

# **Formas farmacêuticas de liberação modificada como alternativa na terapia de suporte polifarmacológica em oncologia**

Bárbara Machado Santos, & Leticia Scherer Koester<sup>1</sup>

5 1 - Faculdade de Farmácia – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

10

15

20

25

30

35

40

45

Correspondência: Faculdade de farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Av Ipiranga, 2752 – Azenha, Porto Alegre – RS, 90610-000. Telefone: 3308-5437.  
E-mail: leticia.koester@ufrgs.br

## RESUMO

O paciente oncológico apresenta uma sintomatologia, frequentemente severa, devido à agressividade do câncer e dos tratamentos de quimioterapia e radioterapia. Para o manejo destes sintomas utiliza-se uma associação de medicamentos anti-inflamatórios, opioides, antieméticos, 55 antibióticos, entre outros. Este tratamento para manejo da sintomatologia denomina-se terapia de suporte. O mal-estar desses indivíduos é então agravado pela ocorrência de efeitos adversos dos fármacos de manejo e também pelo desconforto gerado pela necessidade de freqüentes tomadas diárias. Este é um fator de não adesão ao tratamento e conseqüentemente de diminuição da eficácia do mesmo. Formas farmacêuticas de liberação modificada são eficazes em diminuir o número de 60 doses diárias necessárias, reduzir flutuações plasmáticas dos fármacos e, com isso, a ocorrência de efeitos tóxicos e adversos. Considera-se então a modificação da liberação de fármacos uma alternativa promissora no contexto do paciente oncológico. Este trabalho teve por objetivos analisar os protocolos farmacológicos de terapia de suporte e a adequação dos fármacos envolvidos ao desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação modificada, bem como realizar um 65 levantamento dos medicamentos já existentes com este enfoque.

**PALAVRAS-CHAVE:** Liberação modificada, Terapia de suporte, Câncer, Efeitos Adversos, Polifarmacologia.

## ABSTRACT

70 Cancer patients presents a characteristic symptomatology, often severe, related to the disease itself and to the treatments of chemotherapy and radiotherapy. The symptoms management use anti-inflammatory drugs, opioids, antiemetics, antibiotics, among others. The treatment focused in the symptoms, unrelated with the primary disease, means supportive care. Unfortunately, these drugs employed in suportive care presents adverse effects and create discomfort generated by the need for  
75 frequent daily doses. This is a factor of non-adherence to treatment and consequently less effectiveness. Modified release pharmaceutical forms are effective in decreasing the number of daily doses required, reducing plasma drug fluctuations, and hence, occurrence of toxic and adverse effects. A change in drug delivery is then considered a promising alternative in the context of cancer patients. The purpose of this study was to analyze the relevance of the drug release  
80 modification in the oncological context. Finally, it is proposed that further researches of multiparticulate formulations must be developed, in order to reduce the number of doses of drugs taken daily by these patients.

**KEYWORDS:** Modified release, Supportive care, Cancer, Adverse Efects, Polypharmacology.

## INTRODUÇÃO

85 A Organização Mundial da Saúde estima que nas próximas duas décadas o número de casos de  
câncer deve aumentar 70%. Uma das causas pode estar ligada ao aumento da idade média da  
população (World Health Organization, 2017), uma vez que se trata de uma doença mais prevalente  
em indivíduos idosos (Lees & Chan 2011; Portenoy et al., 1994).

É comum que cada paciente oncológico utilize simultaneamente, em média, nove medicamentos  
90 para manejo dos sintomas, provenientes da própria doença e também dos tratamentos invasivos  
(Nightingale et al., 2015; Melgaço et al., 2011). Os medicamentos empregados neste manejo  
apresentam efeitos adversos (Batista, 2014). Neste contexto, a terapia de suporte é essencial para  
diminuir o sofrimento inerente desta doença e de seu tratamento (American Cancer Society, 2014).  
Considerando-se que a modificação na liberação de fármacos é uma alternativa para diminuir a  
95 ocorrência dos efeitos adversos (Allen et al., 2013), trata-se de uma abordagem importante a ser  
considerada na terapia de suporte polifarmacológica.

A Farmacopéia brasileira em sua 5ª edição divide formas farmacêuticas de liberação modificada em  
duas definições, liberação prolongada e liberação retardada. Formas farmacêuticas que  
“possibilitam uma redução da frequência da dose quando comparada com o medicamento na forma  
100 de liberação convencional ou imediata” são ditas de liberação prolongada. Quando o princípio ativo  
não é liberado de forma imediata, como os gastro resistentes, são classificados como liberação  
retardada. O termo “liberação modificada” deve ser utilizado sempre que não for aplicável  
“liberação retardada” ou “liberação prolongada” (Brasil, 2010).

Este estudo contextualiza a terapia de suporte, os sintomas comuns no câncer e os protocolos  
105 farmacológicos de manejo já estabelecidos. Revisa também as formas farmacêuticas orais de  
liberação modificada e os benefícios que o seu uso pode ter para os pacientes oncológicos

## **METODOLOGIA ANALÍTICA**

Para este estudo realizou-se uma revisão narrativa da literatura sobre a terapia de suporte  
110 oncológica e a aplicação de formas farmacêuticas orais de liberação modificada para o paciente  
com câncer.

A fim de estabelecer os fármacos de interesse para este estudo, analisou-se entre novembro de 2016  
e março de 2017 protocolos de manejo de sintomas oncológicos, publicados entre 2012 e 2017 nas  
bases de dados European Society for Medical Oncology (ESMO), National Comprehensive Cancer  
115 Network (NCCN) e American Society of Clinical Oncology (ASCO).

Características físico-químicas, farmacocinéticas e farmacológicas dos fármacos em questão foram  
consultadas no período de março a junho de 2017 na base de dados Micromedex ®.

