cim
BOLETIM
JULHO-SETEMBRO 2022
ISSN: 2184-9072
CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO
WWW.ORDEMFARMACEUTICOS.PT

NOVAS INDICAÇÕES PARA MEDICAMENTOS ANTIGOS: DE UMA OPORTUNIDADE DE NEGÓCIO A UMA OPORTUNIDADE DE SAÚDE PÚBLICA

As designações *drug repurposing* ou *drug repositioning*, adaptadas em português para "reposicionamento de fármacos", surgiram em meios ligados a investidores interessados no desenvolvimento de novos medicamentos. Importa ter presente esta origem porque ajuda a perceber o percurso, as fragilidades e méritos do conceito. Na perspetiva do investidor, é muito apelativa a ideia de que existe uma via que poderá permitir fazer chegar um novo medicamento ao mercado com menor risco económico. Era uma via que usaria o conhecimento que outros produziram (por isso com menor necessidade de investimento), com possibilidades de maior rentabilidade, já que esse medicamento seria proposto para uma indicação clínica diferente das previamente autorizadas e para a qual ainda existiria uma carência de tratamentos (mercado).

Os exemplos apresentados para suportar o potencial deste modelo de negócio são essencialmente dois: o sildenafil e a talidomida. A ideia começa por ser apresentada em meios de comunicação generalista em Boston e o que parece ter sido o primeiro trabalho apresentado numa revista científica sobre reposicionamento de fármacos foi publicado em 2004.[1] Foi assinado por Ted T. Ashburn e por Karl Thor, ambos a trabalhar na empresa Dynogen Pharmaceuticals, sediada na região de Boston, e interessados no reposicionamento de dois fármacos para a incontinência urinária. Além do seu percurso científico, T. Ashburn era o responsável pelo desenvolvimento de negócio e K. Thor era o diretor de vendas da Dynogen. O balanço dessa iniciativa fala por si. Sob o ponto de vista técnico-científico, o assunto parece ter desinteressado a esses autores: nenhum deles retomou o assunto do reposicionamento de fármacos no seu *curriculum* científico nem nos negócios/projetos posteriores. Sob o ponto de vista da empresa para a qual trabalhavam, a via também não foi bem-sucedida, já que a Dynogen Pharmaceuticals acaba por fechar em 2009.

O grande filão que prometia acelerar a chegada ao mercado de medicamentos com menos custos acabou por não ser explorado pela indústria. De facto, a proposta tem falta de consistência e fragilidades que tornam questionável a viabilidade de tal modelo de negócio. As inconsistências começam nos exemplos que usam, já que esses casos são exceções e não a regra. O sildenafil veio, de facto, a ser autorizado para uma indicação clínica diferente da que a empresa tinha em mente no início do desenvolvimento. Porém, nunca tinha havido medicamentos autorizados contendo sildenafil para outras indicações terapêuticas. O que houve foi uma mudança na estratégia durante o processo habitual de desenvolvimento de um novo medicamento. Perante resultados desapontantes face à possibilidade de uso para a indicação inicial e, tendo-se observado durante os ensaios clínicos, que uma reação adversa (ereção) poderia tornar-se numa oportunidade para recuperar o investimento, ainda houve tempo para concluir o desenvolvimento clínico para a nova indicação (disfunção eréctil) e para o fazer chegar ao mercado a tempo de a empresa aproveitar a validade da patente. A empresa que obteve a AIM foi a que desenvolveu o processo desde início e é discutível que tenha havido economias na fase de desenvolvimento. Face ao que se conhece, dificilmente se vê no exemplo do sildenafil um caso passível de generalização.

A talidomida foi também um caso excecional. Os problemas iatrogénicos da talidomida, que surgiram na Europa nos anos 60, impediram a sua introdução no mercado nos EUA. Só três décadas depois (1998) é que a Celgene obtém a primeira autorização nos EUA para o tratamento do eritema nodoso da lepra.[2] A empresa aproveitou duas vantagens competitivas: por um lado, a inexistência de uma autorização prévia nos EUA; por outro, a menor eficácia dos grupos de vítimas da talidomida, que se opunham à sua reintrodução no mercado, nos EUA do que na Europa. A estas vantagens competitivas acrescentou o maior conhecimento do mecanismo de ação da talidomida, o que permitiu alargar as suas possíveis indicações terapêuticas. Trata-se, por isso, de um percurso de desenvolvimento excecional e difícil de replicar, pelo que é abusivo o seu uso para validar a viabilidade do reposicionamento de fármacos.

Em cerca de 15 anos de reposicionamento de fármacos, não consta que as empresas farmacêuticas tenham explorado os propagados méritos desta estratégia. Sob o ponto de vista empresarial, o reposicionamento tem outros riscos. Apesar de tudo, os investimentos continuam a ser avultados e num contexto de muito maior incerteza quanto à gestão da propriedade intelectual: se o fármaco ainda está com patente ativa, só a empresa detentora, ou a quem esta venda os direitos, poderá registar nova indicação; no caso da patente não estar ativa, será difícil distinguir o que é conhecimento próprio da empresa, por isso patenteável, do que já está em domínio público. Se há fármacos genéricos a serem comercializados com a mesma indicação, qualquer empresa poderá beneficiar da nova indicação, mesmo de uma forma não explicita, anulando as hipóteses de recuperação do investimento da empresa que realizou os estudos de eficácia e segurança para a nova indicação.

O desinteresse empresarial no reposicionamento de fármacos contrasta com o que se verifica na comunidade científica. O interesse no tema é ilustrado pelas mais de 7800 publicações científicas encontradas no PubMed quando se usa a chave ["drug repurposing" OR "drug repositioning"]. Apesar de muitos destes estudos não serem estudos originais (cer-

ca de 25% são revisões) e outros apresentarem falhas metodológicas (uso de concentrações/doses superiores às já autorizadas para outras indicações terapêuticas), que os colocam fora do reposicionamento, os resultados destes trabalhos reúnem uma informação valiosíssima, cuja utilidade vai além do reposicionamento. Há estudos que descrevem novos marcadores da doença e do efeito dos fármacos para acelerar o reposicionamento, o que, como é óbvio, tem uma utilidade transversal a todo o desenvolvimento de qualquer novo fármaco. Estes estudos estão a ter mérito adicional, ao permitirem uma abordagem complementar na caracterização dos mecanismos da doença: se um fármaco tem atividade numa doença é porque há participação do alvo desse fármaco na fisiopatologia dessa doença. Assim, os estudos sobre reposicionamento acabam por ter esta dupla faceta: permitem identificar potenciais candidatos a reposicionamento, mas também permitem incluir ou excluir as vias onde os fármacos atuam na causa ou na cura da doença.

