



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Pedro Filipe Rodrigues Monteiro

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O Recetor Androgénico no Cancro da Mama Triplo Negativo” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. João Fonseca, da Dra. Joana Carvalho e do Professor Doutor Alcino Leitão apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

Pedro Filipe Rodrigues Monteiro

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O Recetor Androgénico no Cancro da Mama Triplo Negativo” referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação do Dr. João Fonseca, da Dra. Joana Carvalho e do Professor Doutor Alcino Leitão e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.



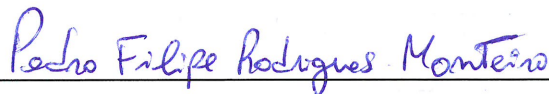
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Setembro de 2019

Eu, Pedro Filipe Rodrigues Monteiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2014211809, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O Recetor Androgénico no Cancro da Mama Triplo Negativo” 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, 05 de setembro de 2019.



(Pedro Filipe Rodrigues Monteiro)

*“Remember to look up at the stars and not down at your feet.
Try to make sense of what you see and wonder about what makes the universe exist. Be curious.”*

Stephen Hawking

Agradecimentos

Aos meus pais e avós, pelo apoio incessante e por serem um pilar fundamental ao longo deste percurso. Tudo o que consegui até hoje foi, sem dúvida, graças a vocês.

À Marta por fazer parte deste percurso e estar sempre presente.

A todos os antigos e atuais membros da Imperial TAFFUC por todos os momentos, aventuras, vivências e amizades.

A todos os meus amigos, aos mais próximos e aos mais distantes, pela partilha e camaradagem.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pela formação académica e pessoal.

Ao Professor Doutor Alcino Leitão por todo o apoio e disponibilidade.

A toda a equipa dos Laboratórios Basi e da Farmácia Rodrigues da Silva, pela experiência e ensinamentos transmitidos.

A Coimbra por me ter acolhido e proporcionado os melhores anos da minha vida.

Índice

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	8
Lista de Abreviaturas	9
1. Introdução	10
2. Laboratórios Basi – Indústria Farmacêutica, S.A.	10
3. Análise SWOT	11
3.1. Pontos Fortes	11
3.1.1. Formação interna inicial	11
3.1.2. Observação e participação na rotina diária de uma indústria farmacêutica	12
3.1.3. Autonomia no desempenho de tarefas	13
3.1.4. Desenvolvimento de competências a nível informático	13
3.2. Pontos Fracos	14
3.2.1. Período de estágio curto	14
3.3. Oportunidades	14
3.3.1. Realização de um estágio curricular diferenciador	14
3.3.2. Contacto direto e colaboração com diferentes departamentos	14
3.3.3. Aplicação dos conteúdos lecionados à realidade profissional	15
3.4. Ameaças	15
3.4.1. Competitividade com profissionais com formações académicas distintas	15
4. Conclusão	16
5. Referências Bibliográficas	17
RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA	18
Lista de Abreviaturas	19
1. Introdução	20
2. Análise SWOT	21
2.1. Pontos Fortes	21
2.1.1. Localização da farmácia	21
2.1.2. Importância do <i>back-office</i>	22
2.1.3. Gestão comercial	22
2.1.4. Relação interpessoal com os utentes	23

2.1.5. Dermofarmácia e cosmética	23
2.2. Pontos Fracos	24
2.2.1. Não realização de manipulados	24
2.2.2. Puericultura e produtos veterinários	24
2.3. Oportunidades	25
2.3.1. Formação profissional contínua	25
2.3.2. Heterogeneidade de utentes	25
2.3.3. Medição de parâmetros bioquímicos, pressão arterial e IMC	26
2.4. Ameaças	26
2.4.1. Locais de venda de MNSRM	26
2.4.2. Uso irresponsável do medicamento	27
2.4.3. Medicamentos esgotados	27
3. Aconselhamento Farmacêutico	28
3.1. Caso Prático 1 – Diarreia	28
3.2. Caso Prático 2 – Alergias	28
4. Conclusão	29
5. Referências Bibliográficas	30

