



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Joana Daniela Catarino Estarreja

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “ Prostate cancer immunotherapy with Sipuleucel-T: past experiences and perspectives for the future” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Clementina Varela, da Dra. Ana Rita Fernandes e da Professora Doutora Olga Maria Fernandes Borges Ribeiro e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2021



UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA

Joana Daniela Catarino Estarreja

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada " Prostate cancer immunotherapy with Sipuleucel-T: past experiences and perspectives for the future" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Dra. Clementina Varela, da Dra. Ana Rita Fernandes e da Professora Doutora Olga Maria Fernandes Borges Ribeiro e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

**Outubro 2021**

Eu, Joana Daniela Catarino Estarreja, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016230160, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Prostate cancer immunotherapy with Sipuleucel-T: past experiences and perspectives for the future” 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, 27 de outubro de 2021.

Joana Daniela Catarino Estarreja

(Joana Daniela Catarino Estarreja)

## **Agradecimentos**

Aos meus pais e à minha irmã por todo o amor incondicional, pelo pilar que foram durante a elaboração desta Monografia. Por tudo o que me deram, desde os valores às oportunidades.

Aos meus avós, que sempre foram uma inspiração e sempre me motivaram a nunca desistir dos meus sonhos.

À minha orientadora, Professora Doutora Olga Ribeiro, pela orientação em todas as fases da elaboração da Monografia.

À Dra. Clementina e restante equipa dos serviços farmacêuticos do Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, pela amabilidade e simpatia com que me acolheram durante o estágio.

A toda a equipa da Farmácia Saúde, por me terem acolhido de forma tão carinhosa e por me fazerem sentir como parte da vossa equipa.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e aos seus docentes pelos conhecimentos transmitidos.

Ao João, pela paciência e pelos sorrisos.  
Por me ter dado a mão nos momentos difíceis.

Aos amigos da faculdade, por terem tornado estes cinco anos tão especiais.

Aos meus amigos de sempre por estarem sempre ao meu lado.

A todos, muito obrigada!

**Joana**

## Índice

### Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Lista de Abreviaturas.....	7
1. Nota introdutória.....	8
2. Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil.....	8
3. Os serviços farmacêuticos do IPOCFG, E.P.E.....	9
4. Análise SWOT.....	9
4.1 Pontos Fortes.....	10
4.1.1 Planificação do estágio curricular.....	10
4.1.2 Equipa de trabalho.....	10
4.1.3 Unidade Curricular de Farmacovigilância e Farmacoepidemiologia.....	10
4.1.4 Unidade Curricular de Farmácia Hospitalar.....	10
4.1.5 Formação proporcionada.....	10
4.1.6 Formação nos vários setores dos SF.....	11
4.1.7 Ações formativas.....	12
4.2. Pontos Fracos.....	13
4.2.1 Lacunas no plano de estudos do MICEF.....	13
4.2.2 Estágio observacional.....	13
4.2.3 Planificação do estágio.....	13
4.2.4 Duração do Estágio.....	14
4.2.5 Sector da Distribuição Tradicional.....	14
4.2.6 Sector da Distribuição em Dose Unitária.....	15
4.3 Oportunidades.....	16
4.3.1 Desenvolvimento de competências na relação “interprofissional”.....	16
4.3.2 Aprofundamento dos conhecimentos na área da oncologia.....	16
4.3.3 Contacto com o doente oncológico.....	16
4.4 Ameaças.....	16
4.4.1 Contexto pandémico.....	16
4.4.2 Condicionantes de Recursos Humanos.....	17
4.4.3 Sistema Informático “GHAF”.....	17
5. Casos Práticos.....	18
6. Considerações Finais.....	19

### Parte II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas.....	21
1. Nota Introdutória.....	22
2. Análise SWOT.....	23
2.1 Pontos Fortes.....	23
2.1.1 Localização e público-alvo.....	23
2.1.2 Equipa de trabalho.....	24
2.1.3 Organização da equipa de trabalho.....	24
2.1.4 Plano de estágio e integração gradual na dinâmica da farmácia.....	24
2.1.5 Preparação de medicamentos manipulados.....	25
2.1.6 Sifarma®: software de eleição.....	25

2.1.7 Diversidade de serviços farmacêuticos prestados.....	26
2.1.8 Preparação Individualizada da medicação .....	26
2.1.9 Diversidade de produtos de saúde .....	26
2.1.10. Forte componente de gestão e <i>merchandising</i> .....	27
2.2 Pontos Fracos.....	29
2.2.1 Lacunas no plano curricular do MICF .....	29
2.2.2 Insegurança.....	30
2.3 Oportunidades.....	30
2.3.1 Formações externas.....	30
2.3.2 Educação da população em tempo de pandemia .....	30
2.3.3 Assimilação dos nomes comerciais dos medicamentos.....	31
2.3.4 Cedência de medicamentos hospitalares.....	31
2.4 Ameaças .....	31
2.4.1 Atual contexto pandémico .....	31
2.4.2 Utentes pouco colaborantes no processo de aprendizagem do estagiário.....	32
2.4.3 Tipologia de utentes.....	32
3. Casos Clínicos .....	33
4. Considerações Finais.....	36

**Parte III - Monografia - “Prostate cancer immunotherapy with Sipuleucel-T: past experiences and perspectives for the future”**

Resumo.....	38
Abstract.....	38
List of Abbreviations.....	39
1. Introduction .....	40
1.1. Prostate cancer treatment paradigm .....	40
1.2. Cancer immunotherapy .....	41
1.3. Sipuleucel-T for the treatment of prostate cancer.....	42
2. The rationale behind Sipuleucel-T development.....	42
3. Mechanism of action of Sipuleucel-T.....	44
4. Manufacture process of Sipuleucel-T .....	45
5. Critical Quality attributes of the Sipuleucel-T .....	46
6. Approval of Sipuleucel-T by regulatory authorities: Efficacy and Safety Data .....	47
7. Delayed treatment effects of Sipuleucel-T.....	48
8. Sipuleucel-T earlier in the disease course.....	49
9. Optimizing the use of Sipuleucel-T.....	50
10. Novel combinations of Sipuleucel-T in metastatic castration-resistant prostate cancer .....	51
10.1. Combination therapy with Sipuleucel-T and hormonal treatments.....	51
10.2. Combination therapy with Sipuleucel-T and stereotactic ablative body radiation.....	52
10.3. Combination therapy with Sipuleucel-T and agents that may modulate the Immune Environment.....	52
11. Concluding Remarks & Future Perspectives .....	53
References .....	54

# **Parte I**

## **Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar**

## Lista de Abreviaturas

<b>AO</b>	Assistentes operacionais
<b>AUC</b>	<i>Area under the curve</i>
<b>CFLV</b>	Câmara de fluxo laminar vertical
<b>CFT</b>	Comissão de Farmácia e Terapêutica
<b>CICr</b>	<i>Clearance</i> da creatinina
<b>DCI</b>	Denominação comum internacional
<b>DDU</b>	Distribuição em Dose Unitária
<b>DT</b>	Distribuição Tradicional
<b>FFUC</b>	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
<b>FHNM</b>	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
<b>GHAf</b>	Software Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia
<b>IPOCFG, E.P.E</b>	Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, Entidade Pública Empresarial
<b>RAM</b>	Reação Adversa ao Medicamento
<b>SF</b>	Serviços Farmacêuticos
<b>SWOT</b>	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>
<b>TDT</b>	Técnicos de diagnóstico e terapêutica
<b>UC</b>	Unidade curricular
<b>UPC</b>	Unidade de Preparação de Citostáticos

## **I. Nota introdutória**

O atual plano de estudos do mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) contempla a unidade “Estágio Curricular” que tem como principal objetivo proporcionar aos alunos experiências em contexto real, que permitam a aplicação dos conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do curso, e o desenvolvimento de competências adicionais importantes ao exercício da profissão farmacêutica. Foi neste sentido, e pela vontade de conhecer o dia-a-dia do Farmacêutico Hospitalar, que decidi fazer o estágio em Farmácia Hospitalar. A escolha do IPOCFG, E.P.E. como local de estágio foi fundamentalmente motivada pelo meu interesse na área da oncologia.

O meu estágio, com a duração de 280 horas, decorreu ao longo de oito semanas durante os meses de fevereiro e de março, pela orientação da Dra. Clementina Varela (Diretora dos Serviços Farmacêuticos).

Como preconizado nas normas orientadoras do estágio, o presente relatório baseia-se numa análise SWOT, na qual faço uma reflexão sobre os vários aspetos que condicionaram a minha experiência nos serviços farmacêuticos do IPOCFG, E.P.E. Esta possui uma vertente interna (Pontos Fortes e Pontos Fracos) e uma vertente externa (Oportunidades e Ameaças). Adicionalmente, apresento três casos clínicos que espelham alguns dos conhecimentos adquiridos ao longo desta experiência.

## **2. Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil**

O Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, E.P.E. é uma unidade hospitalar com mais de meio século de história, integrada no Grupo Hospitalar Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil juntamente com os Institutos de Oncologia de Lisboa e do Porto. Inaugurado em 1962, é a unidade de referência em cuidados oncológicos da região centro de Portugal destacando-se, também, no domínio da investigação e do ensino. É, ainda, de referir a transformação desta instituição numa Entidade Pública Empresarial (EPE), em 2005, na sequência da publicação dos Decretos-Lei n.º 93/2005 e n.º 233/2005.

Situada na Avenida Bissaya Barreto, esta instituição é constituída por cinco blocos interligados entre si, nos quais se distribuem os diversos serviços, entre eles, os Serviços Farmacêuticos (SF).

### **3. Os serviços farmacêuticos do IPOCFG, E.P.E**

Os SF localizam-se no primeiro piso do edifício dos Cuidados Paliativos e do “Hotel” para doentes. Aqui, trabalham diariamente cerca de 30 profissionais, entre os quais 10 farmacêuticos, 12 técnicos de diagnóstico e terapêutica e 5 assistentes operacionais. No que diz respeito às instalações, estas acompanham a pluralidade das funções e competências dos farmacêuticos hospitalares. Assim, o espaço físico encontra-se devidamente organizado em várias seções de forma a permitir a execução das diversas tarefas com o máximo rigor, profissionalismo e segurança. Distinguem-se os setores de distribuição tradicional; distribuição em dose unitária; ambulatório; e unidade de preparação de citostáticos. Adicionalmente, os SF dispõem de um armazém (local de armazenamento dos diversos produtos farmacêuticos); de dois gabinetes administrativos; de uma área de farmacotecnia e reembalagem; de uma zona de receção de encomendas (próxima do acesso traseiro aos SF); e de uma biblioteca. Por questões de logística e segurança os injetáveis de grande volume, os gases medicinais e as substâncias inflamáveis são armazenados fora das instalações principais da farmácia. A radiofarmácia integra o serviço de medicina nuclear.

### **4. Análise SWOT**

Na análise SWOT feita relativamente ao meu estágio, abaixo apresentada, considerei como:

- Pontos Fortes - as características dos SF do IPOCFG ou do plano de estudos do MICEF que beneficiaram a minha aprendizagem e o meu desempenho ao longo do estágio, respetivamente;
- Pontos Fracos - as características dos SF do IPOCFG ou do plano de estudos do MICEF que dificultaram a minha aprendizagem e o meu desempenho ao longo do estágio;
- Oportunidades - situações externas aos SF do IPOCFG ou ao MICEF que se demonstraram como mais-valias e que potenciaram a minha experiência e formação;
- Ameaças - situações externas aos SF do IPOCFG ou ao MICEF que se demonstraram como negativas ou que colocaram em risco a minha aprendizagem ao longo do estágio.

## **4.1 Pontos Fortes**

### **4.1.1 Planificação do estágio curricular**

O meu estágio nos SF do IPOCFG, E.P.E seguiu um plano preconizado e realizado há já alguns anos nesta instituição. Envolveu duas semanas em cada um dos principais setores dos SF nomeadamente nos setores de Distribuição Tradicional; Distribuição em Dose Unitária; Ambulatório; e UPC. A passagem por estes setores permitiu-me compreender a dinâmica dos SF e das demais atividades desenvolvidas pelo farmacêutico hospitalar.

### **4.1.2 Equipa de trabalho**

Os SF do IPOCFG possuem uma equipa de trabalho jovem e dinâmica, pautada por um grande sentido de interajuda que se fez notar também no decorrer do meu estágio. Todos os elementos da equipa se mostraram disponíveis no esclarecimento das minhas dúvidas, o que tornou o processo de aprendizagem e formação menos intimidante e mais proveitoso.

### **4.1.3 Unidade Curricular de Farmacovigilância e Farmacoepidemiologia**

Considero que a integração da Unidade Curricular de Farmacovigilância e Farmacoepidemiologia é uma mais-valia no programa de MICF uma vez que foi nesta UC que fiquei a conhecer conceitos importantes, tais como o processo de notificação de reações adversas medicamentosas (RAM) e o sistema de notificação espontânea. Estes conceitos, para além de serem de extrema importância, estão muito presentes no meio hospitalar.

### **4.1.4 Unidade Curricular de Farmácia Hospitalar**

Considero que a integração da Unidade Curricular de Farmácia Hospitalar é uma mais-valia no programa de MICF uma vez que me permitiu conhecer o papel do farmacêutico em âmbito hospitalar o que, por sua vez, facilitou a minha integração nos SF do IPOCFG.

### **4.1.5 Formação proporcionada**

A par com a minha passagem pelos principais setores dos SF, vários foram os meios de aprendizagem proporcionados, desde o acesso ao manual de procedimentos, ao contacto com informação científica atualizada e à visita ao serviço de medicina nuclear e radioterapia.

Acresce a isto, a disponibilidade das farmacêuticas em me esclarecer as dúvidas colocadas, o que contribuiu igualmente para a evolução que senti findo o período de estágio.

#### **4.1.6 Formação nos vários setores dos SF**

Este estágio permitiu-me compreender a verdadeira dinâmica dos principais setores dos serviços farmacêuticos do IPOCFG. De seguida, abordo o trabalho realizado em cada um destes setores, e que foram a base para os conhecimentos que adquiri no decorrer do estágio.