Esta dupla abordagem tem sido mais explorada no cancro, com cerca de 32% dos trabalhos publicados, na COVID-19, com cerca de 24% e nas doenças neurodegenerativas, que representam cerca de 12% dos trabalhos publicados. Apresenta-se de seguida alguns dos muitos exemplos de reposicionamento de fármacos para o cancro e para a COVID-19, para ilustrar como estes estudos têm gerado informação que pode ser da maior relevância para um melhor entendimento da fisiopatologia e para a consolidação das bases para o estabelecimento de uma terapêutica medicamentosa mais racional.

O REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS NO CANCRO

A metformina, um antidiabético da classe das biguanidas, é um dos fármacos que tem revelado mais potencial para ser usado no cancro. No PubMed são identificadas 6507 publicações com a equação de pesquisa ["metformin" AND "cancer"]. Destas, 77% foram publicadas nos últimos dez anos, o que diz bem da evolução deste interesse.

A eficácia da metformina na prevenção e redução da mortalidade causada pelo cancro foi demonstrada no cancro da mama, do endométrio, do pulmão, do fígado, da tiroide, do pâncreas e colorretal.[3] Estes efeitos não parecem resultar da normalização da glicemia, já que antidiabéticos das outras classes, com distintos mecanismos de ação, não causam efeitos antitumorais.[4] Também não parece ser causado pela interferência, *in vivo*, na libertação de insulina, já que a metformina também inibe a proliferação de células tumorais *in vitro*.[5]

O efeito da metformina em diferentes tipos de cancro gera uma enorme perplexidade. Estamos habituados a ver os quimioterápicos como fármacos agressivos, com elevada toxicidade. Como é possível que um fármaco com um perfil de segurança tão favorável possa exercer também um efeito antitumoral? Como é que a metformina o faz e porque é que tal efeito é tão crítico em células tumorais?

O mecanismo de ação da metformina ainda não é bem conhecido nas células normais (não tumorais), mas é certo que se deve a uma ação sobre os mecanismos envolvidos no metabolismo de glucose.[6] O metabolismo de glucose nas células tumorais é diferente do das células normais. É comum as células tumorais apresentarem um metabolismo glicolítico, mesmo na presença de oxigénio (glicólise aeróbica ou efeito de Warburg). É plausível que o que as torna mais sensíveis à metformina do que as células normais possa ser uma ação nas vias mais ativas no perfil metabólico de glicólise aeróbica.

Têm sido vários os alvos estudados: inibição do complexo I da cadeia respiratória, a ativação da AMP cinase (AMPK), inibição da via das pentoses e inibição da desidrogenase do glicerol 3-fosfato. Uma descrição detalhada de todos estes mecanismos está fora do âmbito deste texto. Porém, e em síntese, uma interferência em qualquer um destes locais poderá comprometer a sobrevivência de células tumorais por inibição da cadeia respiratória, e consequente aumento da razão AMP/ATP; da ativação de um processo autofágico regulado pela AMPK; de uma redução da disponibilidade de pentoses para a síntese de ácidos nucleicos ou para abastecimento da glicólise, através do uso do glicerol-3-fosfato proveniente da lipólise. Todas estas vias são relevantes para a sobrevivência de células com as alterações metabólicas que encontramos nas células tumorais e os efeitos da metformina abrem boas perspetivas para prosseguir com a validação clínica do posicionamento deste fármaco nos diversos protocolos de prevenção e tratamento do cancro.

As **estatinas** são outros dos fármacos que têm vindo a ser também identificados com potencial para serem reposicionados no cancro.[7] A sua relevância é ilustrada pelas 5587 publicações identificadas no PubMed quando é usada a chave de pesquisa ["statins" AND "cancer"] e destas, 62 % foram publicadas nos últimos dez anos.

O mecanismo de ação das estatinas é conhecido. Inibem a HMG-CoA redutase, enzima que catalisa o passo limitante da síntese do colesterol. As células tumorais parecem ter maiores necessidades de colesterol para proliferarem[8] do que as células não tumorais, já que a sua membrana citoplasmática é particularmente rica em colesterol. Admite-se que esta maior riqueza em colesterol influencie a forma como a célula tumoral regula a sinalização com o exterior, quer através de alterações no acoplamento dos recetores de membrana, quer no processo de formação de endossomas e libertação de exossomas, processos que parecem críticos para a sobrevivência da célula tumoral. Além deste efeito nas membranas, uma sobreativação da via de síntese de colesterol aumenta a disponibilidade de intermediários e alguns destes, como o farnesilo, estão envolvidos numa alteração pós-translacional de oncogenes (KRAS, por exemplo), passo necessário para a ancoragem destes oncogenes à membrana e para a sua subsequente ativação.

A importância da via de síntese de colesterol na sobrevivência das células tumorais é corroborada pelo efeito de outro grupo de fármacos: os **bifosfonatos**.[9] Estes fármacos inibem a síntese de difosfato de farnesilo e de colesterol, exercendo um efeito a jusante do causado pelas estatinas, e os seus efeitos antitumorais têm sido reportados em diversos tipos de cancro.[10,11]

Os antagonistas dos recetores adrenérgicos de tipo beta (**bloqueadores ß**) são outra classe de fármacos que, em ensaios retrospetivos, tem mostrado eficácia na redução da mortalidade e incidência de algumas formas de cancro, nomeadamente da mama,[12] da próstata[13] e melanoma.[14] No PubMed, há cerca de três mil referências sobre os efeitos dos bloqueadores ß no cancro. O fármaco que parece causar efeitos mais consistentes é o propranolol (responsável por mais de um terço das publicações), que bloqueia os recetores $ß_1$ e os $ß_2$. Curiosamente, a redução da incidência e da mortalidade entre os doentes que tomam bloqueadores ß para a terapia de doenças cardiovasculares não se verifica nos bloqueadores $ß_1$,[15] o que sugere que se trata de um efeito mediado por outros subtipos de recetores ß ($ß_2$ ou $ß_3$).