MONOGRAFIA “O RECETOR ANDROGÉNICO NO CANCRO DA MAMA TRIPLO NEGATIVO”	31
Resumo	32
Abstract	33
Lista de Abreviaturas	34
1. Introdução	36
2. Cancro da Mama Triplo Negativo	37
3. Recetor Androgénico	38
3.1. Estrutura e funções do RA	39
3.2. Potencialidade do RA como alvo terapêutico no CMTN	41
3.3. Potencialidade do RA como biomarcador de previsão para o CMTN	42
4. Terapia dirigida para os RA	44
4.1. Agonistas de RA	45
4.2. Antagonistas de RA	46

4.2.1. Biomarcadores de previsão da resposta terapêutica aos Antagonistas de RA ..	51
4.2.2. Mecanismos de resistência associados aos Antagonistas de RA	53
5. Perspetivas Futuras	56
6. Conclusão	58
Referências Bibliográficas	59

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Laboratórios Basi – Indústria Farmacêutica, S.A.

Orientado pelo Dr. João Fonseca



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Lista de Abreviaturas

API	Princípio ativo, do Inglês <i>Active Pharmaceutical Ingredient</i>
CQ	Controlo de Qualidade
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
IF	Indústria Farmacêutica
Laboratórios Basi	Laboratórios Basi – Indústria Farmacêutica, S.A.
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
QMS	Sistema de Gestão de Qualidade, do Inglês <i>Quality Management System</i>
SWOT	Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças, do Inglês <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>

I. Introdução

A área das ciências farmacêuticas é bastante diversificada e, como tal, inclui vários rumos profissionais, como é o caso da indústria farmacêutica, farmácia comunitária, investigação laboratorial, entre outras. Tendo isto em conta, a FFUC disponibiliza aos seus estudantes a oportunidade de aquisição de experiência e formação diferenciadoras, através de protocolos estabelecidos com entidades de diversos setores da área farmacêutica, para que desta forma os alunos solidifiquem conhecimentos essenciais para o seu futuro profissional.

Atendendo ao meu interesse pela IF, suscitado pelas unidades curriculares de Gestão e Garantia de Qualidade e Tecnologia Farmacêutica, candidatei-me a um estágio curricular na secção do *System and Information*, incluída no departamento de *Quality Management System* dos Laboratórios Basi, em Mortágua, no período de 7 de janeiro de 2019 a 29 de março de 2019, sob a orientação do Dr. João Fonseca.

O presente relatório de estágio, estruturado na forma de análise SWOT, pretende estabelecer uma avaliação tanto ao ambiente interno, abrangendo assim as forças e fraquezas, como ao ambiente externo, incluindo as oportunidades e ameaças. Assim, através desta análise retratarei a minha experiência durante o estágio nos Laboratórios Basi, a adaptação ao ambiente profissional e a aplicação dos conhecimentos adquiridos no plano de estudos na rotina diária da IF, tendo como base numa avaliação retrospectiva e uma reflexão crítica.