##### **A. Sector do Ambulatório**

O ambulatório é o setor da farmácia hospitalar onde é feita a dispensa de medicamentos aos doentes. Dada a natureza de atuação do IPOCFG, E:P.E, esta dispensa é dirigida ao doente oncológico e acompanha normalmente os ciclos de quimioterapia. A cedência da medicação é sempre antecedida pela validação farmacêutica, na qual o farmacêutico procede à identificação do doente, do medicamento, da forma farmacêutica, da posologia, da via de administração, e da data da próxima consulta. Este último passo é fundamental para uma dispensa racional, fundamental face aos *stocks* limitados impostos pelos elevados custos associados à terapêutica oncológica. Nos casos de cedência de medicamentos de justificação clínica obrigatória - tais como a abiraterona, a enzalutamida e o ibrutinib - é também necessário fazer uma verificação prévia de que o doente está autorizado pela CFT a fazer o respetivo tratamento. O ato da dispensa prossegue com o aconselhamento farmacêutico, no qual é indicada a posologia, o modo de administração, os possíveis efeitos secundários, entre outras precauções.

Ao acompanhar todo este processo pude verificar que a medicação com maior rotação é a hormonoterapia (como o anastrozol, o letrozol, e o tamoxifeno) e a terapêutica anti-emética (como o ondansetron, a dexametasona e o aprepitant). Destaco também a cedência de injeções de filgastrim (indicadas na neutropenia induzida por citotóxicos), bem como de nistatina e lidocaína (para uso na prevenção e tratamento de mucosites, e alívio de dor e desconforto associados). Adicionalmente, pude acompanhar as farmacêuticas no atendimento dos doentes e observar a validação farmacêutica; ajudar na preparação da medicação; abrir fichas de doentes sob terapêutica de justificação clínica obrigatória; explicar a terapêutica anti-emética aos doentes; e auxiliar na conferência do receituário. Para além disso, foi-me proposto a elaboração de um folheto informativo sobre o Lorlatinib, destinado a ser entregue aos doentes no ato da sua dispensa.

## B. Setor da UPC

A UPC é o setor da farmácia dedicada à preparação de citotóxicos, fármacos utilizados no tratamento das doenças oncológicas, seja em contexto neoadjuvante, adjuvante ou de cuidados paliativos. O dia-a-dia nesta unidade compreende a validação das prescrições médicas pelos farmacêuticos; a manipulação dos citotóxicos pelos TDT; finalizando com a validação farmacêutica, embalagem e rotulagem final. Após isto, os manipulados são encaminhados ao Hospital de Dia ou Internamento, onde são novamente validados pelo enfermeiro e administrados ao doente oncológico.

Na minha passagem por este setor tive a oportunidade de observar o processo de validação das prescrições feita pelas farmacêuticas. A este respeito, pude verificar que compreende uma análise crítica na qual o farmacêutico procura assegurar a segurança e eficácia do tratamento. Nesse sentido, o farmacêutico procede à identificação do médico, do doente, verifica a data de prescrição e, por fim, faz uma análise da adequabilidade do protocolo de quimioterapia face ao doente e à sua situação clínica. Isto é, tendo em conta os dados do doente (diagnóstico, peso, altura, superfície corporal, função renal, histórico de tratamento, entre outros) o farmacêutico verifica se o protocolo selecionado é o mais adequado e se a dose prescrita, a via de administração, o soro de diluição, o volume e tempo de perfusão e o número e dia do ciclo estão também conformes. Desta análise podem resultar diversas intervenções farmacêuticas, que compreendem o contacto com o médico prescriptor. Tudo isto contribui para o aprofundamento dos conhecimentos na área da oncologia.

### **4.1.7 Ações formativas**

Os contínuos avanços científicos e tecnológicos que caracterizam a área da saúde e marcam a indústria farmacêutica exigem uma forte aposta na formação contínua dos profissionais de saúde, pois só dessa forma é possível dar resposta aos melhores interesses e necessidades dos doentes. Nesse sentido, os SF do IPOCFG investem na formação contínua dos seus profissionais, direcionando-os e proporcionando-lhes diversas formações e colaborando ainda com iniciativas da instituição. Foi na sequência desta máxima, que assisti a uma formação sobre o Venetoclax (potente inibidor da proteína anti-apoptótica BCL-2).

## **4.2. Pontos Fracos**

### **4.2.1 Lacunas no plano de estudos do MICF**

Ciente de que as saídas profissionais inerentes à profissão farmacêutica são muitas e bastante diversas, considero que o contacto com as mais diversas UC do plano de estudos do MICF proporciona aos alunos uma formação multidisciplinar muito completa, que se mostra profícua a todos os níveis. Contudo, e ainda que atente que esta multidisciplinaridade seja um ponto positivo, considero que o número de aulas semanais dedicadas às UC de Farmacologia I, Farmacologia II e Farmacoterapia é insuficiente para uma abordagem clara de todos os conteúdos previstos no programa, o que se fez sentir no decorrer do meu estágio em Farmácia Hospitalar. De facto, uma das maiores dificuldades que senti ao longo desta experiência foi a quantidade de medicamentos que me eram desconhecidos, justificado em parte pela fraca abordagem dos medicamentos de uso exclusivo hospitalar ao longo do MICF. Acresce a isto, o facto de o repertório de medicamentos usado no IPOCFG ser muito específico e focado no campo oncológico, conhecimento também pouco explorado.

Assim, defendo que o plano de estudos do MICF possa ser melhorado, sendo que a minha sugestão passa por alargar o horário e o programa das UC acima referidas, compensando com a diminuição do programa das UC de Dermofarmácia e Cosmética e de Hidrologia e Análises Hidrológicas que considero desnecessariamente exaustivo. Alternativamente, sugiro que se permita a diferenciação do plano de estudos entre os alunos, através da implementação de mais UC de carácter opcional.

### **4.2.2 Estágio observacional**

O estágio foi maioritariamente observacional, e não me foi possível participar ativamente na realização das tarefas. Deste modo, não foi possível obter uma formação prática consistente.

### **4.2.3 Planificação do estágio**

Não obstante ao já referido acima, considero que existem alguns pontos menos bons na distribuição do plano de estágio proposto, segundo o que descrevo de seguida. Por um lado, a monotonia do setor da distribuição tradicional deu lugar a que existissem inúmeros “períodos mortos” ao longo das duas semanas que estive neste sector. Por outro lado, dada a diversidade de protocolos de quimioterapia que existem, e face ao curto tempo que

permaneci no sector da UPC, denoto a dificuldade que senti em apreender toda a informação na minha passagem por este sector. Deste modo considero que seria benéfico o ajuste do tempo de permanência do estagiário em cada um dos setores, de acordo com a dinâmica de trabalho de cada um deles. Por exemplo, sugiro a redução do tempo de permanência dos estagiários no sector de distribuição tradicional, e o seu alargamento no setor da UPC.

#### **4.2.4 Duração do Estágio**

Tendo em conta que as áreas de atuação do farmacêutico na área hospitalar são muitas e diversas, dois meses são insuficientes para ganhar autonomia e confiança na realização de tarefas por parte do estagiário. Por consequência, o estágio acaba por ser maioritariamente observacional, e não nos é possível participar ativamente na realização das mesmas, não permitindo obter uma formação prática consistente. Por outro lado, não nos é possível integrar todos os setores dos SF, nomeadamente a seção de Ensaio Clínicos e CFT, não permitindo realizar as potencialidades totais do estágio. Nesse sentido, sou da opinião de que a duração dos estágios curriculares seja alargada.

#### **4.2.5 Sector da Distribuição Tradicional**

O setor da distribuição tradicional está fundamentalmente direcionado para a reposição dos *stocks* dos diversos serviços clínicos do IPOCFG, no que diz respeito a produtos de maior consumo, produtos de maior volume (soros, nutrição), e produtos inflamáveis. Estes *stocks* são previamente estabelecidos por cada diretor de serviço, enfermeiro-chefe e por um farmacêutico, e são periodicamente revistos e ajustados aos consumos médios mais recentes. De forma a aumentar a eficiência do serviço prestado pelos SF, a reposição dos *stocks* segue um plano semanal, sendo que a cada serviço clínico é atribuído um dia durante o qual são atendidas as respetivas requisições. Esta função está a cargo dos TDT.

Apesar das vantagens associadas a este tipo de distribuição, nomeadamente no que toca à adaptação do *stock* às necessidades de cada serviço, esta acarreta também alguns problemas. Se na teoria o objetivo passa por reduzir o *stock* ao estritamente necessário, na prática nem sempre é o que acontece, verificando-se a acumulação de *stock* nas enfermarias. Nesse sentido, o setor da Distribuição Tradicional passou a integrar uma visita semanal ao serviço de Oncologia Médica, na qual os TDT procedem à revisão dos *stocks*, conferindo ainda os prazos de validade, o aspeto e as condições de armazenamento dos produtos. Isto permite não só otimizar a gestão dos medicamentos, como também aliviar o trabalho do enfermeiro que fica

assim disponível para outras tarefas. Decerto que a extensão desta iniciativa aos restantes serviços será vantajosa.

Na minha passagem por este sector pude auxiliar os TDT no atendimento das requisições e respetiva conferência, e contactar com diversos medicamentos e produtos de uso exclusivo hospitalar que desconhecia até então. Apesar de considerar este último aspeto como positivo, considero que existiram inúmeros “períodos mortos” que poderiam ter sido direcionados para o exercício de outras funções.

#### **4.2.6 Sector da Distribuição em Dose Unitária**

A distribuição em dose unitária é um sistema de distribuição de medicamentos que permite cobrir as necessidades diárias dos doentes internados. Esta distribuição caracteriza-se pelo fornecimento individual da medicação para um período de 24 horas. O funcionamento difere apenas às sextas-feiras nas quais a medicação é preparada para 72 horas, de forma a cobrir também as necessidades do fim-de-semana. A distribuição diária da medicação é feita através de gavetas individuais, preparadas pelos TDT, segundo prescrição médica previamente validada por farmacêuticos. Nesta validação, todos os parâmetros têm de estar em conformidade tais como a identificação do doente, a DCI, a dose, a frequência, a forma farmacêutica e a via de administração. Após a preparação das gavetas individuais segue-se a conferência cruzada, na qual um segundo TDT atesta a correta seleção da terapêutica. Por fim, as gavetas são transportadas até ao respetivo serviço de internamento. Importa realçar que comparativamente à DT, a DDU apresenta uma maior garantia de que o medicamento prescrito chega no momento certo, de forma segura, ao doente certo.

Ao longo das duas semanas em que estive neste setor acompanhei os TDT na preparação das cassetes de medicamentos, nas devoluções e na reposição de *stocks*. No entanto, considero que teria sido mais vantajoso acompanhar as farmacêuticas no exercício da validação das prescrições, dada a análise crítica e à integração de conceitos de farmacologia a que obriga. Não obstante, procurei sempre fazer uma análise crítica dos diversos esquemas terapêuticos, à medida que procedia à preparação das cassetes individuais.

## **4.3 Oportunidades**

### **4.3.1 Desenvolvimento de competências na relação “interprofissional”**

Ao longo do estágio pude visitar os diferentes serviços do IPOCFG (Radioterapia, Hospital de dia, entre outros), contactar com diferentes classes profissionais da área da Saúde, e trocar experiências com estagiários de outros cursos, nomeadamente do curso de Farmácia e do curso de Imagem Médica e Radioterapia. Tudo isto permitiu que adquirisse uma visão mais abrangente da dinâmica e multidisciplinaridade do trabalho diário desenvolvido num centro hospitalar. Deste modo pude apurar competências na área das relações interprofissionais, que certamente serão importantes para a minha integração no mercado de trabalho.

### **4.3.2 Aprofundamento dos conhecimentos na área da oncologia**

O facto do IPOCFG,E.P.E. ser uma referência no diagnóstico e tratamento da doença oncológica em toda a Região Centro do país, estando exclusivamente direccionado para o tratamento destas patologias, permitiu-me expandir os conhecimentos relativos a fármacos citostáticos, hormonoterapias e imunoterapias, assim como contactar com diversos esquemas terapêuticos usados neste âmbito. Tudo isto contribuiu para aprofundar os meus conhecimentos na área da oncologia.

### **4.3.3 Contacto com o doente oncológico**

Ao longo do estágio, e em especial no sector do ambulatório, tive a possibilidade de contactar diretamente com o doente oncológico. Contactar com estas pessoas, com a força e esperança que transbordam ao lutar com uma doença tão devastadora quanto o cancro, e ver a forte componente humanística que reina na instituição foi sem dúvida marcante e enriquecedora a nível pessoal.

## **4.4 Ameaças**

### **4.4.1 Contexto pandémico**

Uma vez por semana realiza-se a “visita médica” aos serviços de Radioterapia e Medicina Interna. Nesta visita uma equipa multidisciplinar – da qual fazem parte um farmacêutico, o diretor de serviço médico e enfermeiro-chefe – faz uma reflexão conjunta sobre o quadro

clínico dos doentes internados nos respetivos serviços. O farmacêutico tem nesta oportunidade a possibilidade de emitir a sua opinião no que diz respeito à adequabilidade da terapêutica instituída nomeadamente no que diz respeito ao esquema posológico, via de administração e interações medicamentosas.

Face ao contexto pandémico que atravessamos foram estabelecidas várias medidas no funcionamento dos diversos serviços do IPOCFG, com o objetivo de garantir a segurança e o menor risco de contágio dos doentes oncológicos. Como parte dessas medidas, foi limitado o acesso de pessoas fora do quadro laboral aos diversos serviços do IPOCFG. Dessa forma não me foi permitido acompanhar as farmacêuticas durante a visita médica, o que de resto veio limitar o meu processo de aprendizagem.

#### **4.4.2 Condicionantes de Recursos Humanos**

O farmacêutico hospitalar tem um papel fundamental na construção dos protocolos de quimioterapia, como também faz parte da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), equipa multidisciplinar responsável, entre outras coisas, pela validação final destes protocolos. Ainda que esta informação me tenha sido direcionada, não pude observar na prática o trabalho desenvolvido a este nível devido à sobrecarga de trabalho dos farmacêuticos envolvidos nestas funções.