A revisão bibliográfica foi realizada até julho de 2017 nas seguintes bases de dados: SciELO  
(Scientific Electronic Library On Line), Scopus/Elsevier, Portal Periódicos CAPES (Periódicos da  
120 Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) e Google Acadêmico. Para a busca  
utilizaram-se as palavras chaves do artigo separadamente e em combinações aos pares em português  
e em inglês, resultando em artigos originais, monografias, teses, capítulos de livros e patentes.

Os resultados incluídos foram aqueles disponíveis na íntegra, publicados nos últimos cinco anos,  
nos idiomas português ou inglês. Publicações mais antigas foram incluídas quando se tratava de  
125 compêndios oficiais ou de texto com informações relevantes para a argumentação do presente  
estudo.

Para a análise do possível sistema de liberação dos fármacos de interesse, foram utilizadas bulas dos  
medicamentos e sítios oficiais dos fabricantes.

## TERAPIA DE SUPORTE

130 É comum pacientes oncológicos relatarem dor, febre, náuseas, cansaço e outros sinais de sofrimento físico e psicológico (Yamagishi et al., 2009). Define-se por terapia de suporte (TS) qualquer intervenção, farmacológica ou não farmacológica, com o objetivo de diminuir o sofrimento relacionado a estes sintomas sem, entretanto, tratar a patologia principal (Bruera & Hui, 2010). Para o presente estudo considera-se apenas o manejo farmacológico dos sintomas.

135 Em uma abordagem integral e multidisciplinar a TS deve ser orientada desde o diagnóstico, desta forma o manejo dos sintomas ocorre de forma concomitante ao tratamento da neoplasia. Sendo o câncer uma doença séria e agressiva, com terapias conhecidas pela elevada toxicidade, prioriza-se o manejo precoce da sintomatologia (American Cancer Society, 2014; Ward et al., 1993).

A TS é hoje considerada uma área especializada de conhecimento, aplicável não apenas para o  
140 câncer, mas para outras patologias que apresentam sintomatologia secundária incapacitante (Kelley & Morrison, 2015).

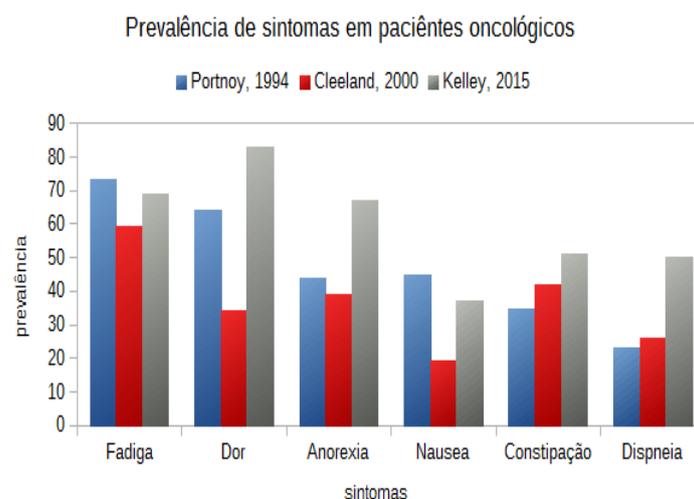
## SINTOMAS PREVALENTES

Em sua tese, Delicado (2013) elucida a fisiopatologia dos sintomas do paciente oncológico. Segundo a autora, o sofrimento é uma integração entre 3 fatores: *Fatores emocionais*, onde quadros  
145 de depressão, ansiedade ou desânimo geram o sentimento de não ter forças para resistir ao (s) sintoma (s). *Fatores psicossociais*, que determinam quanto o paciente tem a sua rotina dificultada e sente-se incapacitado pelo (s) sintoma (s). além de *Danos teciduais e somáticos* causados tanto pelo tumor, como pressão sobre nervos e tecidos, como pelo tratamento, como a inflamação induzida pela radioterapia.

150 A cada consulta médica, o paciente deve ser avaliado quanto à intensidade dos sintomas que apresenta. A intensidade de sofrimento relatada pelo paciente será a soma dos danos teciduais e somáticos aos fatores emocional e psicossocial (Ferrell et al., 2017). Na figura 1 pode ser observado

um gráfico onde pode-se comparar a prevalência de sintomas em pacientes oncológicos determinadas em três publicações. Portenoy et al. (1994) realizaram um estudo com 243 pacientes 155 que apresentavam todos os graus da doença. Cleeland et al. (2000) avaliaram 570 pacientes, porém só contabilizaram para o seu estudo as queixas de problemáticas graves e severas. Já Kelley & Morrison (2015) realizaram uma revisão sobre os cuidados paliativos necessários para diferentes condições crônicas. Pode-se avaliar que dor, fadiga e anorexia são as queixas mais recorrentes e segundo Cleeland et al. (2000), entre os que apresentam os sintomas, mais da metade o apresenta de 160 forma moderada a grave. Pode-se estimar também que a maioria dos pacientes oncológicos consideram os seus sintomas manifestações severas.

**FIGURA 1 – Comparação da prevalência de sintomas comuns em pacientes oncológicos apresentada por três autores.** Portnoy relata a ocorrência de sintomas em 243 pacientes em todos os graus da doença. Cleeland, relata a ocorrência de sintomatologia severa, em um estudo com 570 165 pacientes. Kelley, fez uma revisão da sintomatologia em diferentes condições crônicas, entre elas o câncer.



## PROTÓCOLOS DE MANEJO DOS SINTOMAS

170 A quantidade e a intensidade de sintomatologia é uma ocorrência variável nos pacientes oncológicos. Desta forma, para cada caso a definição da TS farmacológica depende de uma detalhada avaliação médica. Há também fatores individuais que influenciam o prescritor, por exemplo, a existência de comorbidades ou alergia a algum medicamento (Brasil, 2016).