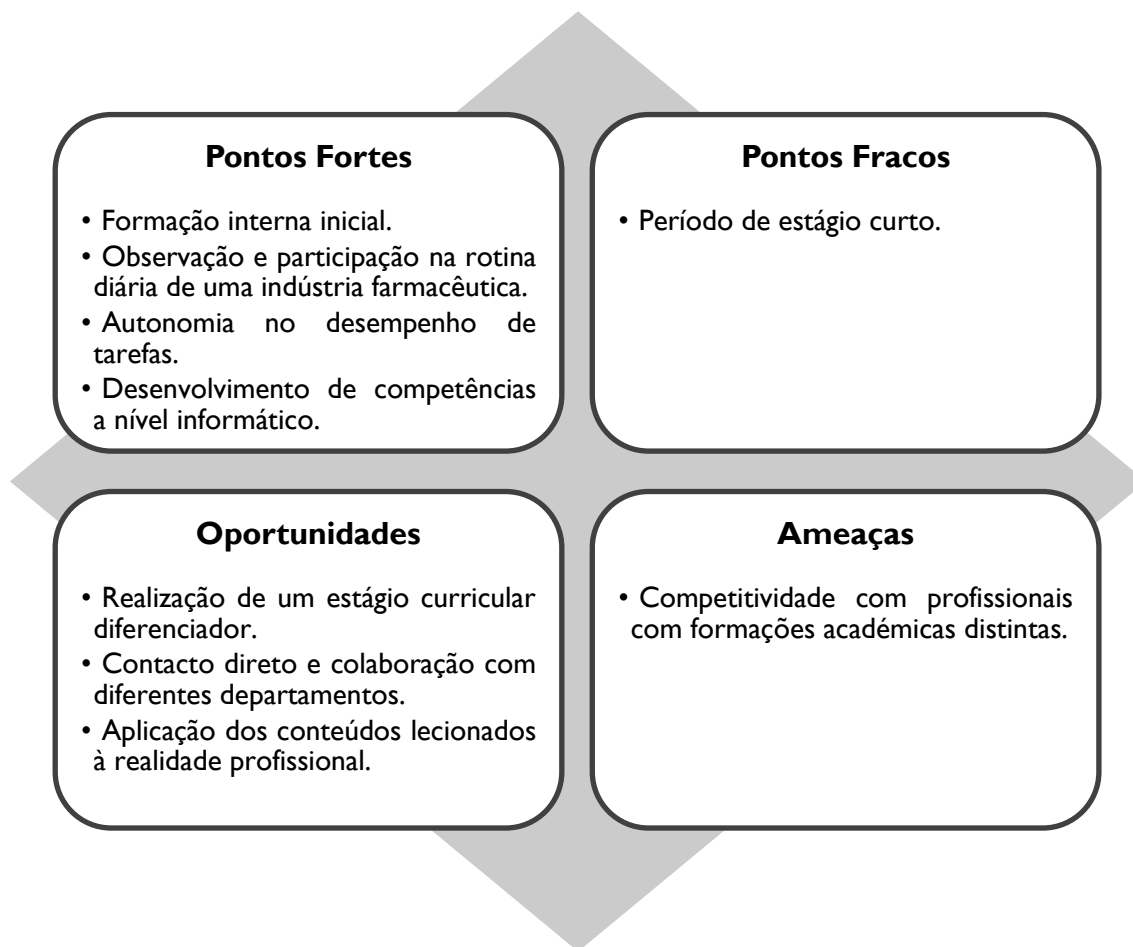
2. Laboratórios Basi – Indústria Farmacêutica, S.A.

Os Laboratórios Basi estão integrados no Grupo FHC | Farmacêutica, que é constituído por empresas que desenvolvem a sua atividade em torno da produção, distribuição, promoção, gestão logística, consultoria e serviços tecnológicos associados a produtos de saúde¹.

Esta organização, que conta já com mais de 60 anos de atividade, está presente em vários mercados internacionais, contendo um portfólio com cerca de 200 medicamentos de uso humano, para 50 indicações terapêuticas, sendo reconhecidos como uma referência no setor².

A sua unidade de produção está localizada em Mortágua e conta com linhas de fabrico de formas farmacêuticas líquidas e semissólidas, sendo as suas atividades desenvolvidas em conformidade com os requisitos e exigências de qualidade europeus e apoiadas na inovação tecnológica e na oferta de um serviço competitivo e flexível². Para além da atividade de produção, nesta IF são também executadas operações de análise, Controlo de Qualidade e Investigação e Desenvolvimento. Algumas destas atividades podem ser sujeitas a contratos com outros fabricantes, no sentido de adquirir *API*, excipientes, produto acabado ou material de acondicionamento³.

3. Análise SWOT



Esquema I: Quadro-resumo da análise SWOT.

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Formação interna inicial

Nos primeiros dias de estágio foi-me fornecida uma formação inicial, com o objetivo de dar uma ideia geral sobre a IF, o seu funcionamento e o do departamento no qual estive inserido no meu estágio. Após esta formação teórica fui conduzido a uma visita guiada às instalações, o que me proporcionou uma visão global acerca das distintas operações realizadas na unidade de produção em operação. Após esta formação inicial seguiram-se outras mais específicas, que se destinavam a transmitir conhecimentos teóricos para a realização de determinadas tarefas que me foram sendo propostas no decorrer do estágio.

O conhecimento adquirido nestas formações foi essencial para a compreensão da estrutura física e organizacional da IF, assim como para a execução de todas as atividades que me foram atribuídas, de acordo com as exigências de qualidade adotadas pela empresa.

