022) em: <https://doi.org/10.1308/rcsann.2019.0060>
- (50) Índice. Toda a Saúde. Capecitabina (Acedido 28 de julho de 2022) em: <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/capecitabina/informacao-geral>
- (51) Índice. Toda a Saúde. Fluorouracilo. (Acedido a 28 de julho de 2022) em: <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/fluorouracilo/informacao-geral>
- (52) Índice. Toda a Saúde. Gemcitabina. (Acedido a 28 de julho de 2022) em: <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/gemcitabina/informacao-geral>

- (53) Índice. Toda a Saúde. Irinotecano. (Acedido a 28 de julho de 2022) em: <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/irinotecano/informacao-geral>
- (54) Índice. Toda a Saúde. Ácido folínico (Leucovorina). (Acedido a 28 de julho de 2022) em: <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/acido-folinico-leucovorina/informacao-geral>
- (55) EMA – European Medicines Agency. Resumo das características do medicamento. (2013). (Acedido a 28 de junho de 2022) em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abraxane-epar-product-information_pt.pdf
- (56) EMA – European Medicines Agency. Resumo das características do medicamento. (2021). (Acedido a 28 de julho de 2022) em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onivyde-pegylated-liposomal-epar-product-information_pt.pdf
- (57) Índice. Toda a Saúde. Oxaliplatina. (Acedido a 28 de julho de 2022) em: <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/oxaliplatina/informacao-geral>
- (58) SPRINGFELD, C., JÄGER, D., BÜCHLER, M. W., STROBEL, O., HACKERT, T., PALMER, D. H., & NEOPTOLEMOS, J. P. (2019). Chemotherapy for pancreatic cancer. *Presse medicale* (Paris, France : 1983), 48(3 Pt 2), e159–e174. (Acedido a 28 de junho de 2022) em: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.02.025>
- (59) VON HOFF, D. D., ERVIN, T., ARENA, F. P., CHIOREAN, E. G., INFANTE, J., MOORE, M., SEAY, T., TJULANDIN, S. A., MA, W. W., SALEH, M. N., HARRIS, M., RENI, M., DOWDEN, S., LAHERU, D., BAHARY, N., RAMANATHAN, R. K., TABERNERO, J., HIDALGO, M., GOLDSTEIN, D., VAN CUTSEM, E., ... RENSCHLER, M. F. (2013). Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *The New England journal of medicine*, 369(18), 1691–1703. (Acedido a 7 de julho de 2022) em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoal304369>
- (60) CONROY, T., DESSEIGNE, F., YCHOU, M., BOUCHÉ, O., GUIMBAUD, R., BÉCOUARN, Y., ADENIS, A., RAOUL, J. L., GOURGOU-BOURGADE, S., DE LA FOUCHARDIÈRE, C., BENNOUNA, J., BACHET, J. B., KHEMISSA-AKOUCZ, F., PÉRÉ-VERGÉ, D., DELBALDO, C., ASSENAT, E., CHAUFFERT, B., MICHEL, P., MONTOTO-GRILLOT, C., DUCREUX, M., ... PRODIGE INTERGROUP (2011). FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *The New England journal of medicine*, 364(19), 1817–1825. (Acedido a 7 de julho de 2022) em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoal011923>
- (61) SOK, M., ZAVRL, M., GREIF, B., & SRPČIČ, M. (2019). Objective assessment of WHO/ECOG performance status. *Supportive care in cancer : official journal of the*

- Multinational Association of Supportive Care in Cancer, 27(10), 3793–3798. (Acedido a 26 de março de 2022) em: <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4597-z>
- (62) EMA – *European Medicines Agency*. Resumo das características do medicamento. (2010). (Acedido e 28 de julho de 2022) em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tarceva-epar-product-information_pt.pdf
- (63) EMA – *European Medicines Agency*. Resumo das características do medicamento. (2019). (Acedido a 28 de julho de 2022) em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_pt.pdf
- (64) EMA – *European Medicines Agency*. Resumo das características do medicamento. (2021). (Acedido a 28 de julho de 2022) em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vitrakvi-epar-product-information_pt.pdf
- (65) EMA – *European Medicines Agency*. Resumo das características do medicamento. (2021). (Acedido a 28 de julho de 2022) em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_pt.pdf
- (66) TORPHY, R. J., SCHULICK, R. D., & ZHU, Y. (2020). Understanding the immune landscape and tumor microenvironment of pancreatic cancer to improve immunotherapy. *Molecular carcinogenesis*, 59(7), 775–782.(Acedido a 4 de julho de 2022) em: <https://doi.org/10.1002/mc.23179>
- (67) WACHSMANN, M. B., POP, L. M., & VITETTA, E. S. (2012). Pancreatic ductal adenocarcinoma: a review of immunologic aspects. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*, 60(4), 643–663. (Acedido a 8 de maio de 2022) em: <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e31824a4d79>
- (68) CLARK, C. E., BEATTY, G. L., & VONDERHEIDE, R. H. (2009). Immunosurveillance of pancreatic adenocarcinoma: insights from genetically engineered mouse models of cancer. *Cancer letters*, 279(1), (Acedido a 11 de junho de 2022) em: 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.09.037>