#### **4.4.3 Sistema Informático “GHAF”**

Os SF do IPOCFG utiliza como sistema informático o GHAF. Este sistema permite, entre muitas outras coisas, a realização e receção de encomendas; a gestão dos *stocks*, e a gestão dos lotes e dos prazos de validade dos diversos medicamentos e produtos farmacêuticos. Isto, por sua vez, contribui para a eficiência, rapidez e qualidade dos SF prestados; oferece uma maior segurança na utilização dos produtos; e contribui para a viabilidade financeira e económica dos SF. Desta forma, este sistema assume elevada importância na gestão dos SF e na subsistência da própria instituição, já que cerca de 40 % do orçamento do IPOCFG é direcionado aos gastos em medicamentos.

Apesar da importância que reconheço ao GHAF, este sistema é bastante complexo e pouco intuitivo, pelo que senti alguma dificuldade em acompanhar as farmacêuticas no seu manuseamento. Adicionalmente, não tive contacto direto com o sistema, já que é necessário um código de acesso individual apenas disponibilizado aos profissionais. Nesse sentido considero que condicionou e dificultou o processo de aprendizagem.

## 5. Casos Práticos

No decorrer do estágio curricular tive a oportunidade de acompanhar diversas intervenções farmacêuticas. Nesse sentido, apresento de seguida alguns casos práticos que refletem não só as aprendizagens que retirei, como também o contributo inegável do farmacêutico hospitalar na garantia da segurança e bem-estar do doente.

### Caso Prático I

Protocolo de um doente com diagnóstico de carcinoma de pequenas células do pulmão, ao qual tinha sido prescrito 500 mg de carboplatina.

Sendo a carboplatina altamente nefrotóxica, a dose de fármaco é ajustada individualmente de acordo com a função renal dos doentes. Assim, no âmbito da validação farmacêutica, verifica-se se a dose prescrita pelo médico corresponde à indicada para o doente em questão.

Neste caso consultámos os dados indicativos da função renal do doente e procedemos aos cálculos necessários. Usámos para o efeito a fórmula de Calvert, segundo o que apresento de seguida:

Dados	Fórmula
CICr= 75,97 ml/min	$Dose (mg) = target\ AUC (mg/ml \times min) \times [GFR (ml/min) + 25]$
Target AUC= 6	$Dose (mg) = 6 \times (75,97 + 25)$
	$Dose (mg) = 605,82$

Após isto, verificámos que a dose prescrita era cerca de 100 mg inferior ao calculado (605,82 mg). Uma vez que esta diferença demonstrou ser superior a 10 %, a farmacêutica iniciou contacto com o médico do doente, de forma a perceber se estaríamos perante um erro ou se haveria alguma outra razão para a dose prescrita ser inferior à esperada.

### Caso Prático II

Os ciclos de tratamento com cisplatina são intervalados por um período de tempo de 21 dias, durante os quais o doente faz terapêutica com filgastrim. Pretende-se, com isto, que haja a regeneração da medula óssea, dada a neutropenia induzida por esta terapêutica.

Contudo, na minha passagem pela UPC pude verificar que os doentes nem sempre recuperam neste intervalo de tempo, mesmo cumprindo a terapêutica com filgastrim. Foi o caso de um doente que, aparecendo para fazer novo ciclo com cisplatina, continuava a

apresentar neutropenia. Após esta observação, a farmacêutica entrou em contacto com o médico, tendo sido a decisão final adiar o tratamento.

### **Caso Prático III**

Na minha passagem pela UPC, contactei com o protocolo de uma doente diagnosticada com cancro da mama, que fazia tratamento com pertuzumab + transtuzumab + paclitaxel.

Segundo protocolo, o ciclo de tratamento inicia-se no dia 1 com a administração dos três fármacos, seguido da toma de paclitaxel no dia 8 e 15 desse mesmo ciclo. Isto permite que haja um intervalo de 21 dias entre duas tomas consecutivas de pertuzumab + transtuzumab e, assim, que haja a regeneração da medula óssea.

Contudo, no âmbito da validação farmacêutica, verificámos que no dia 15 vinha também prescrito pertuzumab e transtuzumab, não cumprindo os 21 dias de intervalo entre ciclos. Seguiu-se, por isso, uma intervenção farmacêutica.

## **6. Considerações Finais**

Após uma reflexão final sobre o meu estágio nos serviços farmacêuticos do IPOFG, afirmo, com toda a certeza, que constituiu uma etapa bastante enriquecedora na minha formação enquanto futura farmacêutica. Para além de me permitir consolidar conhecimentos adquiridos ao longo do MICEF, este estágio deu-me a oportunidade de acompanhar, de perto, a realidade do farmacêutico hospitalar. Mas mais do que isso, foi um período de aprendizagem motivante, numa área que tanto me cativa como a da oncologia. A este respeito, não posso deixar de salientar a enorme contribuição da equipa de farmacêuticas que, sempre que possível, estiveram disponíveis para me ensinar e elucidar nas diversas vertentes da terapêutica oncológica.

Com a certeza de que ainda tenho um longo caminho a percorrer e muitas mais experiências a viver, não tenho dúvidas de que esta experiência me moldou e moldará como futura profissional, face ao exemplo de dedicação, de contínua superação, de resiliência e de enorme sentido de responsabilidade que vi ser depositado no dia-a-dia por esta equipa. Um último sentimento de orgulho na classe profissional que escolhi.

# **Parte II**

## **Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

## Lista de Abreviaturas

<b>DCI</b>	Denominação Comum Internacional
<b>E.coli</b>	Escherichia coli
<b>FFUC</b>	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
<b>FS</b>	Farmácia Saúde
<b>MICF</b>	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
<b>MNSRM</b>	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
<b>MSRM</b>	Medicamento Sujeito a Receita Médica
<b>PIM</b>	Preparação Individualizada da Medicação
<b>SNS</b>	Sistema nervoso central
<b>SWOT</b>	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>
<b>UC</b>	Universidade de Coimbra
<b>UV</b>	Ultra-violeta

## Nota Introdutória

O estágio curricular surge como a derradeira Unidade Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), onde se pretende que o estudante aplique e aperfeiçoe os conhecimentos científicos adquiridos ao longo do curso, bem como providenciar o estudante com novas competências que só num contexto profissional se revela possível. Neste sentido, a realização do estágio em Farmácia Comunitária assume particular relevância no atual plano de estudos do MICF.

O meu estágio em Farmácia Comunitária, com a duração de 640 horas, decorreu entre os meses de abril e julho, na Farmácia Saúde, sob a orientação da Dra. Ana Rita Fernandes.

O presente relatório é relativo ao estágio realizado e tem como objetivo elucidar quanto à sua pertinência na minha formação académica, bem como da adequação e enquadramento do plano de estudos do MICF face às saídas profissionais. Assim, está elaborado na forma de uma Análise SWOT onde faço uma reflexão geral sobre os Pontos Fortes (*Strengths*), Pontos Fracos (*Weaknesses*), Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*) que, de alguma forma, influenciaram o meu estágio e a minha aprendizagem. Destaco ainda alguns exemplos práticos que contribuíram para a bagagem de conhecimentos adquirida.

## **Análise SWOT**

Na análise SWOT feita relativamente ao meu estágio, abaixo apresentada, considereei como:

- Pontos Fortes - as características da farmácia ou do plano de estudos do MICF que beneficiaram a minha aprendizagem e o meu desempenho ao longo do estágio, respetivamente;
- Pontos Fracos - as características da farmácia ou do plano de estudos do MICF que dificultaram a minha aprendizagem e o meu desempenho ao longo do estágio;
- Oportunidades - situações externas à farmácia ou ao MICF que se demonstraram como mais-valias e potenciaram a minha experiência e aprendizagem durante o estágio;
- Ameaças - situações externas à farmácia ou ao MICF que se demonstraram como negativas ou que colocaram em risco a minha aprendizagem ao longo do estágio.

### **2.1 Pontos Fortes**

#### **2.1.1 Localização e público-alvo**

A Farmácia Saúde (FS) está localizada no centro comercial E.Leclerc, na cidade da Figueira da Foz. Para além de isto constituir, por si só, uma enorme vantagem na medida em que tem sempre estacionamento garantido, a FS encontra-se rodeada por uma extensa zona habitacional. Adicionalmente, encontra-se próxima da Unidade de Saúde Familiar de Buarcos e de São Julião, de várias clínicas privadas, e ainda do Hospital Distrital da Figueira da Foz. Tudo isto, juntamente com os inúmeros acessos rodoviários e com a proximidade às praias da região, faz desta uma farmácia com enorme afluência de utentes, sendo que a heterogeneidade da população que serve é também bastante marcada – desde moradores locais a turistas nacionais e estrangeiros.

Mais do que o enorme desafio que isto revelou ser, o confronto diário com um público-alvo tão heterogéneo foi extremamente positivo e profícuo ao longo do meu estágio uma vez que me permitiu fazer atendimentos muito diversificados, proporcionando-me um processo constante de aprendizagem.

### **2.1.2 Equipa de trabalho**

A farmácia saúde contempla uma equipa técnica jovem e dinâmica constituída por Farmacêuticos, Técnicos de Farmácia, Técnicos Auxiliares de Farmácia e técnicos indiferenciadas. Todos os elementos da equipa demonstraram, desde o primeiro momento, enorme disponibilidade para esclarecer as minhas dúvidas e ultrapassar as minhas dificuldades, havendo sempre uma partilha de conhecimentos centrada na minha evolução. Deste modo, pude sentir uma crescente confiança no decorrer do estágio, o que tornou o processo de aprendizagem e formação mais profícuos e menos intimidantes.

### **2.1.3 Organização da equipa de trabalho**

A equipa de trabalho da FS está organizada de forma que a cada um dos elementos seja delegada uma ou mais responsabilidades específicas. Por exemplo, a preparação de manipulados, a preparação individualizada da medicação, a receção de encomendas, a conferência do receituário, as linhas de cosmética, os produtos de veterinária, entre outros, estão sob a responsabilidade de diferentes elementos. Esta distribuição de funções contribui naturalmente para a otimização do funcionamento da farmácia. Para além disso, possibilita que haja um conhecimento aprofundado nas mais diversas áreas de atuação do farmacêutico, o que por sua vez se traduz numa elevada capacidade de resposta às mais diversas exigências dos utentes.

No que diz respeito ao estágio, considero que a organização da equipa de trabalho conforme descrito acima facilitou o meu processo de aprendizagem uma vez que perante qualquer dúvida mais específica que surgisse, sabia a quem me dirigir para obter um esclarecimento o mais completo e pormenorizado possível.

### **2.1.4 Plano de estágio e integração gradual na dinâmica da farmácia**

O campo de atuação do farmacêutico comunitário engloba uma panóplia de atividades que vão muito além do ato de venda percecionado pelo público. O meu estágio na FS permitiu-me desenvolver, numa sequência lógica, as várias funções que a este competem. No primeiro mês desempenhei essencialmente tarefas de *backoffice*, tendo procedido à gestão de encomendas e de devoluções, definição de preços e ao armazenamento dos medicamentos e outros produtos de saúde. Nas duas semanas que se seguiram pude acompanhar o atendimento realizado pelos vários elementos da equipa, onde fui gradualmente interiorizando a dinâmica de um atendimento de excelência. Findo este período, passei a fazer o atendimento ao público

de forma autónoma, tarefa que vim a desempenhar até ao fim do período de estágio. Na última semana tive ainda a oportunidade de colaborar na preparação de medicamentos manipulados.

Considero a possibilidade de desempenhar todas estas tarefas um ponto extremamente positivo no meu estágio uma vez que me permitiu compreender a verdadeira dinâmica do dia-a-dia de uma farmácia comunitária, assim como ganhar prática em todas as suas vertentes de trabalho. Adicionalmente, a possibilidade de iniciar as tarefas de forma gradual e segundo uma sequência lógica revelou-se igualmente vantajoso ao longo do estágio, uma vez que o bom conhecimento das tarefas de *backoffice* se revela imprescindível para assegurar a máxima qualidade do atendimento ao público.

### **2.1.5 Preparação de medicamentos manipulados**

Os avanços científicos no sector da indústria e da tecnologia farmacêutica resultaram na diminuição da preparação de medicamentos manipulados ao nível da farmácia de oficina. No entanto, perante casos de indivíduos cuja farmacocinética se encontre alterada, perante a necessidade de ajuste de dose em formulações de uso pediátrico, e perante a inexistência de certas preparações no mercado, torna-se imperativo recorrer à galénica. A FS constitui uma referência a este nível e diariamente recebe inúmeros pedidos para a preparação de manipulados, na maioria das vezes por intermédio de médicos da região que encaminham os próprios utentes para esta farmácia. Desse modo, durante o meu período de estágio tive oportunidade de assistir e auxiliar na preparação de alguns manipulados. Destaco aqui a preparação de cápsulas de magnésio. Considero esta oportunidade um ponto positivo do meu estágio, dado que defendo que o farmacêutico deve estar apto a realizar todas as tarefas que a ele lhe competem.

### **2.1.6 Sifarma®: software de eleição**

A FS utiliza como sistema informático o Sifarma®, um *software* de gestão e atendimento utilizado em 90 % das farmácias em Portugal. Este sistema é uma ferramenta valiosa na execução das mais diversas tarefas do quotidiano da farmácia permitindo, entre muitas outras coisas, a realização e receção de encomendas, a gestão de *stocks* e a gestão dos lotes e prazos de validade. Isto, por sua vez, contribui para a eficiência e rapidez dos serviços prestados, oferece uma maior segurança na utilização dos produtos, e contribui para a viabilidade financeira da farmácia. Adicionalmente, o Sifarma® disponibiliza informação científica relativa aos MSRM e MNSRM. Permite também aceder ao histórico dos utentes com ficha na farmácia.