Os prescritores têm à sua disposição revisões bibliográficas extensas, cujos algoritmos consideram 175 as variabilidades, inerentes às neoplasias e também aos pacientes. Neste estudo, consideram-se os protocolos publicados pela ESMO, NCCN e ASCO. Na tabela 1 estão relacionados os fármacos indicados na TS em oncologia, as doses preconizadas e também os efeitos adversos considerados comuns para cada fármaco (Baden et al., 2017; Swarm et al., 2017; Paice et al., 2016; Klastersky et al., 2016; Kloke et al., 2015 Roila, et al., 2016; Flowers & Karten, 2013; Ripamonti, et al., 2012).

180 Neste estudo considerou-se apenas protocolos para a via oral.

**TABELA 1 - Fármacos preconizados para o manejo da sintomatologia no câncer, suas dosagens recomendadas e efeitos adversos comuns.**

<b>Dose</b>	<b>Efeitos Adversos (Sweetman, 2007)</b>
PROTÓCOLOS DE MANEJO DA DOR (Swarm et al. 2017; Paice et al. 2016; Ripamonti et al. 2012)	
<b>Paracetamol</b>	
650 mg 4/4 hr	Toxicidade hepática, náuseas, vômitos, constipação, dor abdominal, dispneia, edema e hiperglicemia.
<b>Ibuprofeno</b>	
400 mg 4/4 hr	Dor abdominal, azia, edema, diarreia, náuseas, vômitos.
<b>Naproxeno</b>	
200 a 500 mg 8/8 hr ou 12/12 hr	Edema, dor abdominal, prurido e inchaço.
<b>Codeína</b>	
200 mg 4/4 hr	Tontura, sonolência, constipação
<b>Tramadol</b>	
1,5 mg/Kg 6/6 hr	Prurido, ansiedade, constipação, náuseas, tremor e vômitos.
<b>Morfina oral</b>	

**TABELA 1 - Fármacos preconizados para o manejo da sintomatologia no câncer, suas dosagens recomendadas e efeitos adversos comuns.**

5 a 30 mg 4/4 hr	Tontura, sonolência, ansiedade, depressão respiratória, constipação, náusea, anorexia, dor abdominal, vômitos, dor no peito, anemia, leucopenia, edema.
<b>Oxicodona</b>	
15 a 20 mg 4/4 hr	Constipação, tontura, náuseas, prurido e vômito.
<b>Metadona</b>	
10 mg 8/8 hr	Sedação, tontura, edema, náuseas, vômito, constipação, vertigem, fadiga, alucinações.
<b>Hidromorfona</b>	
7,5 mg 3/3 hr ou 1,3 mg 4/4 hr	Constipação, náuseas, vômitos, dor abdominal, sonolência, dor de cabeça, sedação, perda de memória, insônia, ansiedade, depressão, dispneia, hipotensão, edema, dor no peito, prurido, astenia, anorexia, miose.
<b>Buprenorfina</b>	
5 mg/hora	Tontura, sonolência, constipação, náusea, dor de cabeça e sedação
<b>Amitriptilina</b>	
25 a 75 mg/dia	Náusea, dor de cabeça, confusão mental (raros)
<b>Gabapentina</b>	
300 a 3600 mg/dia	Ataxia, tontura, sonolência, fadiga, nistagmo, sedação
PROTOCOLOS DE MANEJO DE NÁUSEAS E VÔMITOS (Roila et al. 2016)	
<b>Ondansetrona</b>	
16 mg 12/12 hr	Confusão, tontura, dor de cabeça, fraqueza.
<b>Dexametasona</b>	
4 mg 24/24hr	Ansiedade, visão embaçada e confusão mental
ANTIBIÓTICO PROFILAXIA (Klastersky et al. 2016, Flowers & Karten 2013, Baden et al. 2017, Bucaneve et al. 2005)	
<b>Levofloxacino</b>	
*	Diarreia, insônia, dano aos tendões em indivíduos maiores de 60 anos tomando corticoesteróide
Ciprofloxacino	
*	Artralgia
<b>Amoxicilina com clavulanato</b>	
*	Diarreia, náuseas, feridas na pele, urticária, vômito, vaginite.

**TABELA 1 - Fármacos preconizados para o manejo da sintomatologia no câncer, suas dosagens recomendadas e efeitos adversos comuns.**

DISPNEIA (Kloke et al. 2015)

**Lorazepam**

0,5 a 1 mg 6/6 hr ou 8/8 hr                      Confusão, sedação e tremor.

Fármacos recomendados sem determinar posologia específica (\*)

**APLICAÇÃO DAS FORMAS FARMACÊUTICAS ORAIS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA NA TERAPIA DE SUPORTE ONCOLÓGICA**

Em formas farmacêuticas de liberação imediata é comum observar-se um pico de concentração plasmática logo após a administração, seguido por um período de decaimento devido ao processo de eliminação. O fármaco disponível no plasma sanguíneo exercerá ação farmacológica sistêmica, agindo tanto sobre o tecido alvo quanto em outros locais provocando efeitos adversos (Nicoletti & Frasson, 2006).

Formas farmacêuticas de liberação modificadas prolongam o tempo de ação de um medicamento ou direcionam a sua ação para um tecido específico. Na modulação com o objetivo de prolongar a ação do medicamento, a dose é liberada lenta e continuamente ou diversas vezes de forma regulada. Assim observa-se uma concentração relativamente contínua por mais tempo, evitando-se os picos de concentração plasmática a cada administração do medicamento. Na modulação com o objetivo de direcionar a ação do fármaco, temos uma dose menor daquela empregada na liberação convencional ligada a um carreador que direcionará a ação ao tecido alvo (Pezzini, Silva & Ferraz 2007).