Desconhece-se qual o efeito a jusante do recetor ß que está a participar na tumorigénese. É frequente encontrar recetores ß expressos em células tumorais e sabe-se que os recetores ß podem participar na regulação do metabolismo lipídico no nosso organismo. É, pois, plausível que também nas células tumorais haja um mecanismo modulado por recetores ß a regular o metabolismo lipídico, já que é frequente encontrar nestas células inclusões lipídicas (*lipid droplets*) semelhantes às que encontramos nos adipócitos,[16] e que o seu bloqueio dificulte a sobrevivência das células tumorais.[17,18] Outro mecanismo poderá contribuir para o efeito dos bloqueadores ß *in vivo*. Sabe-se que a adrenalina, através da ativação de recetores ß, pode ter um efeito imunossupressor.[19] Os bloqueadores ß poderão inibir essa ação imunossupressora e permitir a exposição e a ação das células do sistema imunitário contra as células tumorais.

Estes são uma ínfima parte da lista de fármacos com potencial para serem reposicionados no cancro. Face ao enorme volume de dados publicados, justificar-se-ia uma análise, uma

avaliação mais empenhada sobre as hipóteses de translação para a prática clínica. Mas, independentemente da vontade para o fazer, estes estudos estão já a ter o mérito de nos permitir conhecer melhor o provável funcionamento das células tumorais, como as dimensões genética, epigenética e metabólica se ligam e a abrir portas para formas diferentes de tratar o cancro.

O REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS NA COVID-19

Uma pandemia é o momento ideal para o reposicionamento de fármacos. Perante uma doença nova e devastadora, o reposicionamento de fármacos é a via óbvia para se tentar encontrar uma solução terapêutica em tempo útil. Assim foi seguido no caso da COVID-19. A lista de fármacos reposicionados propostos para o tratamento da COVID-19 foi extensa.[20,21] O racional seguido foi o habitual para tratar qualquer doença de origem infeciosa: matar o agente. A estratégia preferida foi encontrar fármacos que inibissem a replicação do vírus SARS-CoV2. Foi realizado um trabalho extraordinário, em que se adaptaram modelos para avaliar a carga viral e testada uma bateria de fármacos com atividade reconhecida nos vários locais do ciclo do vírus: inibidores das protéases necessárias para ativação do processo de internalização; fármacos que impediam a acidificação do lisossoma necessária para a libertação do material genético do vírus das proteínas estruturais; inibição das polimerases de ARN, etc. Curiosamente, quase todos os fármacos foram ativos em inibir a replicação viral, mas, na clínica, todos se revelaram pouco ou nada eficazes. Apenas os inibidores das protéases mostraram alguma atividade e só quando administrados numa fase precoce da infeção.

Estes resultados, apesar de negativos, podem dar informação preciosa sobre os mecanismos da doença para repensarmos a estratégia que tem vindo a ser seguida. Uma análise cuidadosa dos mecanismos da infeção por vírus de ARN não pode ignorar o impacto que poderá resultar da interação do vírus com o recetor de internalização. Como o vírus desloca consigo, da membrana para o interior da célula, o seu recetor de internalização, pelo que a falta desse recetor na membrana pode contribuir mais para a doença do que a carga viral em si. Esta hipótese provocativa gerada pela falência do reposicionamento dos diversos tipos de antivíricos na COVID-19 é reforçada pela observação de que, em doentes com COVID-19, antagonistas dos recetores AT1 da angiotensina, como o telmisartan, têm um impacto favorável sobre os indicadores de doença e sobre o tempo de internamento superior ao que alguma vez foi obtido com os antivíricos.[22] Se tivermos presente que o recetor de internalização do SARS-CoV2 é a ECA2 e que a ECA2 metaboliza a angiotensina II, a explicação para o efeito do telmisartan parece óbvia: o vírus retira à célula uma enzima fundamental para controlar os níveis de angiotensina II e a acumulação de angiotensina II vai contribuir para o quadro inflamatório da doença COVID-19, o que pode ser prevenido pelo telmisartan, que bloqueia os recetores onde atua a angiotensina II.

Os exemplos dados sobre o reposicionamento de fármacos poderiam ser alargados a outras áreas igualmente carentes de alternativas terapêuticas eficazes. Os estudos com fármacos reposicionados em doenças tão complexas, como são o cancro e a COVID-19, confrontam-nos com insuficiências dos modelos de patologia vigentes. Como o conhecimento geral em farmacologia mecanística é pobre, torna-se mais difícil questionar os modelos convencionais de abordagens terapêuticas e dos mecanismos da doença.

As limitações na capacidade de avaliação crítica dos efeitos de fármacos reposicionados limitam também a translação destes efeitos para a clínica. Felizmente, começam a desenhar-se algumas iniciativas que dão indicações de que este estado de coisas se poderá inverter. Em outubro de 2021, a EMA e os responsáveis pelas agências do medicamento dos estados membros da UE, anunciaram o lançamento de um projeto piloto para apoio a estudos que produzam evidência clínica para reposicionamento de fármacos (https://www.ema.europa.eu/en/news/repurposing-authorised-medicines-pilot-support-not-profit-organisations-academia). Um projeto com o mesmo âmbito está também a ser implementado nos EUA, através do *National Center for Advancing Translational Sciences* (https://ncats.nih.gov/ntu/about). Mas estas iniciativas políticas têm de ter concretização no terreno. Caberá a cada um dar a sua contribuição. Para os farmacêuticos portugueses, este é um momento único para mostrar que a sua capacidade técnica e científica está à altura de uma mudança de paradigma na descoberta e utilização terapêutica dos medicamentos como a que se avizinha.