A devida integração de toda esta informação, a par com os conhecimentos científicos tidos, contribui para a prestação de um aconselhamento de elevada qualidade.

Dada as diversas funcionalidades e potencialidades que apresenta, o Sifarma<sup>®</sup> revelou-se muito útil ao longo do meu estágio. Foi uma ferramenta particularmente valiosa nas semanas em que estive no atendimento ao público, na medida em que me oferecia uma maior confiança no momento da dispensa de medicamentos. Adicionalmente, o facto da FS incorporar este *software* no seu dia-a-dia permitiu-me ter formação naquele que será o programa mais provável de encontrar em qualquer farmácia do país.

### **2.1.7 Diversidade de serviços farmacêuticos prestados**

A FS apresenta vários serviços ao dispor dos seus utentes, nomeadamente consultas de acompanhamento farmacoterapêutico, realização de espirometrias, Preparação Individualizada da Medicação (PIM) e a determinação de parâmetros fisiológicos e bioquímicos.

Entre todos, os serviços de medição da pressão arterial, glicémia e perfil lipídico são os mais requisitados pelos utentes e os que constituíram uma prática diária durante o meu estágio. Considero esta oportunidade um ponto positivo do meu estágio, dado que defendo que o farmacêutico deve estar apto a realizar todas as tarefas que a ele lhe competem. Para além disso, a prestação destes serviços proporciona momentos de maior proximidade aos utentes, permitindo-me estabelecer diálogos mais profundos e providenciar conselhos mais dirigidos às necessidades de cada um deles. Esta prática naturalmente enriqueceu-me como profissional.

### **2.1.8 Preparação Individualizada da Medicação**

A Farmácia Saúde fornece apoio a diversas instituições – nomeadamente lares de idosos e centros de dias – através do fornecimento atempado dos medicamentos e produtos de saúde solicitados e, nalguns casos, através da preparação individualizada da medicação (PIM). No decorrer do estágio pude auxiliar na prestação deste serviço, o que me permitiu perceber toda a logística e gestão necessárias para garantir a qualidade e eficiência desejadas.

### **2.1.9 Diversidade de produtos de saúde**

Dada a afluência de um grupo de utentes altamente heterogéneo à FS, existe uma grande preocupação por parte da equipa técnica em garantir a disponibilização de uma vasta gama de produtos que possa fazer face às diferentes necessidades de todos os seus utentes. Entre eles

incluem-se produtos ortopédicos, dispositivos médicos, produtos de uso veterinário, produtos de alimentação especial e produtos de cosmética. No que diz respeito a MSRM, existe também uma grande variedade de laboratórios, de forma a satisfazer as escolhas dos seus utentes. Para além deste elemento revelar o grande sentido de preocupação da FS em satisfazer as necessidades e preferências dos seus utentes, este ponto revelou-se também muito positivo na minha experiência enquanto estagiária, uma vez que me permitiu ficar a conhecer uma vasta gama de produtos de saúde, cosmética e bem-estar.

#### **2.1.10. Forte componente de gestão e *merchandising***

A FS vai muito além do ato de venda percebido pelo público. Na FS existe também uma forte componente de gestão e *merchandising*, que se reflete no trabalho diário dos seus colaboradores. Nesta sequência foram-me transmitidas noções alargadas de gestão quer ao nível do aprovisionamento, da seleção de distribuidores grossistas, e da gestão de stocks e que considero importantes para o meu desempenho enquanto futura profissional. De seguida abordo alguns dos conceitos apreendidos neste âmbito.

##### **A. Aprovisionamento**

A FS adquire os medicamentos e o restante dos produtos que comercializa através de distribuidores grossistas ou diretamente a laboratórios e representantes de marcas. A aquisição através de distribuidores grossistas constitui normalmente a opção mais vantajosa dado que está associada a uma rapidez na satisfação dos pedidos, à possibilidade de compra de produtos em pequena quantidade e ainda à facilidade na devolução. Atendendo a isto, as encomendas diárias são realizadas através da Alliance Healthcare, da Cooprofar, Plural e da Proquiifa. Diariamente procede-se também a encomendas instantâneas decorrentes de reservas de produtos por utentes, sendo geradas durante o próprio atendimento. Tratando-se de uma farmácia com elevada rotatividade, a FS faz ainda encomendas mensais de reforço e encomendas de grande volume diretamente aos laboratórios. Apesar das vantagens da distribuição grossista mencionadas acima, a compra direta a laboratórios ou marcas exhibe, nestes contornos, vantagens económicas, nomeadamente através da negociação de melhores condições de compra. Por fim, a FS tem ainda fornecedores específicos a partir dos quais obtém os produtos veterinários, de puericultura e de ortopedia.

## B. Distribuidores grossistas

As farmácias de oficina devem concentrar as compras num único fornecedor grossista de forma a facilitar a gestão. No entanto, por uma questão de competitividade e pela possibilidade do fornecedor apresentar produtos esgotados, este não deve ser único. Para além disso, ter um fornecedor principal não deve limitar a comparação regular das condições oferecidas pelos vários distribuidores, de forma a usufruir de descontos e/ou preços mais baixos.

Durante o período de estágio pude constatar que a FS tem as suas encomendas diárias centradas num distribuidor principal, a Alliance Healthcare, recorrendo à Plural, Proquifa e Cooprofar sempre que as condições de compra e/ou prazos de entrega são mais vantajosas.

## C. Gestão de stocks

De forma a satisfazer as necessidades de todos os seus utentes, as farmácias mantêm um *stock* seguro de medicamentos e de outros produtos farmacêuticos nas suas instalações. Isto comporta, naturalmente, um enorme impacto financeiro, dado que para além da elevada quantia de dinheiro aprisionado, os *stocks* apresentam despesas adicionais, nomeadamente despesas de armazenamento (despesas inerentes à existência de *stock* tais como instalações e perdas por deterioração) e de processamento (despesas inerentes à conservação e recursos humanos). Assim, assegurar as necessidades dos seus utentes e, simultaneamente, a viabilidade económica de uma farmácia constitui um desafio diário e complexo, que obriga a uma gestão bastante eficiente dos *stocks*. No que a isto diz respeito, o Sifarma<sup>®</sup> revela ser uma ferramenta fundamental, dado que através dele é possível verificar o histórico de vendas de cada produto, e a partir daí estabelecer um *stock* mínimo e máximo para cada um deles. Isto permite que exista sempre a quantidade necessária e suficiente de cada produto na farmácia, minimizando o risco quer de ruturas quer de excedentes. Para além do histórico de vendas, existem ainda outros critérios a ter em conta no momento da definição de *stocks*, nomeadamente o tipo de utentes da farmácia (perfil, idade, poder de compra), o espaço de armazenamento, a época sazonal, a dinâmica dos colaboradores, o tempo de aprovisionamento, as condições de compra, e naturalmente as possibilidades financeiras da farmácia.

Enquanto estagiária na FS, pude verificar a aplicação destes princípios na gestão dos *stocks*, o que me permitiu também rever e consolidar conhecimentos adquiridos na UC de Organização e Gestão Farmacêutica. A título de exemplo, pude verificar a oscilação do *stock* dos produtos de proteção solar e de MNSRM indicados no tratamento de gripes e constipações, fundamentada pela sazonalidade destes produtos.

#### D. Merchandising

O *merchandising* corresponde ao conjunto de operações efetuadas no local de venda, que se destinam a valorizar os produtos aos olhos do consumidor e, por consequência, a estimular a decisão de compra. Para além da vantagem óbvia de aumentar as vendas da farmácia, o *merchandising* tem como consequência aumentar a rotação dos *stocks*, reforçar a imagem da farmácia e tornar os processos de compra mais rápidos.

Na FS a aplicação deste conceito é uma constante. A disposição das montras, lineares e gôndolas é feita de forma organizada, de acordo com as necessidades dos utentes, segundo as zonas quentes e frias, e de forma a facilitar a visualização dos produtos e a maximizar a rentabilização do espaço. Existe também o cuidado de organizar os produtos de forma apelativa por categorias e cores, e procura-se destacar os produtos de novidade e as promoções no ponto de venda. Adicionalmente, existe a preocupação com a renovação constante das montras e gôndolas, que confere à farmácia um carácter dinâmico e de constante novidade.

Ao longo do estágio tive a possibilidade de participar na otimização do espaço de atendimento ao público, aplicando para o efeito algumas destas medidas. A título de exemplo, pude ajudar na transição da época sazonal, onde atendendo à perceção das necessidades dos utentes, privilegamos a exposição de linhas de dermocosmética de proteção solar.

## **2.2 Pontos Fracos**

### **2.2.1 Lacunas no plano curricular do MICF**

Conforme já referido acima, a inclusão do estágio no plano de estudos do MICF constitui uma grande mais-valia na formação dos estudantes de ciências farmacêuticas. No entanto, não posso deixar de atentar que existem algumas lacunas na nossa formação que se fizeram sentir ao longo do meu estágio. Em particular, senti alguma confusão no que diz respeito aos vários regimes de comparticipação que existem. Esta dificuldade tornou-se mais evidente perante receitas manuais, em que o plano de comparticipação não é assumido de forma automática. Desta forma, considero que seria vantajoso a abordagem mais aprofundada destes e de outros assuntos de cariz mais burocrático no plano de estudos do MICF.

De igual forma senti alguma dificuldade na seleção e aconselhamento de MNSRM, de produtos de ortopedia e de suplementação alimentar. Considero que faz falta mais tempo

dedicado a estes assuntos, particularmente no que diz respeito aos produtos de ortopedia e suplementação alimentar dada a escassez de conhecimentos que temos a este respeito.

### **2.2.2 Insegurança**

A falta de experiência prática e o desempenho de diversas atividades fora da minha zona de conforto gerou, indubitavelmente, muita insegurança. Isto fez-se sentir principalmente na fase em que estive no atendimento ao público, onde o medo de errar gerou em mim momentos de alguma ansiedade.

## **2.3 Oportunidades**

### **2.3.1 Formações externas**

É sabido que as necessidades e exigências dos utentes estão continuamente a mudar. Com esta consciência, a direção técnica da FS procura assegurar uma adaptação dos seus serviços e sortido ao mercado atual, sempre de forma consciente, informada e centrada nas necessidades e preferências dos utentes. Isto obriga naturalmente a uma atualização científica constante dos seus colaboradores, pelo que o incentivo à formação contínua é algo que se faz denotar nesta farmácia. Nesta sequência, tive a oportunidade de assistir a várias formações externas sobre diversos temas, nomeadamente sobre contraceção de emergência, higiene oral, secura ocular, infeções fúngicas e a gama de produtos Caudalie®. Considero que estas formações se revelaram um apoio fundamental no aconselhamento ao público, permitindo-me sentir uma maior confiança no balcão de atendimento.

### **2.3.2 Educação da população em tempo de pandemia**

A pandemia provocada pelo SARS-COV-2 teve vários impactos na sociedade, nomeadamente sociais, económicos e políticos. Instaurou-se um clima geral de desconfiança e insegurança. A intensificar estes impactos nefastos veio a desinformação. Infelizmente vivemos numa época em que se acredita em tudo o que surge nas redes sociais, sem se questionar a veracidade do que é lido. E neste contexto pandémico a desinformação foi colossal, surgindo sem dúvida como uma ameaça à saúde pública.

Neste e noutros contextos o farmacêutico comunitário assume um papel preponderante enquanto agente de informação, dada a proximidade privilegiada deste profissional à população. Na Farmácia Saúde pude verificar que todos os colaboradores assumiram esse

dever enquanto agentes de saúde pública, esclarecendo todas as dúvidas que os utentes pudessem ter relativamente à COVID-19. Foi também persistentemente reforçada a importância da adoção das diversas medidas de prevenção de propagação do vírus, nomeadamente através da lavagem/desinfecção frequente das mãos e das medidas de etiqueta respiratória. Enquanto estagiária, tive a possibilidade de assumir também um papel informativo junto dos utentes, a par com a restante equipa. Contribuir para a educação da população durante a pandemia revelou-se bastante gratificante e seguramente contribuiu para o meu enriquecimento enquanto profissional.

### **2.3.3 Assimilação dos nomes comerciais dos medicamentos**

Na faculdade os medicamentos são abordados por DCI e escassos são os momentos em que é feita a referência aos nomes de marca respetivos. No entanto, muito são os doentes que identificam a medicação que fazem apenas pelo nome comercial, desconhecendo completamente o princípio ativo subjacente. Assim é imprescindível que o farmacêutico domine também esta questão de forma a conseguir interagir melhor com os utentes. O estágio em farmácia comunitária permitiu-me começar a assimilar os nomes comerciais, e assim a colmatar uma lacuna da minha formação.

### **2.3.4 Cedência de medicamentos hospitalares**

A situação pandémica permitiu que as farmácias de oficina passassem a poder fazer a cedência de medicamentos de dispensa exclusiva hospitalar em ambulatório, serviço este debatido há já algum tempo. Tive a possibilidade de observar o rececionamento e a dispensa dos medicamentos hospitalares numa conjuntura nova e contactei de perto com os utentes a receber essa mesma medicação. Esta medida foi brilhante, não só em termos de comodidade como também em termos económicos, poupando deslocações à Farmácia Hospitalar.

## **2.4 Ameaças**

### **2.4.1 Atual contexto pandémico**

O atual contexto pandémico em que vivemos veio trazer alterações profundas no funcionamento da sociedade, sendo que o clima de desconfiança gerado na comunidade se reflete também ao nível da farmácia comunitária. Na farmácia Saúde verificou-se, por exemplo, uma quebra significativa no número de pessoas a recorrer aos serviços de medição da glicémia

e da pressão arterial, ainda que todas as medidas que garantissem a segurança dos utentes fossem asseguradas. Para além disso, a Farmácia Saúde viu-se obrigada a interromper indeterminadamente alguns dos seus serviços, nomeadamente a realização de espirometrias. Assim, o atual contexto pandémico veio inevitavelmente comprometer o meu estágio, sobretudo na medida em que condicionou a existência de alguns serviços de que a FS normalmente dispõe.