Ao aumentar o tempo de permanência do fármaco dentro da janela terapêutica, este pode ser tomado menos vezes por dia e, reduzindo-se os picos plasmáticos evitam-se concentrações tóxicas, diminuindo a ocorrência de efeitos adversos (Lee & Robinson, 2000). O aumento da eficácia

200 terapêutica e a diminuição dos efeitos adversos diminuem o tempo que o paciente crônico passa em hospitais e postos de saúde, resultando em economia no tratamento, embora esses medicamentos tenham um custo superior ao dos convencionais (Lee & Robinson, 2000).

Segundo Allen et al. (2013) para ser um bom candidato a liberação modificada, o fármaco deve ser solúvel, permeável e ter um tempo de meia vida médio, não tão longo que não precise de mais de 205 uma dose diária e nem tão curto que precise de uma dose única muito grande. Os fármacos candidatos à liberação modificada são utilizados para tratamentos crônicos, em doses reduzidas e apresentam um bom perfil de segurança.

Na Tabela 2, estão listados os fármacos dos protocolos para TS e suas respectivas solubilidade, permeabilidade e tempo de meia-vida. Para o parâmetro de permeabilidade considera-se o valor de 210 biodisponibilidade (BD) pois, segundo o sistema de classificação biofarmacêutica, fármacos com uma BD a partir de 90% são considerados permeáveis no trato gastrointestinal (Paraiso & Porta, 2012). Na tabela 2 também estão relacionados quais medicamentos já possuem formas de liberação modificada no mercado internacional e quais estão registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

**TABELA 2 – Características físico-químicas e farmacocinéticas<sup>a</sup> dos fármacos recomendados para terapia de suporte em oncologia e informações sobre registros de formas de liberação modificada no mercado internacional e no Brasil.**

Fármaco	Tempo de meia-vida (horas)	Solubilidade	BD (%)	Mercado Internacional	ANVISA <sup>b</sup>
Paracetamol	3	Moderada	85 a 90	Comprimidos de liberação prolongada <sup>c</sup>	NR
Ibuprofeno	2	Insolúvel	92	Comprimidos de liberação prolongada <sup>d</sup>	NR
Naproxeno	12 a 17	Insolúvel	95	Comprimidos de liberação prolongada <sup>e</sup>	NR
Dexametasona	2	Insolúvel	86	NC	NR
Codeína	3 a 4	Insolúvel	90	Comprimidos de liberação prolongada <sup>f</sup>	NR
Tramadol	2	Solúvel	75	Cápsulas e comprimidos de liberação prolongada <sup>f</sup>	Cápsulas de liberação programada
Morfina oral	2	Solúvel	40	Cápsulas e comprimidos de	NR

**TABELA 2 – Características físico-químicas e farmacocinéticas<sup>a</sup> dos fármacos recomendados para terapia de suporte em oncologia e informações sobre registros de formas de liberação modificado no mercado internacional e no Brasil.**

				liberação retardada e prolongada <sup>f</sup>	
Oxicodona	6	Solúvel	14	Cápsulas e comprimidos de liberação prolongada <sup>f</sup>	Comprimidos de liberação prolongada
Metadona	8	Solúvel	40 a 100	NC	NR
Hidromorfona	11	Solúvel	24	Cápsulas e comprimidos de liberação prolongada <sup>f</sup>	Comprimidos e liberação gradual
Buprenorfina	35	Insolúvel	31	Adesivos epidérmicos <sup>f</sup>	Adesivos epidérmicos
Amitriptilina	15	Solúvel	100	Comprimidos de liberação sustentada <sup>g</sup>	NR
Gabapentina	5 a 7	Solúvel	60	Comprimidos de liberação modificada <sup>h</sup>	NR
Ondansetrona	4 a 5	Moderada	56	NC	NR
Lorazepam	12 a 14	Insolúvel	90	Patenteado, NC <sup>i</sup>	NR

Não há formas farmacêuticas de liberação modificada sendo comercializada no mercado internacional para este fármaco (NC)

Não há forma farmacêutica de liberação modificada registrada para este fármaco (NR)

a (Sweetman, 2007) ;b (ANVISA, 2017); c (Anthony n.d.); d (Lakemedelsverket, 2010); e (Canada, 2014); f (FDA, 2015; Min, 2013); g (Seroten ®, 2000.); h (DEPOMED, 2017); i (Pharmaceuticals, 2017)

215

As formas farmacêuticas sólidas orais (FFSO) são preconizadas em tratamentos crônicos, por serem mais confortáveis, pouco invasivas e apresentarem um bom perfil de segurança (Lopes, 2006; Lopes, 2012). FFSSO de liberação modificada podem ser desenvolvidas em dois sistemas, monolítico ou multiparticulado (Fonseca, 2015). No sistema monolítico, toda a dose está contida em uma unidade, seja cápsula ou comprimido, é chamado *Single Unit Dosage Forms* (SUDF's) (Fonseca, 2015). No sistema multiparticulado a dose está dividida em várias subunidades, sejam pellets, grânulos ou minicomprimido que por sua vez são unitarizados em uma cápsula ou comprimido (Pezzini et al., 2007), é chamado *Multiple Unit Dosage Forms* (MUDF`s) (Fonseca, 2015).