JORGE GONÇALVES [1,2]
[1] Laboratório de Farmacologia, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto
[2] Instituto de Investigação e Inovação em Saúde (I3S), Universidade do Porto

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ashburn TT, Thor KB. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. Nat Rev Drug Discov. 2004 Aug; 3(8): 673-83.
2. Bruyn GA. Thalidomide Celgene Corp. IDrugs. 1998 Aug; 1(4): 490-500.
3. Morales DR, Morris AD. Metformin in cancer treatment and prevention. Annu Rev Med. 2015; 66: 17-29.
4. Shlomai G, Neel B, LeRoith D, Gallagher EJ. Type 2 Diabetes Mellitus and Cancer: The Role of Pharmacotherapy. J Clin Oncol. 2016 Dec 10; 34(35): 4261-4269.
5. Zakikhani M, Dowling R, Fantus IG, Sonenberg N, Pollak M. Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells. Cancer Res. 2006 Nov 1;66(21):10269-73.
6. Marini C, Cossu V, Bauckneht M, Lanfranchi F, Raffa S, Orengo AM, Ravera S, Bruno S, Sambuceti G. Metformin and Cancer Glucose Metabolism: At the Bench or at the Bedside? Biomolecules. 2021 Aug 18; 11(8): 1231.
7. Jiang W, Hu JW, He XR, Jin WL, He XY. Statins: a repurposed drug to fight cancer. J Exp Clin Cancer Res. 2021 Jul 24; 40(1): 241.
8. Mayengbam SS, Singh A, Pillai AD, Bhat MK. Influence of cholesterol on cancer progression and therapy. Transl Oncol. 2021 Jun; 14(6): 101043.
9. Goldvaser H, Amir E. Role of Bisphosphonates in Breast Cancer Therapy. Curr Treat Options Oncol. 2019 Mar 14; 20(4): 26.
10. Panagiotakou A, Yavropoulou M, Nasiri-Ansari N, Makras P, Basdra EK, Papavassiliou AG, Kassi EN. Extra-skeletal effects of bisphosphonates. Metabolism. 2020 Sep; 110: 154264.
11. Teixeira S, Branco L, Fernandes MH, Costa-Rodrigues J. Bisphosphonates and Cancer: A Relationship Beyond the Antiresorptive Effects. Mini Rev Med Chem. 2019; 19(12): 988-998.
12. Pantziarka P, Bryan BA, Crispino S, Dickerson EB. Propranolol and breast cancer-a work in progress. Ecancermedicalscience. 2018; 12: ed82.
13. Kulik G. ADRB2-Targeting therapies for prostate cancer. Cancers. 2019; 11: 358.
14. Goldust M, Apalla Z, Szepietowski JC, Gupta M, Lotti T. The Potential Efficacy of β-Blockers on Melanoma Survival: A Narrative Review. J Drugs Dermatol. 2021 Apr 1; 20(4): 380-383.
15. Nagmani R, Pasco DS, Salas RD, Feller DR. Evaluation of beta-adrenergic receptor subtypes in the human prostate cancer cell line-LNCaP. Biochem Pharmacol. 2003 May 1; 65(9): 1489-94.
16. Apffel CA, Baker JR. Lipid droplets in the cytoplasm of malignant cells. Cancer. 1964 Feb; 17: 176-84.
17. Lizaso A, Tan KT, Lee YH. β-adrenergic receptor-stimulated lipolysis requires the RAB7-mediated autolysosomal lipid degradation. Autophagy. 2013 Aug; 9(8): 1228-43.
18. Carey GB. Mechanisms regulating adipocyte lipolysis. Adv Exp Med Biol. 1998; 441: 157-70.
19. Wang W, Cao X. Beta-Adrenergic Signaling in Tumor Immunology and Immunotherapy. Crit Rev Immunol. 2019; 39(2): 93-103.
20. Parvathaneni V, Gupta V. Utilizing drug repurposing against COVID-19 - Efficacy, limitations, and challenges. Life Sci. 2020 Oct 15; 259: 118275.
21. Ng YL, Salim CK, Chu JJH. Drug repurposing for COVID-19: Approaches, challenges and promising candidates. Pharmacol Ther. 2021 Dec; 228: 107930.
22. Duarte M, Pelorosso F, Nicolosi LN, Salgado MV, Vetulli H, Aquieri A, Azzato F, Castro M, Coyle J, Davolos I, Criado IF, Gregori R, Mastrodonato P, Rubio MC, Sarquis S, Wahlmann F, Rothlin RP. Telmisartan for treatment of Covid-19 patients: An open multicenter randomized clinical trial. EClinicalMedicine. 2021 Jun 18; 37: 100962.

INIBIDORES DA PARP NA TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA

INTRODUÇÃO

O cancro é considerado uma das principais causas de morte em todo o mundo. Em 2020, os dados sugerem 19,3 milhões de novos casos de todos os tipos de cancro e cerca de 10 milhões de mortes.[1] Nas últimas décadas, terapêuticas farmacológicas inovadoras e dirigidas têm emergido em alternativa à quimioterapia convencional. A literatura reporta inúmeras indicações clínicas passíveis da sua aplicabilidade terapêutica nomeadamente no cancro do pulmão, colorretal, mama, próstata, renal, melanoma, leucemia, entre outros.[2,3] Adicionalmente, as terapêuticas dirigidas estão geralmente associadas a melhores resultados terapêuticos para os doentes devido à sua especificidade de alvo e menor número de efeitos adversos, especialmente em tecidos saudáveis.[4] Os inibidores da Poli(ADP-Ribose) polimerase (iPARP) são exemplos destas terapêuticas.

MECANISMO DE AÇÃO

As PARP constituem uma superfamília de proteínas cujas isoformas PARP1 e PARP2 estão particularmente envolvidas no processo de reparação do ADN, através da via *base excision repair* (BER). O mecanismo de ação dos iPARP não se encontra ainda completamente esclarecido, particularmente na forma como estes inibidores conduzem à morte das células neoplásicas. Contudo, podem destacar-se dois mecanismos de citotoxicidade induzidos por esta classe terapêutica.[5] O primeiro método descreve a ação destes fármacos na inibição da enzima PARP1. A inibição da sua atividade catalítica ocorre por interação do iPARP com o local de ligação do cofator β-NAD+ da enzima PARP1, no seu domínio catalítico. Deste modo, a reparação do ADN é impedida e, consequentemente, por aumento dos erros acumulados, a morte das células neoplásicas é induzida. O segundo método faz menção ao conceito de autoPARylation, adição de poli(ADP-ribose) (PAR) pela própria PARP1 à sua estrutura. A sua prevenção pela ação dos iPARP e a libertação da enzima PARP1 do ADN danificado, pela ação dos inibidores, medeia a citotoxicidade deste método. O não recrutamento de proteínas reparadoras para os locais de dano do ADN impede a sua reparação adequada. Como efeito, a célula é incapaz de reparar adequadamente o seu ADN durante a replicação, levando à catástrofe mitótica e subsequente morte.[6–9]