#### **2.4.2 Utentes pouco colaborantes no processo de aprendizagem do estagiário**

Ao balcão de atendimento de uma farmácia de oficina, o estagiário contacta com situações clínicas muito distintas, algumas das quais completamente novas para ele. Assim, e especialmente numa fase inicial, a falta de experiência pode conduzir a atendimentos um pouco mais morosos, e à necessidade de recorrer a outros elementos da equipa técnica. Independentemente de fazer parte do processo de aprendizagem, isto nem sempre é bem aceite pelos utentes.

Durante o meu estágio pude contactar com alguns utentes que, ao perceberem estar a ser atendidos por um estagiário, solicitavam de pronto o atendimento por um colega mais experiente. Lidar com este perfil de utentes, mais desconfiados e intransigentes, revelou-se um desafio e, muitas vezes, um fator condicionante da minha aprendizagem.

#### **2.4.3 Tipologia de utentes**

O farmacêutico é muito mais do que um mero vendedor de medicamentos. A ele compete-lhe a salvaguarda da saúde pública e todas as tarefas que ao medicamento concernem. O farmacêutico tem o dever, entre muitos outros, de promover junto do doente a utilização segura, eficaz e racional dos medicamentos. Assim, no momento da sua dispensa, o farmacêutico deve assegurar-se da máxima qualidade do serviço que presta e de que o doente recebe toda a informação necessária à sua correta utilização.

No entanto, a maior afluência de pessoas à FS em certas alturas do dia, aliado à pressão que muitos utentes fazem para que seja feito um atendimento o mais rápido possível, fazia com que muitas vezes não fosse possível estabelecer um diálogo próximo e eficaz com o mesmo. Assim, a prestação de um aconselhamento o mais completo e adequado possível era muitas vezes comprometida, o que constitui por sua vez uma ameaça ao exercício pleno da profissão farmacêutica. Logicamente que esta questão se assume também como uma ameaça ao meu estágio.

## Casos Clínicos

### Caso I

Utente do sexo feminino, com cerca de 40 anos, dirige-se à farmácia e solicita uma caixa de Xanax<sup>®</sup>. Em resposta ao seu pedido, imediatamente questionei a utente sobre a causa que a levava a procurar aquela medicação. A utente respondeu que nas últimas semanas tem tido alguma dificuldade em descansar, sendo que uma amiga lhe indicou aquele medicamento que, segundo ela, era muito bom para essa situação. Imediatamente a informei que aquele medicamento se tratava de um MSRM e que por esse motivo não o poderia ceder. Alertei-a ainda que, tratando-se de uma benzodiazepina, nunca deveria ser tomada sem o devido acompanhamento médico, e que usado de forma indevida poderia originar uma situação de dependência. De seguida tentei perceber quais as eventuais causas que a impediam de descansar corretamente. A utente referiu que o seu dia-a-dia era muito agitado, que a carga laboral era muito pesada e que ultimamente andava muita ansiosa com o processo de divórcio que enfrentava. Nesta sequência tentei perceber se a utente tomava algum tipo de medicação com atividade simpaticomimética ou estimulante do sistema nervoso central (SNC), porquanto a insónia pode ter como causa a toma deste tipo de medicamentos. Não sendo o caso, comecei então por traçar com a utente as principais medidas de higienização do sono, uma vez que a adoção destes hábitos é muitas vezes suficiente para conseguir um sono adequado. Assim, salientei a importância de adquirir um horário regular para dormir e despertar, de evitar estimulantes como o café ao fim do dia, assim como o álcool e tabaco. Destaquei que a opção por refeições ligeiras à noite seria ideal, devendo fazê-las preferencialmente com uma antecedência mínima de 2 horas face à hora prevista para dormir, e que deveria reduzir a ingestão de líquidos antes de se deitar. Frisei que era essencial a prática de exercício físico com regularidade evitando, contudo, realizá-lo nas quatro horas que antecedem a hora de deitar. Indiquei também a possibilidade de inserir no seu quotidiano a prática de atividades relaxantes que incitem o sono, tais como exercícios de respiração e meditação. Por fim, frisei a importância de criar condições cómodas no quarto para dormir, sem luz ou ruído, com temperatura agradável, e evitando a utilização de aparelhos eletrónicos.

Perante o interesse da utente em levar “algo” que a pudesse auxiliar caso as referidas medidas se revelassem insuficientes, questionei-a então se a dificuldade que tinha era em adormecer ou em manter o sono, ao qual me respondeu ambas. Aconselhei assim a toma de “Valdispert Noite Total Cápsulas”, um suplemento alimentar à base de óleo essencial de Lavanda, Papoila da Califórnia e melatonina. Expliquei-lhe que a melatonina, tratando-se da

hormona reguladora do ciclo sono-vigília, iria ajudar a reduzir o tempo necessário para adormecer enquanto o óleo essencial de Lavanda e a Papoila da Califórnia a iriam fazer sentir-se mais relaxada e aliviariam nos sintomas de stress mental, contribuindo assim para a melhoria da qualidade do sono e para a diminuição dos despertares noturnos. Indiquei, por fim, que deveria proceder à toma de uma cápsula, cerca de 30 minutos antes de deitar e preferencialmente sempre à mesma hora.

Considero que este caso prático demonstra a necessidade do farmacêutico em prestar atenção aos pormenores e a prezar pela recolha de toda a informação necessária para poder dar resposta às necessidades do utente e garantir o seu bem-estar.

## **Caso II**

Utente de 34 anos, género feminino, dirigiu-se à farmácia pedindo aconselhamento farmacêutico para o alívio de sintomas associados a queimadura solar nos ombros. Verifiquei que a zona lesada exibia uma coloração avermelhada e a mesma causava algum desconforto e dor, tendo ainda constatado alguns sinais de inflamação. Questionei a existência de febre, vómitos, cefaleias ou tonturas e eventuais sinais de desidratação, nomeadamente boca seca, sede, diminuição do volume de urina e fadiga. Após respostas negativas, aconselhei a utente a aplicar 2 vezes por dia nas zonas afetadas o gel hipoalergénico Caladryl<sup>®</sup>, na medida em que oferece uma sensação imediata de frescura, diminui a inflamação, a dor e o rubor. Este produto é especialmente formulado para ter uma tripla ação visto que associa um anti-histamínico (cloridrato de difenidramina), um analgésico (cânfora) e um adstringente (calamina). Informei, ainda, a possibilidade de conservar o gel no frigorífico (5° C) para potenciar a sua ação refrescante. Alertei também para a importância de evitar a ingestão de bebidas alcoólicas e açucaradas, devendo privilegiar a ingestão de líquidos como água ou sumos de frutos naturais sem adição de açúcar. De forma complementar, recomendei medidas de proteção solar para prevenir futuras queimaduras solares, tais como evitar a exposição solar durante as horas de maior intensidade dos raios UV, utilizar sempre protetor solar de acordo com o fototipo da pele, não dispensar o uso de chapéu e óculos de sol, e usar roupas de algodão largas e escuras que protejam o corpo dos raios UV.

## **Caso III**

Utente do sexo feminino, com cerca de 50 anos, dirige-se à farmácia referindo que momentos antes fora picada por uma vespa asiática no braço, e que estava agora com bastante comichão e alguma dor no local. Imediatamente questionei a utente como se sentia,

nomeadamente se sentia tonturas ou falta de ar, ao qual me respondeu negativamente. Questionei ainda se apresentava normalmente reação alérgica a picadas de insetos, ao qual me respondeu também negativamente. Pedi-lhe então para observar a zona da picada. Nesta sequência verifiquei a ausência de qualquer vestígio de ferrão, sendo que apenas se podia observar um edema exuberante naquela região.

Recomendei-lhe então a aplicação de Pandermil<sup>®</sup> pomada, um corticosteroide de aplicação tópica indicado nestas situações. Expliquei-lhe que deveria fazer a sua aplicação três vezes ao dia, estritamente no local da inflamação, num período máximo de 7 dias. Indiquei-lhe ainda a toma de cetirizina, um antihistamínico HI não sedativo, de forma a reduzir a comichão sentida, salientando a importância de não coçar a região da picada. Por fim, indiquei-lhe também a possibilidade de fazer compressas frias no local e que a ausência de melhoria no alívio dos sintomas no prazo de 3 dias impunha o seu encaminhamento ao médico.

#### **Caso IV**

Utente de 32 de anos dirige-se à farmácia e queixa-se de que está a fazer “xixi às pinguinhas”, que anda sempre a correr para a casa de banho, e que quando urina tem ardor. Mencionou ainda que estes sintomas tinham iniciado no dia anterior. Questionei-a então se se tratava de uma situação recorrente e se tinha tido febre ou sangue na urina, ao qual me respondeu negativamente. Prossegui com algumas perguntas sobre a sua higiene íntima e atividade sexual, no sentido de perceber se fazia uma higienização correta e adequada da zona urogenital. Ao longo da conversa pude perceber que a utente tinha tido diarreia há 3 dias atrás.

Avaliada a situação expliquei à utente que os sintomas eram sugestivos de uma infeção urinária, muito possivelmente provocada pela *Escherichia coli*, uma bactéria que habita naturalmente no intestino. Sugeri à utente fazer um teste analítico à sua urina, mas que foi recusado por estar com pressa. Nesta sequência aconselhei então a seguinte associação: arando vermelho 500 mg com 2 estirpes de probióticos, para fazer 1 saqueta de manhã e outra à noite ao longo de 30 dias. Expliquei que o objetivo deste tratamento seria impedir o crescimento e a adesão da *E.coli* ao uroepitélio; e reestabelecer o equilíbrio da microbiota intestinal e vaginal, diminuindo a possibilidade de nova infeção urinária. Alertei a utente de que era também fundamental beber, pelo menos, 1,5 litro de água por dia (sendo o ideal 2 a 3 litros) de forma a ajudar o organismo a expulsar as bactérias alojadas no trato urinário; e que deveria usar um gel de lavagem específico para as zonas íntimas (pH = 4,5) de forma a evitar o desequilíbrio da microbiota urovaginal. Informei-a também sobre alguns cuidados a ter na

higiene íntima e medidas de prevenção para impedir o reaparecimento de outra infecção urinária, nomeadamente de que não deverá estar mais de 4 horas sem urinar, e que deverá sempre urinar após ter relações sexuais. Referi que a limpeza da área urogenital deverá ser sempre feita da frente para trás. Por fim, aconselhei-a a voltar à farmácia dali por 2 dias para reavaliarmos a situação e a eficácia do tratamento, tendo em conta que caso não se verificassem melhorias seria feito o seu encaminhamento ao médico.

### **Considerações Finais**

Findo o estágio curricular na FS, reconheço a importância que este teve enquanto complemento da minha formação académica. Para além de uma etapa em que os conhecimentos técnicos e científicos adquiridos puderam ser consolidados e aplicados em contexto profissional, este estágio constituiu uma fase de enorme enriquecimento pessoal. Graças a uma equipa de excelência e profissionalismo, sempre comprometida na partilha de conhecimentos para comigo, fui gratificada com um processo de evolução contínua que me deu a conhecer a autêntica dinâmica da farmácia comunitária, bem como das dificuldades e desafios que me esperam enquanto futura farmacêutica.

Certa de que ainda tenho um longo caminho a percorrer, finalizo esta minha última etapa como estudante, a encarar o mundo do trabalho de forma mais otimista e com a prova de que com resiliência, trabalho árduo e dedicação, está ao alcance do farmacêutico mudar a forma como a população muitas vezes e erradamente o encara: um “mero” vendedor de medicamentos.

## **Parte III**

**“Prostate cancer immunotherapy with Sipuleucel-T:  
past experiences and perspectives for the future”**

## Resumo

O carcinoma da próstata resistente à castração (CRPC) é essencialmente incurável e as opções terapêuticas são limitadas. Em 2010, a "Food and Drug Administration" (FDA) aprovou a utilização do Sipuleucel-T para o tratamento do CRPC metastático. O Sipuleucel-T é uma vacina celular autóloga e a primeira imunoterapia a demonstrar uma melhoria significativa da sobrevida geral em pacientes com CRPC metastático.

Com este artigo, os autores pretendem conduzir uma revisão sistemática das evidências clínicas mais recentes e das perspectivas futuras do Sipuleucel-T no tratamento do cancro da próstata.

**Palavras-chave:** Vacinas antitumorais · Imunoterapia · Carcinoma da próstata metastático resistente à castração · Fosfatase ácida prostática · Sipuleucel-T

## Abstract

Castration-resistant prostate cancer (CRPC), the lethal phenotype of prostate cancer, is essentially incurable, and therapeutic options remain limited.

In 2010, the "Food and Drug Administration" (FDA) approved a new agent for the treatment of metastatic CRPC, Sipuleucel-T. The Sipuleucel-T is an autologous dendritic cell-based vaccine and the first-ever immunotherapy to show a significant improvement of overall survival (OS) in patients with metastatic CRPC.

With this article, the authors intend to conduct a systematic review of the latest clinical evidence regarding this therapy and provide perspectives on the future of Sipuleucel-T.

**Keywords:** Cancer vaccines · Immunotherapy · Metastatic castration-resistant prostate cancer · Prostatic acid phosphatase · Sipuleucel-T

## List of Abbreviations

<b>ADT</b>	Androgen deprivation therapy
<b>APC</b>	Antigen-presenting cells
<b>CRPC</b>	Castration-resistant prostate cancer
<b>DC</b>	Dendritic cell
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>GM-CSF</b>	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
<b>HLA</b>	Human leukocyte antigen
<b>mCRPC</b>	Metastatic castration-resistant prostate cancer
<b>MHC</b>	Major histocompatibility complex
<b>OS</b>	Overall survival
<b>PA2024</b>	Fusion protein that combines PAP with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
<b>PAP</b>	Prostatic acid phosphatase
<b>PBMCs</b>	Peripheral-blood mononuclear cells
<b>PSA</b>	Prostate-specific antigen
<b>SABR</b>	Stereotactic ablative body radiation
<b>TAA</b>	Tumor associated antigen
<b>TCV</b>	Therapeutic cancer vaccines
<b>TTP</b>	Time to progression

## **I. Introduction**

### **I.1. Prostate cancer treatment paradigm**

Prostate cancer is the second most prevalent malignant cancer among men worldwide and the fifth cause of death globally [1].