3.1.2. Observação e participação na rotina diária de uma indústria farmacêutica

No decorrer do meu estágio tive a oportunidade de executar diferentes tarefas, em estreita colaboração com diversos departamentos, nomeadamente com o QMS, a Produção e com o Controlo de Qualidade.

3.1.2.1. Elaboração de *Checklist* de verificação de documentos

Estas *checklist* consistiram na primeira tarefa do QMS que me foi atribuída e tinham como objetivo otimizar o processo de *compliance* e revisão de documentos, tornando-o mais célere e padronizado.

3.1.2.2. Elaboração de um documento da organização do tipo Instrução

A redação deste documento do tipo Instrução reportava-se ao modo de utilização do módulo documental do *Entreprise Quality Management Software System* dos Laboratórios Basi, o *Q- Pulse*[®]. Esta Instrução descreve as etapas que envolvem a gestão de um documento da organização neste *software*, nomeadamente os passos necessários para a sua elaboração, verificação e aprovação, implementação, revisão e inativação.

3.1.2.3. Redação do Manual de Elaboração de Documentos

Este Manual teve origem na necessidade de uniformizar a elaboração de documentos no seio da organização. Desta forma, agrupei e defini uma série de regras aplicáveis à redação de documentos, incluindo aspetos relacionados com a uniformização da formatação, cabeçalhos e rodapés e simbologia e terminologia a utilizar, de modo a que estes aspetos se tornem padronizados no momento de elaboração de documentos na indústria.

3.1.2.4. Realização de *In Process Controls*

Estes ensaios, relativos aos pesos de enchimento, tinham como objetivo verificar a existência de variações ao longo do procedimento de enchimento. Esta análise foi efetuada diretamente na Produção, na secção de enchimento de pastosos e líquidos, utilizando para cada ensaio 200 amostras de cada lote a analisar, recolhidas em intervalos regulares.

Para os pastosos, o ensaio baseava-se unicamente na diferença de peso entre o recipiente cheio e o recipiente vazio, enquanto que para os líquidos o ensaio envolvia a quantificação do volume escorrido, utilizando para isso a diferença de massa entre o recipiente cheio (tara) e o recipiente escorrido e usando a densidade do lote para a conversão em volume.

3.1.2.5. Realização de ensaios de uniformidade de enchimento

Estes ensaios, realizados no produto acabado, foram efetuados no laboratório do CQ, e tinham como objetivo estabelecer uma comparação com os resultados dos *In Process Controls* de pesos de enchimento, para desta forma, tirar conclusões relativas às oscilações do processo de enchimento ao longo de um lote de produto e testar a influência de diversos fatores neste processo, nomeadamente a influência da variação de peso entre frascos, no caso dos líquidos.

Esta multiplicidade de tarefas realizadas permitiu-me participar diretamente nas atividades que fazem parte da rotina da organização, desenvolvendo assim a minha capacidade de adaptação e integração com diferentes equipas e departamentos e proporcionando-me ainda uma visão geral e mais transversal do quotidiano associado à IF.

3.1.3. Autonomia no desempenho de tarefas

Tive a oportunidade de executar diversas tarefas de forma autónoma, com a supervisão final do meu orientador, contando também com o apoio dos restantes elementos do departamento que esclareciam prontamente qualquer dúvida que surgisse. Após terminar as tarefas propostas, estas eram revistas pelo meu orientador, que sempre que possível me sugeria oportunidades de melhoria, garantindo também que estas estavam de acordo com os resultados expectáveis, o que revelou que, efetivamente, o trabalho por mim desenvolvido constituía um contributo para a empresa.

A autonomia e liberdade que me foram concedidas durante o meu período de estágio estimularam a minha proatividade e espírito de iniciativa, contribuindo assim para o meu desenvolvimento profissional.

3.1.4. Desenvolvimento de competências a nível informático

Durante o meu período de estágio nos Laboratórios Basi, parte considerável do meu trabalho requereu conhecimentos do Microsoft Excel[®], sendo esta ferramenta essencial para a execução das minhas atividades ao nível da Produção e do Controlo de Qualidade, nomeadamente para executar uma recolha de dados organizada, estes serem mais facilmente analisados e, daí, partir para conclusões robustas.