INIBIDORES PARP

Atualmente, a *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) e a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) já aprovaram quatro iPARP: olaparib, rucaparib, niraparib e talazoparib.[10–13] Estas substâncias podem ser prescritas tanto para tratamento inicial como para manutenção, podendo ser utilizadas em monoterapia ou em associação com outros fármacos, nomeadamente em combinação com quimioterapia, imunoterapia e outras terapêuticas alvo que limitam a reparação dos danos do ADN. O efeito sinérgico que resulta da associação de outros fármacos aos iPARP torna-se benéfico tanto no aumento da eficácia como no combate de resistências aos iPARP.[14–16]

Os iPARP têm conduzido, em diversos tipos de cancro, a melhorias significativas na sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão e taxa de resposta. A Tabela 1 sumaria as principais indicações terapêuticas, aprovadas pela EMA, dos iPARP com autorização de introdução no mercado (AIM) em Portugal.

TABELA 1 – INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS, APROVADAS PELA EMA, DOS iPARP ATUALMENTE AUTORIZADOS E DISPONÍVEIS NO MERCADO FARMACÊUTICO.

	INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS						
iPARP	Cancro do ovário, manutenção, 1.ª linha (depois de platina)	Cancro do ovário recidivante, manutenção 2.ª linha (depois de platina)	Cancro do ovário metastizado, recidivante	Cancro da mama metastizado, recidivante	Cancro pancreático metastizado, recidivante, após quimioterapia	Cancro da próstata metastizado resistente à castração	Referências
Olaparib	x	x	x	x	x	x	17–21
Rucaparib		x	x			x	22,23
Niraparib	x	x	x				24,25
Talazoparib				x			26,27

De referir, contudo, que se encontram já em estudo outros iPARP, nomeadamente o veliparib e o pamiparib, quer em monoterapia quer em combinação com outros fármacos direcionados ou quimioterápicos.[28]

OLAPARIB

O olaparib foi o primeiro iPARP a ser aprovado pelas autoridades competentes, em 2014. É indicado para o tratamento de manutenção de doentes adultas com cancro do ovário, trompa de Falópio, ou peritoneal primário, epitelial de alto grau, avançado, com mutação no gene BRCA1/2 (germinativa e/ou somática) em resposta (completa ou parcial) após completarem a primeira

linha de quimioterapia à base de platina. O mesmo pode ser usado para a manutenção de doentes adultas com cancro do ovário, trompa de Falópio, ou peritoneal primário, epitelial de alto grau, recidivado sensível a platina em resposta (completa ou parcial) a quimioterapia à base de platina.[12]

Em 2018, foi aprovado para o tratamento de doentes adultos com mutações BRCA1/2 germinativas, que têm cancro avançado da mama metastizado ou localmente avançado e recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) negativo, previamente tratados com quimioterapia.[20]

Posteriormente, em 2019, fruto dos resultados do estudo POLO, foi aprovado para tratamento de manutenção do adenocarcinoma do pâncreas metastizado com mutações BRCA1/2 germinativas, nos quais não existiu progressão da doença pelo menos após 16 semanas de tratamento com platina num regime em primeira linha de quimioterapia.[29]

Recentemente, em 2020, foi aprovado em monoterapia para o tratamento do cancro da próstata metastizado resistente à castração com mutações BRCA1/2, germinativas e/ou somáticas, após progressão com terapia prévia que incluía um novo agente hormonal (abiraterona ou enzalutamida).[30]

Como efeito sinérgico, destaca-se a associação do olaparib com o bevacizumab, aprovada pela FDA em 2020, no tratamento de manutenção em doentes adultas com cancro do ovário, das trompas ou do peritoneu avançado com resposta parcial ou completa à quimioterapia de primeira linha à base de platina e cujos tumores apresentam *homologous recombination deficiency* (HRD) positivo.[31]

RUCAPARIB

Em 2016, o rucaparib foi aprovado através do estudo ARIEL3, em monoterapia, para o tratamento de manutenção de doentes adultas com cancro epitelial do ovário de alto grau, na trompa de Falópio ou peritoneal primário sensível à platina, recidivante ou progressivo, com mutação no gene BRCA, germinal e/ou somática, após vários esquemas de quimioterapia à base de platina.[32]

Mais recentemente, em 2020, a FDA aprovou o rucaparib para tratamento do cancro da próstata metastizado resistente à castração com alterações no gene BRCA1/2 em doentes previamente tratados com quimioterapia à base de taxano e antagonista dos recetores de androgénios.[23]

Estudos de fase I de ação sinérgica decorrem entre o rucaparib e o bevacizumab com o objetivo de determinar a dose máxima tolerada, perfil farmacocinético e perfil de segurança no tratamento de manutenção de doentes com cancro epitelial do ovário de alto grau, na trompa de Falópio ou peritoneal primário.[33]

NIRAPARIB

Em 2017, o estudo NOVA permitiu a aprovação do niraparib para o tratamento de manutenção de doentes adultas com cancro epitelial avançado de alto grau, do ovário, trompas de Falópio ou peritoneal primário as quais respondem (completa ou parcialmente) após completaram a primeira linha de quimioterapia à base de platina. Este estudo verificou que o benefício do niraparib é transversal aos tumores de ovário, independentemente do estado de HRD e das mutações BRCA. Assim, mulheres que não apresentem mutações nos genes BRCA e cuja *homologous recombination* (HR) seja funcional parecem também beneficiar do tratamento com niraparib. No entanto, o maior benefício pode ser observado em mulheres com mutações BRCA 1/2 e na presença de HRD.[29] Adicionalmente, o mesmo inibidor pode ser usado para o tratamento de manutenção supramencionado em casos recidivantes de doentes adultas que respondem de forma completa ou parcial a quimioterapia à base de platina.[11] A associação entre o niraparib e o pembrolizumab está a ser avaliada num estudo de fase II para o tratamento do cancro do pulmão de não pequenas células metastizado e/ou localmente avançado.[34]