Once a patient has been diagnosed with prostate cancer, decision-making regarding initial therapy depends essentially on patient age and prognostic factors. In patients with localized disease – when cancer is limited to the prostate –, therapeutic options range from active surveillance to options with radical intent: radiation therapy or surgery. Unfortunately, regardless of definitive prostate cancer treatment, an estimated 20 % to 40 % of patients will experience a biochemical recurrence within 10 years, evidenced by a progressive rise in serum prostate-specific antigen (PSA). Decision-making concerning these patients is complex because a rise in PSA levels may or may not progress to clinical disease recurrence. In other words, a rise in PSA levels does not necessarily translate into clinical disease recurrence. The uncertainty behind this leads necessarily to both over-and under-treatment [2].

Until now, androgen deprivation therapy (ADT) has been the standard treatment for those who experience disease recurrence. However, although most patients initially respond to medical or surgical castration, malignant prostate cells eventually become able to grow without the need for androgens. It is estimated that patients become resistant to ADT within 12 to 18 months, leading to a condition of progressive disease despite treatment, defined as castration-resistant prostate cancer [3].

Castration-resistant prostate cancer presents a broad spectrum of different manifestations. It may be asymptomatic without evidence of metastasis, or it may be at a more advanced stage – with evidence of bone or visceral metastases with severe debilitation and a very poor prognosis [4].

For those diagnosed with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), therapeutic options remain limited. Traditionally, these patients have been treated with cytostatic agents (docetaxel) or secondary hormone therapy. However, there is a need for new treatment options, either because a survival benefit from these agents is small or because treatment is associated with significant toxicity (as a cytotoxic drug docetaxel presents with high toxicity). More recently, novel therapeutic approaches have been approved. It includes anti-androgen drugs, such as abiraterone acetate and enzalutamide, and immunotherapies, namely Sipuleucel-T and anti-PD-1 [4].

## **1.2. Cancer immunotherapy**

The immune system is a network of different cells and biological processes that act together to prevent us from getting infectious diseases or diseases like cancer. Basically, the immune system is able to differentiate its own cells from non-self [5]. Similarly, it can distinguish tumor cells from healthy cells due to the presence of several molecular differences between them. One such difference is the presence of tumor antigens. Consequently, the immune system has the potential to attack and eradicate cancerous cells in a process known as cancer immunosurveillance [6].

Despite multiple lines of evidence suggesting the development of at least transient immune responses against tumors, they can still develop. In fact, the generated cellular immune responses might not be sufficient to stop tumor growth since tumor cells are able to develop several mechanisms to avoid immune control [6].

Even so, the awareness of the potentiality of the immune system in fighting cancer in the early stages of oncogenesis has provided the motivation for further investigation into its value in cancer treatment, which ultimately led to the rise of a new concept in cancer therapy, the so-called immunotherapy.

Cancer immunotherapy, brought to light by William B. Coley [7], aims to boost or supplement the natural defense mechanism. In contrast to traditional cytotoxic therapies that target cancer directly, immunotherapies aim to direct the immune system to target the tumor cells. Thus, by reinforcing the immune system to elicit antitumor capabilities, immunotherapies intend to overcome immune tolerance.

Immunotherapies vary widely in type, ranging from active to passive approaches. Therapeutic cancer vaccines (TCV) are the result of immunotherapeutic strategy that has already demonstrated promising results in early clinical trials. The goal of TCV is to prime the immune system to elicit an immune response against tumor antigens in an attempt to trigger cancer cell elimination and thus induce tumor regression.

Cancer vaccines are potentially a less toxic therapeutic option when compared to conventional anticancer-therapies. By targeting tumor antigen, immune responses are directed to tumor cells, thus sparing healthy cells from the "attack." Therefore, the possibility of side effects is much lower when compared to cytotoxic treatments like docetaxel, which is characterized by causing damage to normal cells and tissues due to a lack of selectivity [8].

### **1.3. Sipuleucel-T for the treatment of prostate cancer**

Currently, the only FDA-approved therapeutic cancer vaccine for any malignant indication is Sipuleucel-T (Provenge®). Sipuleucel-T is an autologous dendritic cell (DC) based cancer vaccine designed to induce an immune response against prostatic acid phosphatase (PAP), a tumor antigen expressed on prostate cancer. In 2010, Sipuleucel-T received FDA approval for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer after demonstrating a significant improvement in overall survival on the phase III IMPACT trial [9]. Provenge® also received European Medicines Agency (EMA) approval in 2013, but in 2015 the owner requested its withdrawal due to commercial reasons [10].

Alternatively, Sipuleucel-T can be defined as an autologous cellular immunotherapy product. It is produced following a leukapheresis procedure, where autologous peripheral-blood mononuclear cells (PBMCs) are collected and isolated from the other components of blood. These cells are further cultured ex-vivo with a fusion recombinant protein of PAP and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) [11]. In this process, the fusion protein is taken up, processed, and presented by antigen-presenting cells (APCs) as PAP epitopes to T cells. The CD54<sup>+</sup> matured APCs are the biologically active components of Sipuleucel-T [7], but while they represent 25 % of the resultant product, Sipuleucel-T also contains lymphocytes (60 % to 70 %) and other mononuclear cells [12]. Even though the precise mechanism of action of Sipuleucel-T is still unknown, it is believed that activated APCs present the PAP antigen to endogenous T cells, stimulating CD8<sup>+</sup> T cells to target prostate tumor cells.

Provenge® is administered intravenously and given every two weeks in a three-dose schedule (three infusions at weeks 0, 2, and 4). This series of three infusions allows a prime-boost effect, similar to the immune response profile generated by classical vaccines [13].

This review intends to summarize the current knowledge on Sipuleucel-T, particularly its effects in mCRPC, its potential mechanism of action, and its manufacturing process. Moreover, it discusses the role of immune cancer evasion as a limit step to its clinical success and addresses potential strategies to unleash its full potential, particularly combinations with other pharmaceutical approaches.

## **2. The rationale behind Sipuleucel-T development**

The development of successful and effective TCV requires the identification of appropriate tumor associated antigens (TAA) to be the target antigen. TAAs are fragments present on tumor cell surface as peptide/HLA complexes, in the context of human leukocyte antigen

(HLA) class I molecules – also called major histocompatibility complex (MHC) enabling their recognition by T cells.

The ideal antigen for cancer immunotherapy purposes must balance the following premises:

- The antigen must be present on tumor cells but not on normal host cells or, if present on normal cells, must be at low levels (as much as possible);
- The antigen must be able to induce a robust immune response – both humoral and cell-mediated immune response;
- The antigen must be expressed on tumors from a large number of people.

Prostatic acid phosphatase (PAP) is an antigen associated to prostate cancer that meets these criteria. As such, is a potential therapeutic target for prostate cancer active immunotherapy. Indeed, PAP was the chosen target antigen of Sipuleucel-T. It is a glycoprotein that begins to be secreted after puberty by the epithelial cells of the prostate gland, promoting sperm motility and dissolving cervical mucus. Besides tissue-specificity, PAP becomes overexpressed in prostate cancer, with more than 95 % of prostate cancer cells expressing PAP. Additionally, and no less important, it does not exhibit a significant homology in its sequence compared to any other protein [11,14,15].

Besides the identification of the appropriate TAA, selecting an effective method to present the antigen to the host's immune system is also critical to an effective immune response [13]. A wide variety of approaches to address this question have been explored in early trials. *In vitro* delivery of antigens to APCs demonstrated to be a promising route for the vaccination process. In this approach, these cells are loaded *ex vivo* with tumor antigens and then re-infused back into cancer patients to promote antitumor T cells responses [16].

APCs are, indeed, a very promising arm to stimulate the immune system in immunotherapeutic strategies against cancer, given their unique attributes. Briefly, they are able of antigen uptake, processing, and presentation. Among APCs, dendritic cells have the most powerful T cell priming properties, thereby often referred to as "professional APCs." In addition to presenting exogenous antigens through MHC-II peptides, DCs can also cross-present exogenous antigens through MHC I peptides, enabling them to present the TAA to T-lymphocytes, stimulating the cellular immune response with the differentiation of cytotoxic T cells (CD8<sup>+</sup> T cells) specific of the tumor antigen. Cytotoxic T cells are crucial for antitumor immunity as they are especially efficient in destroying abnormal cells such as cancerous cells. Therefore, the ability to stimulate CD8<sup>+</sup> T cells makes DCs of particular interest for cancer vaccination purposes [7].

The development of Sipuleucel-T was based on this concept, being a cell product obtained by directly loading autologous APCs (including DCs) with PAP antigen [11].

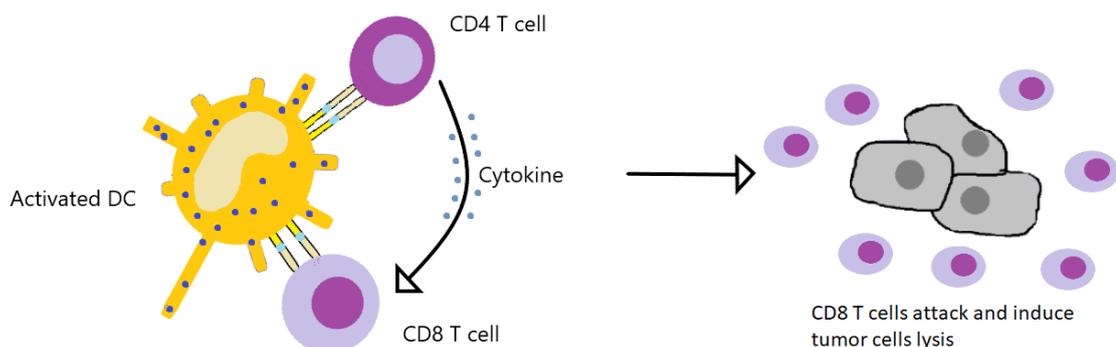
### 3. Mechanism of action of Sipuleucel-T

Sipuleucel-T presumably mediates therapeutic activity through different mechanisms. Once infused into the patients, it is predicted that *ex-vivo* activated APCs present the prostate antigen to naive T cells with objective to finally stimulate them to recognize and attack prostate tumor cells expressing PAP (Figure 2). Endorsing this assumption, it's the detection of a marked increase in the proliferation of both PA2024-specific CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells in patients treated with Sipuleucel-T. Antibody responses specific to PA2024 and PAP have also been detected in patients treated with Sipuleucel-T, which further suggest the development of a humoral response specific to the target antigens.

After the activation of naïve T cells, the effector T cells presumably migrate from the peripheral blood into the prostate tumor microenvironment, as suggested by the increase on the number of leukocytes around the tumor site, also observed on the IMPACT trial. Data from the NCT00715014 trial of neoadjuvant Sipuleucel-T also shows the recruitment of T cells including CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, and T-regs into the tumor. It is further expected that this is followed by a local immune response, where T help cells induce cytotoxic T cells differentiation and expansion, while these latter cells induce tumor cell lysis.

Besides T and B cell immune responses to PAP and PA2024 there is evidence of a secondary immune responses, suggesting that there is also a phenomenon of antigen spread. This would be an indirect consequence of prostate cancer cells lysis that, in this process, release other self-antigens (including PSA, KLK2, LGALS3, and LGALS8) which APCs further present back to the mobilized immune system. This leads to a secondary immune response against prostate tumor cells.

At last, the role of non-APCs in Sipuleucel-T is unestablished.



**Figure 1** – Proposed mechanism of action of Sipuleucel-T

#### 4. Manufacture process of Sipuleucel-T

As seen in Figure 1, the preparation of Sipuleucel-T is an individualized process that starts by collecting autologous peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) through a standard leukapheresis [8]. Here the goal is to isolate PBMCs from the other components of blood, namely erythrocytes, platelets, and granulocytes (neutrophils, basophils, and eosinophils). During leukapheresis the blood collected from the patient passes through a machine that takes out the white blood cells and returns all the other blood cells and plasma back into bloodstream.

Because the number of DCs in the peripheral blood is generally very low (constituting only 0.1 % to 1 % of PBMCs), there is a need to prepare an APC enriched and more pure preparation [17]. Therefore, the leukapheresis product is submitted to two sequential density-gradient centrifugations. Platelets are first removed using a buoyant density solution of 1.077 g/ml and 320 mOsm, while granulocytes are eliminated in second centrifugation using a solution of 1.065 g/ml in density and 320 mOsm [18]. Two washouts are employed in both steps. The resulting cell concentrates includes APCs, including DCs.

Before proceeding, it is important to note that there are other methods to generate an enriched DC solution. Typically, DCs vaccines make use of leukapheresis-isolated DC precursors that suffer further differentiation into DCs. The method most used involves differentiation from autologous CD14<sup>+</sup> monocytes in the presence of certain cytokines, GM-CSF and IL-4. Another approach includes differentiation from CD34<sup>+</sup> hematopoietic progenitors, which are mobilized from the bone marrow after treating patients with GM-CSF. Another possibility consists of in vivo expansion of circulating DCs, achieved by administering hematopoietic growth factors [7].