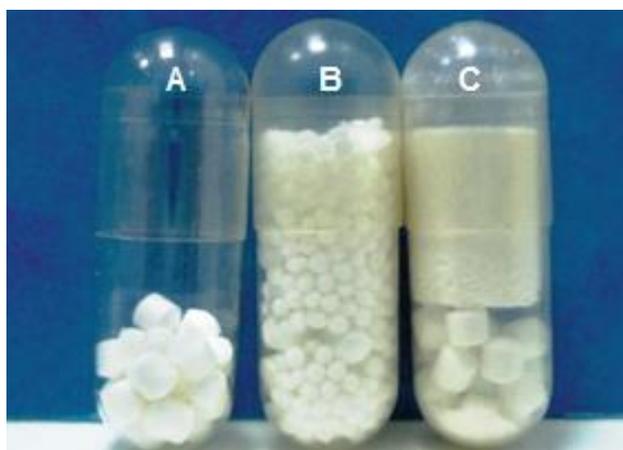
220

225 Consultando-se as bulas e sites (Tylenol®, 2017; DEPOMED, 2017; Tramal® SR, 2017; Canada, 2014; Hydromorfone, 2014; Lakemedelsverket, 2010; Oxycontin®, 2009; Oramorph®, 2007; Seroten®, 2000) dos fabricantes dos fármacos indicados para TS, as informações apresentadas sobre excipientes, formas farmacêuticas e precauções de uso dão indícios de que estes medicamentos com FFLM com aplicação em oncologia são todos sistemas SUDF's. Entretanto, 230 como será discutido mais a frente, encontram-se estudos na literatura que consideram as MUDF's vantajosas para otimizar a terapia em condições crônicas que necessitem de ajustes de doses e/ou associação de fármacos.

O sistema multiparticulado apresenta vantagens tecnológicas e biofarmacêuticas sobre o sistema monolítico (Pezzini, Silva & Ferraz 2007). São vantagens biofarmacêuticas, devido principalmente 235 a reduzida área superficial, o aumento na biodisponibilidade, reduzida variação inter e intra individual, menor irritação gástrica e a diminuição de risco do efeito *dumping* (Fonseca, 2015). As vantagens tecnológicas são a possibilidade de utilizar revestimentos diversos em cada subunidade, associando diferentes modelos de liberação de fármacos e a facilidade de agrupar doses diferentes do mesmo fármaco (Fonseca, 2015).

240 Na figura 2, adaptada de Levina et al. (2017) pode-se visualizar diferentes FFSO associadas e unitarizadas. Na primeira cápsula percebe-se a facilidade para a personalização de doses, apenas modificando o número de mini comprimidos. Na segunda cápsula existe a associação de pellets e mini comprimidos, há neste contexto a possibilidade de misturar diferentes revestimentos para otimizar características farmacodinâmicas e farmacocinéticas. Na terceira cápsula há a mistura de 245 mini comprimidos com pó de liberação imediata, o que resultará em dois picos plasmáticos de concentração do fármaco.

**Figura 2 - Exemplos da versatilidade da utilização de mini comprimidos.** Em (a) mini comprimidos unitarizados em uma capsula, permitem a personalização da dose. Em (b) mini comprimidos e pellets associados, permitem a otimização da dose. Em (c) a associação com pó de liberação imediata, possibilita a obtenção de dois picos plasmáticos.



FONTE: Levina et al. (2017)

Em MUDF's é menor a dose de fármaco que pode ser veiculada, e o desenvolvimento desses sistemas costuma ser mais dispendioso se comparado com a dose e o preço de desenvolvimento de SUDF's (Pezzini, Silva & Ferraz 2007). Apesar de suas desvantagens, as características tecnológicas e biofarmacêuticas, aliadas à possibilidade de desenvolver produtos de alto valor agregado, favorecem um cenário de ampla pesquisa na área. Estudos de desenvolvimento de MUDF's contendo mais de um fármaco, têm sido realizados para otimizar a farmacoterapia em casos de HIV, tuberculose e malária. Os resultados demonstram aumento da adesão ao tratamento e melhorias significativas na eficácia dos tratamentos (Caldwell & Kaushal 2017).

Outros estudos comparam ao desempenho da terapia quando fármacos diferentes foram administrados de forma associada em MUDF's, com o desempenho dos mesmos fármacos administrados de forma individual. Mais uma vez observou-se a superioridade da eficácia dos multiparticulados, para tratamento da emetogênese quimioterápica (Aapro et al., 2014) e também para doença pulmonar crônica obstrutiva (Beeh et al., 2015).

## DISCUSSÃO

Na tabela 1 observa-se que a maioria dos fármacos, indicados para TS, necessitam de múltiplas administrações diárias. Considerando-se que esses pacientes utilizam em média nove medicamentos por dia para o manejo da sua sintomatologia (Nightingale et al., 2015; Melgaço et al., 2011) pode-se  
275 estimar que serão necessárias diversas tomadas por dia, com curtos intervalos entre si. As tomadas frequentes influenciam diretamente no fator psicossocial relatado por Delicado (2013), aumentando a sensação de sofrimento.

Na tabela 2 observa-se que as características físico-químicas e farmacocinéticas dos medicamentos indicados para TS não estão em sua totalidade de acordo com o estabelecido por Allen et al. (2013)  
280 para fármacos que seriam bons candidatos ao desenvolvimento de FFLM. O naproxeno tem um tempo de meia-vida longo e é insolúvel e possui comprimidos de liberação prolongada no mercado, enquanto a metadona com um tempo de meia-vida médio, solúvel e com uma BD que pode chegar a 100% não apresenta FFLM. Ao analisar as características relacionadas na tabela 1, observa-se que a metadona deve ser tomada três vezes por dia e apresenta efeitos adversos, de ocorrência comum,  
285 severos como edema e alucinação. Desta forma, os efeitos adversos mais acentuados justificam a não modificação na sua liberação, provavelmente devido ao risco do efeito *dumping*.

Buprenorfina, única FFLM não oral citada, tem uma meia vida longa, é insolúvel e de baixa permeabilidade. Na tabela 1, observa-se que este fármaco necessita de tomadas a cada hora para o manejo da dor severa e esta frequência de administrações justifica o desenvolvimento da FFLM.