TALAZOPARIB

O talazoparib foi o último inibidor a ser aprovado pelas autoridades de saúde. Caracteriza-se por apresentar uma elevada capacidade de inibir a atividade catalítica das enzimas, particularmente a PARP1.[29] As suas indicações terapêuticas, resultantes do estudo EMRACA, incidem particularmente no tratamento de doentes adultos com cancro de mama, localmente avançado ou metastizado, com mutações germinativas BRCA1/2 e HER2 negativos.[26,35] Apesar de o talazoparib ter sido investigado maioritariamente no tratamento do cancro de mama, a literatura reporta estudos acerca da sua eficácia no tratamento do cancro do ovário.[36]

TOXICIDADE DOS INIBIDORES PARP E SUA GESTÃO

Apesar dos iPARP serem uma classe terapêutica com ação dirigida, a literatura, bem como o resumo das características do medicamento (RCM) de cada substância, reportam a ocorrência de diversos efeitos adversos em vários sistemas de órgãos. De referir que, apesar de os iPARP terem mecanismos de ação semelhantes, os seus perfis de toxicidade podem diferir, existindo manifestações mais intensas de determinados efeitos adversos com um fármaco do que com outro.[10–13] A identificação atempada e gestão de efeitos adversos torna-se crucial na melhoria da adesão e otimização terapêutica. Neste contexto, o farmacêutico desempenha um papel privilegiado na gestão dos efeitos adversos resultantes da terapêutica antineoplásica.[37–39]

De um modo geral, os efeitos adversos mais frequentes dos iPARP incidem particularmente nos sistemas gastrointestinal, hematológico, nervoso, metabólico e nutrição, além de estarem descritas algumas perturbações gerais como fadiga e astenia.[40]

A nível **gastrointestinal**, os efeitos adversos mais reportados são náuseas, vómitos e diarreia. Os resultados obtidos nos ensaios clínicos que conduziram à aprovação destas substâncias revelaram que as náuseas são o efeito adverso mais frequente. Outros sintomas gastrointestinais muito frequentes foram também reportados, estando a obstipação mais associada ao niraparib e a dispepsia mais associada ao rucaparib.[10,18,25,32]

Os distúrbios **hematológicos** mais frequentes, comuns a todos os iPARP, são os seguintes: anemia, neutropenia, leucopenia e trombocitopenia, sendo a anemia considerada o efeito adverso com maior incidência. Contudo, efeitos como a anemia, a neutropenia e a trombocitopenia manifestam-se particularmente no início do tratamento, diminuindo a sua incidência ao longo do tempo.[41]

Relativamente ao **sistema nervoso**, as tonturas são classificadas como muito frequentes aquando da utilização de iPARP. Outros efeitos adversos como cefaleias e disgeusia são também reportados. As cefaleias são muito frequentes com todos os iPARP, à exceção do rucaparib, enquanto que a disgeusia é classificada como muito frequente apenas com os inibidores olaparib e rucaparib.[10–13]

No que diz respeito aos distúrbios **metabólicos e nutricionais**, o apetite diminuído é muito comum a todos os iPARP, afetando cerca de 20-25% dos doentes incluídos nos ensaios clínicos que levaram à aprovação destes fármacos.[10,18,25,32]

A **fadiga** é o efeito adverso que revela maior incidência com os iPARP. A Tabela 2 resume os efeitos adversos mais frequentes dos iPARP, bem como as principais medidas a adotar na sua gestão.

Em adição ao mencionado, o papel do farmacêutico passa também pela cedência de informação oral e escrita ao doente, com informações sobre as características do me-

TABELA 2 – PRINCIPAIS EFEITOS ADVERSOS DOS IPARP E SUAS MEDIDAS DE GESTÃO.[40,42]

Sistema afetado	Efeitos adversos	Medidas de gestão dos efeitos adversos
Gastrointestinal	Náuseas	➢ Toma de antieméticos; ➢ Revisão da alimentação do doente.
	Vómitos	
	Diarreia	➢ MNSRM: loperamida.
	Obstipação	➢ MNSRM: sene.
	Dispepsia	➢ MNSRM: antiácidos.
Hematológico	Anemia	➢ Como os efeitos se manifestam particularmente no início do tratamento, a gestão dos mesmos, no geral, consiste em: redução da dose do fármaco ou interrupção. ➢ Considerar transfusões de sangue para a resolução da anemia quando necessário.
	Neutropenia	
	Leucopenia	
	Trombocitopenia	
Nervoso	Cefaleias	➢ MNSRM devem ser indicados.
	Disgeusia	➢ Mudanças na dieta, melhoria da higiene oral e manutenção da hidratação.
Metabólico e nutricional	Apetite diminuído	➢ Revisão da alimentação do doente.
	Fadiga	➢ Prática de exercício físico; ➢ Boa higiene do sono; ➢ Massagens terapêuticas; ➢ Terapia cognitivo-comportamental; ➢ Opções farmacoterapêuticas como ginseng e metilfenidato podem ser consideradas.

dicamento, principais efeitos adversos que podem ocorrer e forma de os prevenir ou minimizar. Sessões de *follow-up* são também reportadas na literatura como uma medida de gestão de reações adversas.[43–46] A título exemplificativo, destaca-se um estudo que demonstra que 86% dos doentes reportaram que é absolutamente necessário discutir o tratamento inicial com um farmacêutico e 76% solicitaram a presença deste profissional de saúde em visitas de *follow-up*.[47]

ACESSO AOS INIBIDORES PARP

Em 2014, foi aprovado o Regulamento que define os termos e procedimentos de autorização de Programas para Acesso Precoce a Medicamentos (PAP), através da Deliberação n.º 139/CD/2014, de 6 de novembro. Este programa pretende a utilização de medicamentos sem AIM ou que, tendo já uma AIM, possam ser utilizados no tratamento de determinadas patologias, desde que seja demonstrada a inexistência de alternativa, sem prejuízo da obrigatoriedade de apresentação do respetivo pedido de autorização de utilização excecional a ser requerido pela instituição hospitalar do Serviço Nacional de Saúde (SNS) onde o medicamento vai ser utilizado.