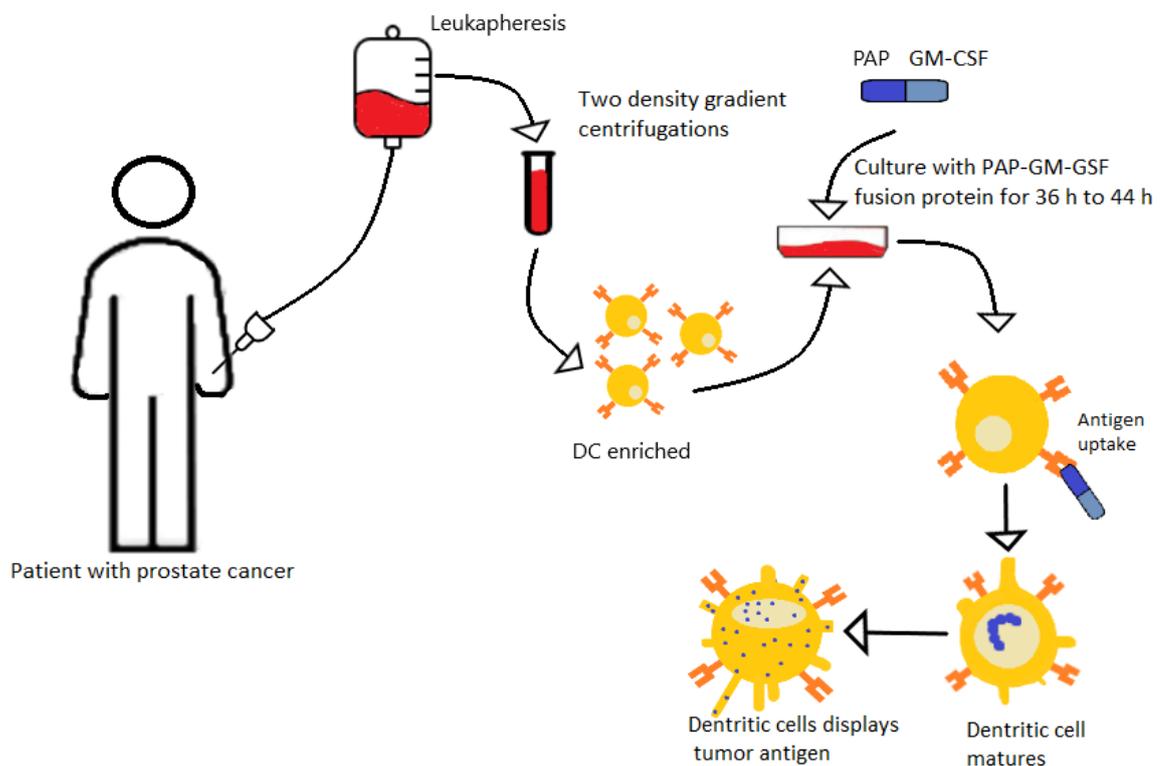
After the PBMCs have been centrifuged, the remaining cells are then submitted to additional steps in order to be activated *ex vivo*. It involves resuspension in AIM-V medium, and final incubation with 10 µg/ml of PA2024 for 40 h, at 37° C [18].

PA2024 is the acronym for the recombinant fusion protein that, as previously referred, combines PAP with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. As also mentioned before, PAP is a TAA suitable to target the prostate tumor. On the other hand, GM-CSF is a cytokine that triggers the uptake and processing of PAP by APCs [7]. Thus, culture with PA2024 culminates with the maturation and activation of APCs, which begin to display the complexes MHC-PAP epitopes on the cell surface [15].

Finally, before being administered to patients, the activated cell product is washed and suspended in 250 mL of Lactated Ringer's solution, a physiological solution containing calcium

chloride, potassium chloride, and sodium lactate [19]. By the time of packaging, the final Sipuleucel-T product undergoes quality control steps, which are cited later in this article.

Since each leukapheresis produces only a single lot of Sipuleucel-T, this entire process is repeated at weeks 2 and 4, by the time the second and third infusion of Sipuleucel-T is given [19]. It is also important to note that a complete blood count is required before proceeding with the first leukapheresis, as a minimum of hemoglobin level is mandatory to go through this procedure (usually 10 g/dl) [20]. In addition, it is necessary to guarantee aseptic techniques throughout the entire manufacturing process since the final product cannot be sterilized [12]. Ultimately, it is important to note that, contrary to vaccines, activation of APCs occurs *ex vivo*, outside the host, and apart from the likelihood immunosuppressive environment of prostate cancer, then affording the best opportunity for more robust immune responses [21].



**Figure 2 – Manufacturing process of Sipuleucel-T**

## 5. Critical Quality attributes of the Sipuleucel-T

Due to the autologous nature of Sipuleucel-T, the cellular composition of the final product will vary according to the identity and the total number of cells obtained from each patient during leukapheresis. Consequently, the number of CD54<sup>+</sup> cells present in the final product may present high variability between patients [12].

Indeed, the number of CD54<sup>+</sup> cells is one of the product attributes that might present the highest variability between lots of Sipuleucel-T. Nevertheless, since the number of CD54<sup>+</sup> correlates with the potency of Sipuleucel-T, a minimum of CD54<sup>+</sup> cells was established. Precisely, each infusion dose of Sipuleucel-T must include at least 50 million autologous CD54<sup>+</sup> cells [22].

Together with the number of CD54<sup>+</sup> cells, the level of CD54<sup>+</sup> upregulation is the other attribute that can show the greatest variability. CD54<sup>+</sup> upregulation is a measure of APCs activation, as it is well known that CD54<sup>+</sup> expression is upregulated during the activation of these cells. Therefore, it is also a measure of product potency, which must also be assessed [23].

Another release criterium of the Sipuleucel-T product is its safety. In order to guarantee it, microbial contamination and endotoxin content must be assessed [12].

When a lot fails to meet the requirements here enounced, a new lot of the product must be made, which means the need for additional leukapheresis [12].

## **6. Approval of Sipuleucel-T by regulatory authorities: Efficacy and Safety Data**

It has now been 11 years since the FDA approval of the first and to date only autologous cellular immunotherapy in overall cancer treatment: Sipuleucel-T (Provenge<sup>®</sup>) [16].

The FDA approval of Provenge<sup>®</sup> was mostly based on efficacy and safety findings from the pivotal phase III IMPACT trial, the acronym for Immunotherapy for Prostate Adenocarcinoma Treatment trial. This study was a double-blind, multicenter clinical trial that enrolled 512 men with asymptomatic or mildly symptomatic mCRPC. Patients were randomized to either treatment or placebo group (allocation 2:1). More specifically, 341 patients received Sipuleucel-T, whereas 171 patients received placebo. In total, each patient received three doses of intravenous infusions of Sipuleucel-T or placebo, at two-week intervals.

Prior to administration, counting for white blood cells was required once a minimum of 2.500 cells/ $\mu$ L was necessary for inclusion in the IMPACT trial. Other eligibility criteria included metastatic disease on bone scan or computed tomography scan, a low symptom burden, the absence of visceral metastases, and the absence of corticosteroids and/or chemotherapy for at least 28 days. Moreover, all patients included in the IMPACT trial did not seem to require urgent treatment with chemotherapy and were thought to live long enough to take advantage from immunotherapy [21].

Response to therapy was assessed using primary and secondary endpoints, respectively overall survival (OS) and time to progression (TTP). Additional markers such as PSA level and immunological responses were also assessed [21].

Ultimately, by the time of analysis, performed 36 months after treatment had been completed, patients receiving Sipuleucel-T showed a median survival of 25.8 months, while those receiving placebo showed a median survival of 21.7 months. This suggests a survival benefit of 4.1 months for patients treated with Sipuleucel-T. Despite significantly improving OS, Sipuleucel-T treatment did not result in either an improvement of time to progression (TTP) or in a significant decline of PSA levels (PSA reduction of at least 50 %) [21].

Moreover, when analyzing a subset of patients with regard to immune responses, it was found that most of them had an increase in T-cell proliferation, as well as on antibody production, which further suggest the development of both cellular and humoral responses following Sipuleucel-T treatment, respectively. Interestingly, T-cell and B-cell activity was observed with both PAP and PA2024 antigens. Also, patients with superior antibody titers and T-cell proliferation had improved survival outcomes, showing positive correlations between OS and the generated immune responses [21].

Finally, Sipuleucel-T showed to be well tolerated. Firstly, most of the patients in the IMPACT trial completed treatment without the need to discontinue it due to toxicity [18,19]. Secondly, most adverse events (AE) observed in the treatment arm were low grade (grade 1 or 2) and limited in time (1 to 2 days) [19]. Among them, flu-like symptoms (i.e., chills, pyrexia, and fatigue) were the most common, appearing within 1 day after infusion and most probably due to the release of cytokines by activated immune cells. Lastly, only 6.8 % of patients in the treatment arm suffered from grade 3 AE [8].

## **7. Delayed treatment effects of Sipuleucel-T**

It is somewhat perplexing how an improvement of overall survival could be achieved without evidence of a measurable antitumor effect, such as TTP and PSA response. However, the lack of immediate effects on traditional measures of disease progression is not exclusive to treatment with Sipuleucel-T. In fact, it is common among immunotherapies (e.g., ipilimumab treatment in melanoma) in oppose to traditional therapies that induce immediate antitumor effects (such as cytotoxic therapies) [11,21].

The reasons for this apparent discrepancy are not clear but may be related to the fact that antigen-specific immune responses require time to generate [11,21], leading to delayed treatment effects compared to traditional therapies. Moreover, due to immunological

memory, those generated immune responses tend to persist in time, leading to a slowing of the tumor growth over time [11]. At first glance, this might be interpreted as tumor progression. However, in the long term might prolong survival. That said, Sipuleucel-T does not necessarily induce a remission of the tumor. Instead, Sipuleucel-T slows down the tumor growth over time, which translates into a long-term benefit.

Overall, traditional indicators of response such as PSA or TTP can be inadequate when assessing clinical responses to immunotherapies, as they may generate a degree of uncertainty. Instead, OS is viewed as one of the most relevant outcomes measures of immunotherapies [24]. Nevertheless, the identification of intermediate indicators of Sipuleucel-T responsiveness (short-term markers) would be useful to its clinical implementation. Research is ongoing to address this question.

## **8. Sipuleucel-T earlier in the disease course**

As hypothesized for most immunotherapies, the use of Sipuleucel-T earlier in the disease course may also have the potential for more clinical benefits.

In addition of treating a smaller number of tumor cells, patients in early-stage disease typically have a lower cancer burden. A lower cancer burden is associated with less immunosuppression, either systemically or in the tumor microenvironment. Therefore, these patients are presumably more capable of generating larger immune responses [8,21]. Moreover, as noted above, antigen-specific immune responses to Sipuleucel-T require time to generate. Thus, treating patients as early as possible in the disease course would allow more time for those immune responses to wield their clinical benefit [11].

Data on the use of Sipuleucel-T earlier in the disease course is encouraging. A retrospective post-hoc analysis of the IMPACT trial, subdividing patient population by baseline PSA level, showed a trend toward a larger treatment effect in patients with lower PSA values. Considering that a lower PSA level is consistent with earlier-stage disease (PSA level is an indicator of disease volume), it is easy to anticipate that patients earlier in the disease course may benefit more from Sipuleucel-T [8,21].

Alongside that, clinical trials comparing product characteristics of Sipuleucel-T among patients in different stages of disease showed a trend toward a greater APC activation in patients with less advanced disease [11]. APC activation, measured by CD54 upregulation, has demonstrated to positively correlate with overall survival. Thus, patients earlier in the disease course, which tend to present a larger magnitude of APC activation at weeks 2 and 4 of the manufacturing of Sipuleucel-T, demonstrated to benefit more from treatment [11,21]. Of note,

the overall finding of a greater OS benefit in patients with greater APC activation is consistent with the suggested mechanism of action of Sipuleucel-T, once a greater APC activation correlates with enhanced immunologic activity of Sipuleucel-T [25].

Despite these findings, Sipuleucel-T remains only approved for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. Nonetheless, the future use of Sipuleucel-T will most certainly move to early settings of prostate cancer disease.

## **9. Optimizing the use of Sipuleucel-T**

Despite the ability of the immune system to identify and attack tumor cells, tumor cells are able to evade innate and adaptive immune responses through multiple mechanisms, namely immunoselection and immunosubversion. Immunoselection refers to a decrease in tumor immunogenicity (TI) which results in a decreased recognition by adaptive immunity [6]. Decrease of TI can happen as a result of (I) tumor-associated antigens loss, (II) impaired antigen processing, or (III) downregulation of major histocompatibility molecules and costimulatory molecules (impaired antigen presentation) [26]. On the other hand, immunosubversion refers to a state of immunosuppression within the tumor microenvironment [6] which might be the result of (I) an increased production of immunosuppressive molecules by tumor cells, (II) a change in DCs phenotype, which may become unable to induce immune responses and might actually start mediating immunosuppression [27], (III) the narrow activity of effector T cells [28], (IV) a depletion of effector CD8<sup>+</sup> T cells [16], (V) an enrichment in immunosuppressive cells such as myeloid-derived suppressor cells and (VI) an increased expression of immune checkpoint proteins.

All these mechanisms by which tumor cells evade innate and adaptive immune responses may, therefore, limit the success of immunotherapies like Sipuleucel-T [29]. In fact, the immunosuppressive microenvironment of prostate cancer and the lack of immunogenicity of prostate tumor cells have been cited as two major roadblocks to its success [30].

However, these are not the only obstacles left to overcome. As previously referred, the lack of adequate predictors of Sipuleucel-T responsiveness also poses a unique challenge to the successful application of this immunotherapy [16]. That said, a great potential for improvement still remains.

## **10. Novel combinations of Sipuleucel-T in metastatic castration-resistant prostate cancer**

Although the lack of data still does not allow conclusions to be drawn, preliminary data suggest that combining Sipuleucel-T with other pharmaceutical approaches has potential for benefit and may be the key to unleashing the full potential of this treatment approach. In other words, it appears that the antitumor effects of Sipuleucel-T can be increased via combination strategies, whether concurrent or sequential. Therefore, multiple clinical trials have been exploring the potential synergistic anticancer effects of different combinations with Sipuleucel-T, including chemotherapy, radiation therapy, other immunotherapies and androgen deprivation therapy [16,30].

### **10.1. Combination therapy with Sipuleucel-T and hormonal treatments**

Combination therapy, in particular androgen deprivation therapy and Sipuleucel-T, may result in synergistic antitumor activity. For instance, anti-hormonal therapy is followed by an infiltration of the prostate by activated T lymphocytes [31]; benefit thymic regeneration; and potentially cause prostate cells to become immunosensitive again [16]. These effects may indirectly strengthen the immune potential of Sipuleucel-T.