290 A classificação de Allen et al. (2013) mostra-se relativa e teórica pois, tecnologicamente existem maneiras de melhorar as características individuais de um fármaco se for vantajoso modificar a liberação do mesmo. De fato, quase todos têm formas de liberação modificada sendo comercializadas no mercado internacional. Neste contexto destaca-se o espaço existente no

mercado brasileiro para o desenvolvimento de melhorias nos fármacos utilizados em oncologia,  
295 visto que são poucos os medicamentos para TS com FFLM registrados na ANVISA.

Os fármacos que serão empregados no intuito de aliviar o sofrimento do paciente com câncer, vão gerar efeitos adversos. Esses efeitos adversos, somam-se com a sintomatologia característica da doença, agravando a sensação de mal-estar. Estudos evidenciam a problemática da polifarmacologia em pacientes oncológicos, relatando a freqüente ocorrência de efeitos adversos e interações  
300 medicamentosas nesses pacientes (Nightingale et al., 2015; Batista, 2014; Melgaço et al., 2011; Lees & Chan, 2011).

FFLM tendem a diminuir os picos de concentração plasmática, característicos das formas farmacêuticas de liberação imediata, o que é uma alternativa para diminuir a ocorrência dos efeitos adversos (Lee & Robinson, 2000). O emprego de FFLM tende ainda a diminuir o número de  
305 administrações diárias (Pezzini, Silva & Ferraz, 2007), auxiliando na recuperação do fator psicossocial descrito por Delicado (2013), aumentando a adesão ao tratamento e consequentemente a eficácia do mesmo (Lee & Robinson, 2000).

Dentre as FFLM, as MUDF's tem sido amplamente estudadas em condições crônicas (Aapro et al., 2014), quadros de polifarmacologia (Caldwell & Kaushal 2017) e para aumentar a adesão ao  
310 tratamento de pacientes mais frágeis (Levina et al., 2017). Os resultados demonstram que as MUDF's são superiores em eficácia, adesão ao tratamento, características técnicas e características biofarmacêuticas.

Deve-se ainda considerar o fator econômico em dois aspectos, o terapêutico e o industrial. Para o paciente, embora FFLM tenham um maior valor agregado, a sua utilização gera economia na  
315 somatória dos custos do tratamento pois, diminuindo os efeitos adversos e aumento a eficácia terapêutica, há uma diminuição nos custos com estadia em hospitais e postos de saúde (Lee & Robinson, 2000). Para a indústria, a modificação na liberação de fármacos que já são consolidados

no mercado, se torna uma alternativa viável e atrativa de oferecer produtos mais eficazes e de alto valor agregado (Zerbini & Ferraz, 2011; Lopes, 2006). Esta estratégia de mercado adotada por grandes laboratórios farmacêuticos é vantajosa pois, da pesquisa ao lançamento de novas moléculas, depende-se muito capital e tempo.

Considerando-se as expectativas de aumento na incidência de câncer na população (World Health Organization, 2017), a severidade dos sintomas associados a esta doença (Portenoy, et al., 1994) e a quantidade de medicamentos usualmente associados na terapia de suporte (Nightingale et al., 2015; Batista, 2014; Melgaço et al., 2011; Lees & Chan, 2011), espera-se que a área farmacêutica busque novas opções para estes pacientes. Formas farmacêuticas de liberação modificada devem ser destacadas como uma boa opção de contínua pesquisa na área, pois tendem a deixar o tratamento mais confortável (Allen et al., 2013). As formas multiparticuladas que já se destacam como alternativa para outras doenças crônicas (Caldwell & Kaushal, 2017), mostram-se um caminho promissor para a terapia de suporte oncológica.

## **CONCLUSÃO**

Devido à severidade e alta prevalência dos sintomas relacionados com a toxicidade da doença e do tratamento, pacientes oncológicos devem fazer terapia de suporte desde o diagnóstico da doença. O sofrimento do paciente oncológico é determinado por fatores fisiológicos, psicológico e também pela dificuldade sentida em sua rotina em detrimento dos sintomas e tratamento. A polifarmacologia para suporte dos sintomas, é de em média 9 medicamentos simultaneamente. As administrações de medicamentos muito freqüentes interferem na rotina do paciente aumentando o sentimento de incapacitação frente a doença.

A liberação prolongada de fármacos, e a diminuição na freqüência entre tomadas de medicamentos, leva a maior adesão no tratamento e aumenta a eficácia do mesmo. A acentuada polimedicação acarreta em uma exacerbação de mal-estar devido à ocorrência dos efeitos

adversos comuns para os medicamentos empregados. A modificação na liberação é uma maneira de diminuição dos efeitos adversos e tóxicos, pois diminui o número de picos de concentração plasmática.

345 Por meio deste trabalho foi possível observar que no mercado internacional 80% dos fármacos indicados para TS têm apresentações de liberação modificada, enquanto no Brasil essa taxa é de 27%, evidenciando o espaço que há para investimento nesta área no mercado nacional.

Formas farmacêuticas de liberação modificada podem ser desenvolvidas em sistemas monolíticos ou multiparticulados. O sistema multiparticulado requer maior investimento para o seu desenvolvimento e produção, gerando um maior custo final por unidade e também veicula doses menores do fármaco. Entretanto, por apresentar vantagens biofarmacêuticas e vantagens tecnológicas, têm sido estudados para associação de fármacos e/ou formas de liberação em outras doenças crônicas como tuberculose, HIV e insuficiência pulmonar congestiva crônica, sendo sugeridas, portanto, neste trabalho, como formas promissoras aos fármacos usados na TS. A possibilidade de associar fármacos diferentes com perfis de liberação diferentes em apenas um invólucro é promissora para o contexto da TS do câncer, desta forma, se fazem necessários maiores investimento em pesquisas sobre as vantagens de formas multiparticuladas neste âmbito.