Em Portugal, estão incluídos nos PAP, com financiamento a 100% pelo SNS, os iPARP olaparib e niraparib para o tratamento de manutenção de doentes adultas com cancro do ovário. Neste sentido, o olaparib está aprovado em monoterapia, no tratamento de manutenção de doentes adultas com cancro do ovário, trompa de Falópio, ou peritoneal primário, epitelial seroso de alto grau, recidivado, sensível a platina, com mutação-BRCA (hereditária e/ou somática) que responde (resposta parcial ou completa) a quimioterapia baseada em platina. Adicionalmente, de acordo com dados acedidos na página do Infomed, em janeiro de 2022, o olaparib foi deferido com fincanciamento pelo SNS para o uso em monoterapia, para o tratamento de doentes adultos com mutações BRCA1/2 germinativas, que têm cancro da mama metastático ou localmente avançado triplo negativo. Os doentes devem ter sido previamente tratados com uma antraciclina e um taxano no contexto (neo)adjuvante ou metastático, a menos que estes tratamentos não fossem adequados para os doentes.

Outros PAP foram deferidos para o olaparib, mas sem custos para o SNS, em particular, em Novembro de 2020, para o tratamento de manutenção, em monoterapia, de doentes adultos com mutações BRCA1/2 germinativas que têm adenocarcinoma metastático do pâncreas e não progrediram após um período mínimo de 16 semanas de tratamento com platina num regime em primeira linha de quimioterapia e em, fevereiro de 2021, para o tratamento em monoterapia de doentes adultos com cancro da próstata metastático resistente à castração e mutações BRCA1/2 (germinativas e/ou somáticas) que progrediram após terapia prévia que incluía um novo agente hormonal, nos doentes que cumpram cumulativamente os seguintes critérios: doença sintomática; alternativas terapêuticas esgotadas, incluindo as opções de taxanos e hormonoterapia disponíveis no SNS.

No que diz respeito ao niraparib, o medicamento é financiando, em monoterapia, apenas para o tratamento de manutenção de doentes adultas com os seguintes cancros de alto grau, recidivantes e sensíveis a platina, sem mutação BRCA: cancro epitelial seroso do ovário, cancro das trompas de Falópio ou cancro peritoneal primário, os quais respondem (completa ou parcialmente) a quimioterapia à base de platina. O tratamento de doentes, no contexto acima, com mutação BRCA, não foi financiado até à data.

CONCLUSÃO

Os iPARP têm demonstrado uma eficácia significativa em diversos tipos de patologias oncológicas, na sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão e taxa de resposta. Apesar dos avanços significativos no estudo destes agentes direcionados, os melhores resultados terapêuticos verificam-se, também, através da colaboração de todos os profissionais de saúde envolvidos nas equipas multidisciplinares de acompanhamento do doente oncológico. O farmacêutico, pela proximidade ao doente, em conjunto com os outros profissionais de saúde, é essencial para o reporte e gestão das reações adversas destes medicamentos, contribuindo ativamente para o sucesso terapêutico e, sobretudo, para a melhoria da qualidade de vida do doente.[38,39]

MAFALDA JESUS[a,b]
MANUEL MORGADO[a,b,c]
ANA PAULA DUARTE[a,b,d]
[a]Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior (UBI), Covilhã
[b]CICS-UBI – Centro de Investigação em Ciências da Saúde, UBI, Covilhã
[c]Serviços Farmacêuticos, Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, Covilhã
[d]UFBI – Unidade de Farmacovigilância da Beira Interior, UBI, Covilhã