Along with the immunostimulatory effects associated with testosterone suppression, the non-overlapping mechanisms of action and toxicities of these agents render this approach an attractive option for treatment once a potential synergistic role might be achieved without increasing toxicity.

Finally, combinations of Sipuleucel-T with androgen deprivation therapy would yield more immediate antitumor effects. As previously referred, the response to treatment with Sipuleucel-T develops over time, without showing immediate antitumor effects. Instead, ADT has more immediate antitumor effects. Thus, combining these agents may potentially lead to both tumor regression and a slowdown of the disease over time [32].

Two major clinical trials were carried out to test such combinations: one with abiraterone acetate (NCT01487863 – STAND trial) and another with enzalutamide (NCT01981122 – STRIDE trial).

In the case of abiraterone acetate, it is mandatory to use in association with low-dose corticosteroids. Given the immunosuppressive properties of the latter, it is expected that leukocyte yield and, therefore, leukapheresis may be affected by its concomitant use [14]. Therefore, more than assessing the safety and efficacy of Sipuleucel-T with concurrent or sequential administration of abiraterone acetate plus prednisone, phase II STAND trial

intended to evaluate the impact of prednisone, one such corticoid, on the ability to manufacture Sipuleucel-T. The results obtained for most patients suggested that the use of prednisone alongside leukapheresis does not substantially influence the leukocyte yield and that prednisone can be, therefore, used in parallel with Sipuleucel-T manufacturing. Moreover, STAND trial has demonstrated that Sipuleucel-T can be safely combined with abiraterone acetate plus prednisone, once treatment was well-tolerated for most patients [32].

Similar to STAMP trial, results from NCT01981122 suggest that combination therapy with Sipuleucel-T and enzalutamide is well tolerated with no new safety concerns. Also, co-administration of Sipuleucel-T and enzalutamide does not impair the manufacture or the immunological effects of Sipuleucel-T [33].

However, whether both of these combinations improve the clinical efficacy of Sipuleucel-T has yet to be determined [14].

## **10.2. Combination therapy with Sipuleucel-T and stereotactic ablative body radiation**

Combinations of immunotherapy with stereotactic ablative body radiation (SABR) also look very promising. As previously referred, the phenomenon of antigen spread is positively correlated with the immune response following Sipuleucel-T administration. Interestingly, radiation triggers tumor cells death, which is followed by tumor antigens release. This results in enhanced tumor cell recognition by specific T-cells. Thus, radiotherapy increases the number of activated antigen-presenting cells and stimulates the proliferation of cytotoxic CD8<sup>+</sup> T cells in the tumor microenvironment. That said it could be beneficial to combine Sipuleucel-T with SABR.

Several clinical trials, such as NCT01818986, are ongoing in order to assess the potential advantages of combining those treatments. Of note, both are FDA-approved for cancer treatment.

## **10.3. Combination therapy with Sipuleucel-T and agents that may modulate the Immune Environment**

Combination of Sipuleucel-T with agents that are able to modulate the immune environment also seems to have several advantages. As noted previously, cancer cells can evade innate and adaptive immune responses through a number of different mechanisms that may lead to a state of immunosuppression and tolerance within the tumor microenvironment.

This, on the other hand, may limit the success of immunotherapies and, in particular, of Sipuleucel-T [29].

That being said, combining Sipuleucel-T with agents that overcome the tumor microenvironment can be the “secret formula” to achieve the desired results, which is an effective and long-lasting antitumor immune response to tumor-associated antigens. Some of these agents, such as Toll-like receptor ligands, all-trans-retinoic acid, and triterpenoids act by reverting DC phenotype. Others, like cyclophosphamide and sunitinib, induce a decrease in the burden of immunosuppressive regulatory T cells. Finally, ipilimumab or anti-PD-1 induce act through the blockade of immune checkpoints [21].

## **11. Concluding Remarks & Future Perspectives**

As the first immunotherapy to ever be approved by FDA in overall cancer treatment, Sipuleucel-T represents a shift in the oncology treatment paradigm. More importantly, Sipuleucel-T represents an harbinger of hope for those diagnosed every year with metastatic castration-resistant prostate cancer, as this immunotherapy has proven to improve overall survival by 4.1 months. Even if this value is comparable to the benefits obtained with other treatment options already approved for this indication, it is a safe treatment option that doesn't share the same potential toxicity of chemotherapy.

However, a great potential for improvement still remains. Firstly, traditional indicators of response to treatment are inadequate when assessing clinical responses to Sipuleucel-T. Therefore, identifying more appropriate biomarkers of Sipuleucel-T responsiveness is awaited. In second, Sipuleucel-T might present limitations as stand-alone therapeutic. Combining Sipuleucel-T with other treatment approaches (surgery, chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy) may increase its overall effectiveness and might be beneficial to reach the desired antitumor effects. Numerous clinical trials are currently focused on this issue, and therefore, can be anticipated that we will soon be able to have a better understanding of which combination strategy will result in better therapeutic outcomes. Ultimately, Sipuleucel-T has demonstrated improved outcomes in patients with earlier-stage disease, which further suggests that hormone-sensitive prostate cancer patients might be better candidates for Sipuleucel-T treatment. A major focus should be laid on conducting more studies in order to confirm this claim. Still, it is expected that Sipuleucel-T will soon move to early settings of prostate cancer disease.

## References

- [1] RAWLA, Prashanth - Epidemiology of Prostate Cancer. **World Journal of Oncology**. 10:2 (2019) 63. doi: 10.14740/WJON1191.
- [2] JF, Ward; JW, Moul - Rising prostate-specific antigen after primary prostate cancer therapy. **Nature clinical practice. Urology**. . ISSN 1743-4270. 2:4 (2005) 174–182. doi: 10.1038/NCPURO0145.
- [3] RODRIGUES, S. *et al.* - Carcinoma da próstata metastático resistente à castração - novas abordagens terapêuticas. **Acta Urológica Portuguesa**. . ISSN 23414022. 31:1–2 (2014) 36–40. doi: 10.1016/s2341-4022(14)50008-0.
- [4] L, Filippi *et al.* - Prognostic and Theranostic Applications of Positron Emission Tomography for a Personalized Approach to Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. **International journal of molecular sciences**. . ISSN 1422-0067. 22:6 (2021) 1–28. doi: 10.3390/IJMS22063036.
- [5] HUBER, Anne *et al.* - Current State of Dendritic Cell-Based Immunotherapy: Opportunities for in vitro Antigen Loading of Different DC Subsets? **Frontiers in immunology**. . ISSN 16643224. 9:2018) 2804. doi: 10.3389/fimmu.2018.02804.
- [6] ZITVOGEL, Laurence; TESNIERE, Antoine; KROEMER, Guido - Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion. **Nature reviews. Immunology**. England. . ISSN 1474-1733 (Print). 6:10 (2006) 715–727. doi: 10.1038/nri1936.
- [7] CONSTANTINO, João *et al.* - Dendritic cell-based immunotherapy: a basic review and recent advances. **Immunologic Research**. . ISSN 15590755. 65:4 (2017) 798–810. doi: 10.1007/s12026-017-8931-1.
- [8] MADAN, Ravi A. *et al.* - Putting the Pieces Together: Completing the Mechanism of Action Jigsaw for Sipuleucel-T. **Journal of the National Cancer Institute**. . ISSN 1462105. 112:6 (2020) 562–573. doi: 10.1093/jnci/djaa021.
- [9] DONNINGER, Howard *et al.* - Cancer vaccines: Promising therapeutics or an unattainable dream. **Vaccines**. 9:6 (2021). doi: 10.3390/VACCINES9060668.
- [10] S, Jarosławski; M, Toumi - Sipuleucel-T (Provenge<sup>®</sup>)-Autopsy of an Innovative Paradigm Change in Cancer Treatment: Why a Single-Product Biotech Company Failed to Capitalize on its Breakthrough Invention. **BioDrugs: clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy**. . ISSN 1179-190X. 29:5 (2015) 301–307. doi: 10.1007/S40259-015-0140-7.

- [11] MULDER, Peter F. *et al.* - Targeted treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer with sipuleucel-T immunotherapy. **Cancer Immunology, Immunotherapy**. . ISSN 14320851. 64:6 (2015) 655–663. doi: 10.1007/s00262-015-1707-3.
- [12] **PROVENGE (sipuleucel-T) | FDA** - [Consult. 19 out. 2021]. Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/provenge-sipuleucel-t>
- [13] S, Gupta; E, Carballido; M, Fishman - Sipuleucel-T for therapy of asymptomatic or minimally symptomatic, castrate-refractory prostate cancer: an update and perspective among other treatments. **OncoTargets and therapy**. . ISSN 1178-6930. 4:2011) 79–96. doi: 10.2147/OTT.S14107.
- [14] WEI, Xiao X.; FONG, Lawrence; SMALL, Eric J. - Prostate Cancer Immunotherapy with Sipuleucel-T: Current Standards and Future Directions. **Expert Review of Vaccines**. . ISSN 17448395. 14:12 (2015) 1529–1541. doi: 10.1586/14760584.2015.1099437.
- [15] SHACKLETON, Erin G. *et al.* - Novel combinatorial approaches to tackle the immunosuppressive microenvironment of prostate cancer. **Cancers**. . ISSN 20726694. 13:5 (2021) 1–39. doi: 10.3390/cancers13051145.
- [16] Immunotherapy in prostate cancer: current state and future perspectives - [s.d.]. doi: 10.1177/1756287220951404.
- [17] SUTHERLAND, Sarah I. M. *et al.* - Moving on From Sipuleucel-T: New Dendritic Cell Vaccine Strategies for Prostate Cancer. **Frontiers in Immunology**. . ISSN 16643224. 12:2021). doi: 10.3389/fimmu.2021.641307.
- [18] MADAN, Ravi A.; GULLEY, James L. - Sipuleucel-T: Harbinger of a new age of therapeutics for prostate cancer. **Expert Review of Vaccines**. . ISSN 14760584. 10:2 (2011) 141–150. doi: 10.1586/erv.10.173.
- [19] GARCIA, Jorge A. - Sipuleucel-T in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: An insight for oncologists. **Therapeutic Advances in Medical Oncology**. . ISSN 17588359. 3:2 (2011) 101–108. doi: 10.1177/1758834010397692.
- [20] K, Davis *et al.* - Optimizing the efficiency and quality of sipuleucel-T delivery in an academic institution. **Clinical journal of oncology nursing**. . ISSN 1538-067X. 19:3 (2015) 297–303. doi: 10.1188/15.CJON.297-303.
- [21] SHORE, Neal D. *et al.* - Building on sipuleucel-t for immunologic treatment of castration-resistant prostate cancer. **Cancer Control**. . ISSN 15262359. 20:1 (2013) 7–16. doi: 10.1177/107327481302000103.

- [22] **Provence | European Medicines Agency** - [Consult. 25 jul. 2021]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/provence#product-information-section>
- [23] NA, Sheikh; LA, Jones - CD54 is a surrogate marker of antigen presenting cell activation. **Cancer immunology, immunotherapy : CII**. . ISSN 0340-7004. 57:9 (2008) 1381–1390. doi: 10.1007/S00262-008-0474-9.
- [24] J, Constantino *et al.* - Antitumor dendritic cell-based vaccines: lessons from 20 years of clinical trials and future perspectives. **Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine**. . ISSN 1878-1810. 168:2016) 74–95. doi: 10.1016/j.TRSL.2015.07.008.
- [25] SCHELLHAMMER, Paul F. *et al.* - Lower baseline prostate-specific antigen is associated with a greater overall survival benefit from sipuleucel-T in the Immunotherapy for Prostate Adenocarcinoma Treatment (IMPACT) trial. **Urology**. United States. . ISSN 1527-9995 (Electronic). 81:6 (2013) 1297–1302. doi: 10.1016/j.urology.2013.01.061.
- [26] LUSSIER, Danielle M.; SCHREIBER, Robert D. - Cancer Immunosurveillance: Immunoediting. **Encyclopedia of Immunobiology**. 4:2016) 396–405. doi: 10.1016/B978-0-12-374279-7.17001-8.
- [27] FU, Chunmei; JIANG, Aimin - Dendritic Cells and CD8 T Cell Immunity in Tumor Microenvironment. **Frontiers in immunology**. . ISSN 1664-3224 (Electronic). 9:2018) 3059. doi: 10.3389/fimmu.2018.03059.
- [28] SHURIN, Michael R.; KESKINOV, Anton A. - Dendritic Cells in the Tumor Microenvironment. **Encyclopedia of Immunobiology**. 4:2016) 499–511. doi: 10.1016/B978-0-12-374279-7.17014-6.
- [29] GEORGE, Jason T.; LEVINE, Herbert - Implications of Tumor–Immune Coevolution on Cancer Evasion and Optimized Immunotherapy. **Trends in Cancer**. . ISSN 24058033. 2021). doi: 10.1016/j.trecan.2020.12.005.
- [30] GULIJK, Mandy VAN *et al.* - Combination Strategies to Optimize Efficacy of Dendritic Cell-Based Immunotherapy. **Frontiers in immunology**. . ISSN 16643224. 9:2018) 2759. doi: 10.3389/fimmu.2018.02759.
- [31] DOEHN, Christian - Immunotherapy of prostate cancer. **European urology**. Switzerland. . ISSN 0302-2838 (Print). 53:4 (2008) 681–685. doi: 10.1016/j.eururo.2007.12.038.
- [32] SMALL, Eric J. *et al.* - A randomized phase II trial of sipuleucel-T with concurrent versus sequential abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate

cancer. **Clinical Cancer Research**. . ISSN 15573265. 21:17 (2015) 3862–3869. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0079.

[33] DRAKE, Charles G. *et al.* - Immune response from STRIDE, a randomized, Phase II, open-label study of sipuleucel-T (sip-T) with concurrent vs sequential enzalutamide (enz) administration in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). **Journal for ImmunoTherapy of Cancer** 2015 3:2. . ISSN 2051-1426. 3:2 (2015) 1–2. doi: 10.1186/2051-1426-3-S2-PI45.