## REFERÊNCIAS

- 360 American Cancer Society. A guide to palliative or supportive care 2014.  
ACESSO EM:  
<<https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/palliative-care/supportive-care-guide.html>> Acesso em março de 2017
- 365 Aapro M, Rugo H, Rossi G, Rizzi G, Borroni ME, Bondarenko I, Sarosiek T, Oprean C, Cardona-Huerta S, Lorusso V, Karthau, M, Schwartzberg L & Grunberg S. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Annals of Oncology* 25(7), 1328 – 1333, 2014
- 370 Allen, LV, Popovich NG & Ansel HC. Formas farmacêuticas sólidas e sistemas de liberação modificada de fármacos. Porto Alegre: Artmed. 2013. Capítulo 9, pp. 263 – 275.
- Anvisa. Consulta medicamentos.

- 375 ACESSO EM:  
<<http://consultas.anvisa.gov.br//medicamentos/>> Acesso em maio de 2017
- Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G, Camins BC, Casper C, Cooper B, Dubberke ER, Engemann AM, Freifeld AG, Greene JN, Gregg K, Hakim H, Ito JI, Lustberg ME, Montoya JG, Rolston K, Satyanarayana G, Schulz L, Segal B, Seo SK, Shoham S, Taplitz R, Topal J & Wilson JW. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. *National Comprehensive Cancer Network*. 2 ed. 2017.
- 380
- Batista MR. Estudo de Medicamentos em pacientes oncológicos hospitalizados. 2014. Campina Grande. 21 páginas. Trabalho de conclusão de curso. Universidade Estadual da Paraíba.
- 385
- Beeh K, Wasterman J, Kirsten A, Hebert J, Gronke L, Hamilton A, Tetzlaff K & Derom E. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 32Ed. 53 – 59. 2015.
- 390
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopéia Brasileira. 5 edição, volume 1. 2010.
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Oncologia. *Manual de bases técnicas*. Brasília. 23 ed. 2016
- 395
- British Columbia. Health Ministry, Opioids in chronic non-cancer pain. ACESSO EM:  
<<http://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/provincial-academic-detailingservice/opioids-drug-booklet.pdf>> Acesso em junho de 2017.
- 400
- Bruera E & Hui D. Integrating Supportive and Palliative Care in the Trajectory of Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 28(25), 4013 – 4017. 2010
- 405
- Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, Martinelli G, Allione B, D’Antonio D, Buelli M, Nosari AM, Cilloni D, Zuffa E, Cantaffa R, Specchia G, Amadori S, Fabbiano F, Deliliers GL, Lauria F, Foa R & Favero AD. Levofloxacin to Prevent Bacterial Infection in Patients with Cancer and Neutropenia’, *New England Journal of Medicine* .353(10), 977 – 987. 2005.
- 410
- Caldwell. WB. & Kaushal AM. Multiparticulate Technologies for Fixed-Dose Combinations *in* Multiparticulate Drug Delivery. New York: Springer. pp. 155 –168. 2017.
- Canada, Hoffman-La Roche Limited. Monograph. Naprosyn. Ontario2014.
- 415
- Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS, Chou C, Harle MT, Morrissey M & Engstrom MC. Assessing symptom distress in cancer patients. *Cancer* 89(7), 1634 – 1646. 2000
- Delicado AMMS. O papel da terapia de suporte no tratamento do cancro. Monografia de mestrado. Ciências farmacêuticas, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias. 2013
- 420
- DEPOMED, Gralisse ACESSO EM:  
<<https://www.gralise.com/>> Acesso em junho de 2017

- 425 Ferrell BR, Temel JS, Temin S, Alesi ER, Balboni TA, Basch EM, Finn JI, Paice JA, Peppercorn JM, Phillips T, Stovall EL, Zimmermann C & Smith TJ. Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care. *Journal of Clinical Oncology*. 35(1), 96 – 112. 2017
- Flowers CR. & Karten C. Communicating Safe Outpatient Management of Fever and Neutropenia. 430 *Journal of Oncology Practice* .9(4), 207 – 210. 2013.
- Fonseca MSB. Sistemas multiparticulados sólidos para a administração oral de fármacos. Monografia de mestrado. Faculdade de ciências da saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto. 2015
- 435 Hydromorphone hydrochloride extended-release tablets  
ACESSO EM:  
<<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM403064.pdf>> Acesso em julho de 2017
- 440 Kelley AS & Morrison RS. Palliative Care for the Seriously Ill. *New England Journal of Medicine* 373(8), 747 – 755. 2015
- Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro, M & And, JH. Management of febrile neutropenia. *Annals of Oncology* .27suppl 5.2016
- 445 Kloke M & And NC. Treatment of dyspnoea in advanced cancer patients. *Annals of Oncology*. 26 suppl\_5. 2015
- Lakemedelsverket medical products agency. Brufen Retard prolonged-release tablet 800 mg / Brufen oral suspension 20 mg/mL (IBUPROFEN), Scientific discussion. 2016.
- 450 ACESSO EM:  
<<https://docetp.mpa.se/LMF/Brufen Retard prolonged-release tablet and Brufen oral suspension ENG PAR.pdf>> Acesso em junho de 2017
- 455 Lee TW & Robinson JR. In *Lippincott Williams & Wilkin*. Controlled-release drug-delivery systems. 2000. Vol. 1, 20 ed. Chapter 47, pp. 903 – 929.
- Lees J & Chan A. Polypharmacy in elderly patients with cancer. *The Lancet Oncology* 12(13), 1249 – 1257. 2011
- 460 Levina M, Voung H, Rajabi-Siahboomi AR. Mini-tabs: Versatile Multiparticulate Option for Oral Drug Delivery. In: Rajabi-Siahboomi A. Multiparticulate Drug Delivery. Advances in Delivery Science and Technology. Springer, New York, NY. 2017
- 465 Lopes CM. Liberação modificada em sistemas matriciais contendo Ibuprofeno. Monografia de mestrado. Faculdade de farmácia, Universidade do Porto, Porto. 2006
- Lopes JRT. Novos sistemas farmacêuticos para administração oral. Monografia de Mestrado. 470 Faculdade de ciências da saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto. 2012.
- Melgaço TB, de Sousa CJ, do Nascimento DEB & do Socorro FMC. Polifarmácia e ocorrência de possíveis interações medicamentosas. Trabalho de conclusão de curso. Universidade Federal do Paraná. Faculdade de Farmácia. 2011