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021; 71(3): 209–49.
2. Sharma P, Jhawat V, Mathur P, Dutt R. Innovation in cancer therapeutics and regulatory perspectives. Med Oncol. 2022; 39(5): 76.
3. Santhosh S, Kumar P, Ramprasad V, Chaudhuri A. Evolution of targeted therapies in cancer: opportunities and challenges in the clinic. Future Oncol. 2015; 11(2): 279–93.
4. Padma VV. An overview of targeted cancer therapy. BioMedicine (Taipei). 2015; 5(4): 19.
5. Rose M, Burgess JT, O'Byrne K, *et al.* PARP Inhibitors: Clinical Relevance, Mechanisms of Action and Tumor Resistance. Front Cell Dev Biol. 2020 Sep 9; 8: 564601.
6. Murai J, Huang SN, Renaud A, *et al.* Stereospecific PARP trapping by BMN 673 and comparison with olaparib and rucaparib. Mol Cancer Ther. 2014;13(2):433–43.
7. Murai J, Huang SY, Das BB, *et al.* Differential trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors. Cancer Res. 2012; 72(21): 5588–99.
8. Pommier Y, O'Connor MJ, de Bono J. Laying a trap to kill cancer cells: PARP inhibitors and their mechanisms of action. Sci Transl Med. 2016; 8(362):1–8.
9. Satoh MS, Lindahl T. Role of poly(ADP-ribose) formation in DNA repair. Nature. 1992; 356(6367): 356–8.
10. Resumo das Características do Medicamento Talzenna®. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/talzenna-epar-product-information_pt.pdf.
11. Resumo das Características do Medicamento Zejula®. [acedido a 25-06-22] Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zejula-epar-product-information_pt.pdf.
12. Resumo das Características do Medicamento Lynparza®. [acedido a 25-06-22] Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_pt.pdf.
13. Resumo das Características do Medicamento Rubraca®. [acedido a 25-06-22] Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rubraca-epar-product-information_pt.pdf.
14. Konecny GE, Kristeleit RS. PARP inhibitors for BRCA1/2-mutated and sporadic ovarian cancer: current practice and future directions. Br J Cancer. 2016; 115(10): 1157-1173.
15. Yi M, Dong B, Qin S, *et al.* Advances and perspectives of PARP inhibitors. Exp Hematol Oncol. 2019; 8: 29.
16. Drean A, Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitor combination therapy. Crit Rev Oncol Hematol. 2016; 108: 73–85.
17. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, *et al.* DNA-Repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2015; 373(18): 1697–1708.
18. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, *et al.* Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017; 18(9): 1274–1284.
19. Ledermann J, Harter P, Gourley C, *et al.* Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014; 15(8): 852–861.
20. Robson M, Im S-A, Senkus E, *et al.* Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. N Engl J Med. 2017; 377(6): 523–33.
21. Golan T, Hammel P, Reni M, *et al.* Maintenance olaparib for germline BRCA-Mutated metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med. 2019; 381(4): 317–327.
22. Kristeleit RS, Oaknin A, Ray-Coquard I, *et al.* Antitumor activity of the poly (ADP- ribose) polymerase inhibitor rucaparib as monotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed, BRCA-mutated, high-grade ovarian cancer, and an update on safety. Int J Gynecol. 2019; 29(9): 1396–1404.
23. Abida W, Patnaik A, Campbell D, *et al.* Rucaparib in men with metastatic castration-resistant prostate cancer harboring a BRCA1 or BRCA2 gene alteration. J Clin Oncol. 2020; 38(32): 3763–3772.
24. Gallagher JR, Heap KJ, Carroll S, *et al.* Real-world adverse events with niraparib 200 mg/day maintenance therapy in ovarian cancer: a retrospective study. Futur Oncol. 2019; 15(36): 4197–206.
25. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, *et al.* Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. N Engl J Med. 2016; 375(22): 2154–2164.
26. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, *et al.* Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA Mutation. N Engl J Med. 2018; 379(8): 753–763.
27. Attwa MW, Kadi AA, Abdelhameed AS, *et al.* Metabolic stability assessment of new parp inhibitor talazoparib using validated LC–MS/MS methodology: in silico metabolic vulnerability and toxicity studies. Drug Des Devel Ther. 2020; 14: 783–793.
28. Mollica V, Rizzo A, Montironi R, *et al.* Current strategies and novel therapeutic approaches for metastatic urothelial carcinoma. Cancers (Basel). 2020; 12(6): 1449.
29. Branco C, Paredes J. PARP Inhibitors: From the Mechanism of Action to Clinical Practice. Acta Med Port. 2022; 35(2): 135–143.
30. De Bono J, Mateo J, Fizazi K, *et al.* Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2020; 382(22): 2091–2102.
31. Arora S, Balasubramaniam S, Zhang H, *et al.* FDA Approval Summary: Olaparib monotherapy or in combination with bevacizumab for the maintenance treatment of patients with advanced ovarian cancer. Oncologist. 2021; 26(1): e164–712.
32. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, *et al.* Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017; 390(10106): 1949–1961.
33. Lorusso D, Maltese G, Sabatucci I, *et al.* Phase I study of rucaparib in combination with bevacizumab in ovarian cancer patients: maximum tolerated dose and pharmacokinetic profile. Target Oncol. 2021; 16(1): 59–68.
34. Ramalingam SS, Thara E, Awad MM, *et al.* JASPER: Phase 2 trial of first-line niraparib plus pembrolizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer. Cancer. 2022; 128(1): 65–74.
35. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, *et al.* Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. Ann Oncol. 2020; 31(11): 1526–1535.
36. de Bono J, Ramanathan RK, Mina L, *et al.* Phase I, dose-escalation, two-part trial of the PARP inhibitor talazoparib in patients with advanced germline BRCA1/2 mutations and selected sporadic cancers. Cancer Discov. 2017; 7(6): 620–629.
37. Ricci AD, Rizzo A, Novelli M, *et al.* Specific toxicity of maintenance olaparib versus placebo in advanced malignancies: a systematic review and meta-analysis. Anticancer Res. 2020; 40(2): 597–608.
38. Evans L, Donovan B, Liu Y, *et al.* A tool to improve the performance of multidisciplinary teams in cancer care. BMJ Open Qual. 2019; 8(2): e000435.
39. Lamb B, Payne H, Vincent C, *et al.* The role of oncologists in multidisciplinary cancer teams in the UK: an untapped resource for team leadership? J Eval Clin Pract. 2011; 17(6): 1200–1206.
40. Jesus M, Morgado M, Duarte AP. PARP inhibitors: clinical relevance and the role of multidisciplinary cancer teams on drug safety. Expert Opin Drug Saf. 2021; 21(4): 541-551.
41. Berek JS, Matulonis UA, Peen U, *et al.* Safety and dose modification for patients receiving niraparib. Ann Oncol. 2018; 29(8): 1784–1792.
42. LaFargue CJ, Dal Molin GZ, Sood AK, Coleman RL. Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors. Lancet Oncol. 2019; 20(1): e15–28.
43. Lively A, Minard LV, Scott S, *et al.* Exploring the perspectives of healthcare professionals in delivering optimal oncology medication education. PLoS ONE. 2020; 15(2): e0228571.
44. Boşnak AS, Birand N, Diker Ö, *et al.* The role of the pharmacist in the multidisciplinary approach to the prevention and resolution of drug-related problems in cancer chemotherapy. J Oncol Pharm Pract. 2019; 25(6): 1312–1320.
45. Valgus JM, Aimee F, Gregory KM, *et al.* Integration of a clinical pharmacist into the hematology-oncology clinics at an academic medical center. Am J Health-Syst Pharm. 2011; 68(7): 613–619.
46. Simons S, Ringsdorf S, Braun M, *et al.* Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care. Support Care Cancer. 2011; 19(7): 1009–1018.
47. McKee M, Frei BL, Garcia A, *et al.* Impact of clinical pharmacy services on patients in an outpatient chemotherapy academic clinic. J Oncol Pharm Pract. 2011; 17(4): 387–394.

FICHA TÉCNICA

Publicação trimestral de distribuição gratuita da Ordem dos Farmacêuticos. Diretor: Helder Mota Filipe. Conselho Editorial: Aurora Simón (editora); Ana Cabral; Ana Paula Mendes; Francisco Batel Marques; Joana Amaral; João Gonçalves; J.A. Aranda da Silva; Manuel Morgado; Mara Guerreiro; M.ª Eugénia Araújo Pereira; Rita Oliveira; Rute Varela e Teresa Soares. Os artigos assinados são da responsabilidade dos respetivos autores.
Morada: Rua da Sociedade Farmacêutica n.º 18 – 1169-075 Lisboa – WWW.ORDEMFARMACEUTICOS.PT. ISSN: 2184-9072