- 475 Nicoletti CD & Frasson APZ. Formas de liberação controlada. *Revista Contexto e Saúde*. 5(10), 65 – 74. 2016
- 480 Nightingale G, Hajjar E, Swartz K, Andrel-Sendecki J & Chapman A. Evaluation of a Pharmacist-Led Medication Assessment Used to Identify Prevalence of and Associations With Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medication Use Among Ambulatory Senior Adults With Cancer. *Journal of Clinical Oncology* . 58. 2014.
- 485 Oramorph ® SR tablet. 2007  
ACESSO EM:  
<<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDrugInfo.cfm?archiveid=7676>> Acesso em julho de 2017
- 490 Oxycontin ® Tablets, 2009.  
ACESSO EM:  
<<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDrugInfo.cfm?archiveid=15783>> Acesso em julho 2017
- 495 Paice JA, Portnoy R, Lacceti C, Campbell T, Cheville A, Citron M, Constine LS, Cooper A, Glare P, Keefe F, Koyyalagunta L, Levy M, Miakolski C, Green SO, Sloan P & Bruera E. Management of Chronic Pain in Survivor of Adult Cancer, *American Society of Clinical Oncology*. 22. 2016.
- 500 Paraiso RLM & Porta V. Determinação da solubilidade e permeabilidade de fármacos conforme o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB). Tese de doutorado. Faculdade de ciências farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Área de produção e controle farmacêuticos. 2012.
- Pezzini BR, Silva MAS & Ferraz HG. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada. *Revista Brasileira De ciências Farmacêuticas*. 43(4), 491 – 502. 2007.
- 505 Pharmaceuticals E. 2017. Lorazepam controlled-release. USA (PO) (NCT02305797)
- 510 Portenoy RK, Thaler HT, Kornblith AB, Lepore JM, Friedlander-Klar H, Coyle N, Smart-Curley T, Kemeny N, Norton L, Hoskins W & Scher H. Symptom prevalence, characteristics and distress in a cancer population. *Quality of Life Research*. 3(3), 183 – 189. 1994.
- Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M & And, FR. Management of cancer pain. *Annals of Oncology*. 23(suppl\_7). 2012.
- 515 Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, Clark-Snow RA, Dupuis LL, Einhorn LH, Feyer P, Hesketh PJ, Jordan K, Olver I, Rapoport BL, Roscoe J, Ruhlmann CH, Walsh D, Warr D & van der Wetering M. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Annals of Oncology* 27(suppl\_5). 2016.
- 520 Seroten ® Retard, 2000.  
ACESSO EM:  
<<http://home.intekom.com/pharm/lundbeck/saroten.html>> Acesso em junho de 2017

- 525 Swarm RA, Anghelescu DL, Bruce JY, Buga S, Chwistek M, Cleeland C, Craig D, deLeon-Casasola OA, Eilers JG, Gafford E, Hoffmann KG, Karnal AH, Kamdar MM, LeGrand S, Mackey S, McDowell MR, Moryl N, Nabell LM, Nesbit S, Paice JA, Putnam A, Rabow MW, Rickerson E, Roeland E, Sindt J, Syrjala KL, Urba SG & Youngwerth, JM. Adult Cancer Pain. *National Comprehensive Cancer Network*. 1.2017 ed. 2017.
- 530 Sweetman S. Martindale, Martindale: The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press. 2007.
- Tramal® SR.  
ACESSO EM:  
535 <[http://www.janssen.com/southafrica/sites/www\\_janssen\\_com\\_southafrica/files/product/pdf/tramal\\_100\\_mg\\_prolonged\\_release\\_sep\\_2014\\_kenya\\_0.pdf](http://www.janssen.com/southafrica/sites/www_janssen_com_southafrica/files/product/pdf/tramal_100_mg_prolonged_release_sep_2014_kenya_0.pdf)> Acesso em julho de 2017
- Tylenol® Muscle aches & Body pain.  
ACESSO EM:  
540 <<https://www.tylenol.ca/products/back-body/tylenol-muscle-aches-body-pain>> Acesso em julho de 2017
- United States Of America. Food and Drug Administration. List of Extended-Release and Long-Acting Opioid Products Required to Have an Opioid REMS. 2015
- 545 United States of America. Pharmacopeial convention. Acetaminophen Extended-Release Tablets, Vol. 34, FN- 29. 2011.
- Ward SE, Goldberg N, Miller-McCauley V, Mueller C, Nolan A, Pawlik-Plank D, Robbins A, Stormoen D & Weissman DE. Patient-related barriers to management of cancer pain', *Pain* 52(3),  
550 319 – 324. 1993.
- World Health Organization. CANCER fact sheet.  
ACESSO EM:  
555 <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>> acesso em março de 2017.
- Yamagishi A, Morita T, Miyashita M & Kimura F. Symptom Prevalence and Longitudinal Follow-Up in Cancer Outpatients Receiving Chemotherapy. *Journal of Pain and Symptom Management*. 37(5), 823 – 830. 2009
- 560 Zerbini A & Ferraz HG. Sistemas multiparticulados. *Revista Brasileira De ciências Farmacêuticas básica e aplicada*. 2(32), 149 – 158. 2011.24