Os Laboratórios Basi contam ainda com um *Entreprise Quality Management Software System*, o *Q-Pulse*[®], para a gestão documental, de desvios, de Ações Corretivas e Preventivas, de auditorias e de equipamentos. As atividades referentes ao QMS, particularmente as tarefas relativas à gestão documental, permitiram-me trabalhar e explorar as funcionalidades desta

ferramenta e ainda do programa de gestão e planeamento de recursos dos Laboratórios Basi, o Primavera[®], e entender o modo como estas ferramentas operam no seio da organização.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Período de estágio curto

Apesar da impossibilidade de um período de estágio mais alargado, tendo em conta o atual plano curricular para o MICF, considero que três meses de estágio são insuficientes para atingir uma experiência profissional ampla e completa, atendendo à variedade de setores da indústria farmacêutica nos quais o farmacêutico pode exercer a sua atividade. Isto deve-se ao facto de que a indústria farmacêutica, em particular o QMS, contemplarem uma diversidade de funções que exigem formação extensa e contínua, o que também condiciona o orientador na criação de um plano de estágio equilibrado.

Com isto em mente, julgo que seria enriquecedor um período de estágio de maior duração, com o objetivo de adquirir mais experiência e conhecimento nas várias áreas de atuação do farmacêutico, refletindo-se posteriormente, numa vantagem competitiva no mercado de trabalho.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Realização de um estágio curricular diferenciador

Este estágio representou o primeiro contacto com a indústria farmacêutica, num ponto de vista de aprendizagem, possibilitando a aplicação dos conhecimentos e competências adquiridos durante o plano curricular do MICF e permitindo, ao mesmo tempo, a aquisição de experiência e novas noções de organização, adaptação e autonomia, aplicados à indústria farmacêutica.

Acrescenta-se, ainda, o facto de que esta oportunidade de estágio, proporcionada pela FFUC, ser única e constituir um fator diferenciador e uma mais-valia em relação a alunos de MICF de outras universidades, refletindo-se assim em profissionais mais completos e com uma maior diversidade de valências.

3.3.2. Contacto direto e colaboração com diferentes departamentos

O quotidiano e dinâmicas de uma indústria exigem que todos os departamentos estejam em contato e colaboração constantes, dependendo estes dos restantes departamentos e secções. Esta interdependência resulta da interligação e correlação necessárias entre todos os

departamentos que constituem a IF, para que desta resulte uma atividade planeada e coordenada, ao serviço do cliente e da saúde pública. Para isto acontecer, todos os colaboradores estão em contacto e interação constantes, reforçando assim o espírito de colaboração.

A estreita colaboração com os diferentes departamentos (QMS, Produção e Controlo de Qualidade) possibilitou-me o contacto e o envolvimento com diversas funções que compõem a rotina quotidiana de uma indústria farmacêutica, o que me proporcionou uma visão mais alargada e abrangente desta vertente profissional.

3.3.3. Aplicação dos conteúdos lecionados à realidade profissional

A aplicação de conteúdos lecionados durante o plano de estudos do MICF ao meu quotidiano nos Laboratórios Basi foi fundamental para o correto desempenho das diversas funções que me foram atribuídas.

Assim, as noções e conceitos introduzidos nas unidades curriculares de Assuntos Regulamentares e Gestão e Garantia de Qualidade foram orientações essenciais tanto para a elaboração das *Checklist* de verificação de documentos, como para a redação do Manual de elaboração de documentos, sobretudo no que diz respeito às exigências regulamentares que os mesmos abrangem. Da mesma forma, os conhecimentos transmitidos nas unidades curriculares de Tecnologia Farmacêutica foram pontos basilares para uma correta execução dos *In Process Controls*, segundo as normas de qualidade adotadas pela IF, e para a obtenção de conclusões robustas.

Desta forma, as atividades desenvolvidas ao longo deste estágio permitiram-me aplicar estes conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do MICF a uma vertente prática, possibilitando assim, uma consolidação global destes conteúdos.

3.4. Ameaças

3.4.1. Competitividade com profissionais com formações académicas distintas

Durante o meu período de estágio foi possível verificar a presença de profissionais com formações académicas diferentes, nomeadamente das áreas de engenharia, bioquímica ou biologia. Este fator representa um aumento de competitividade com os profissionais da área farmacêutica por cargos e funções dentro da indústria farmacêutica, acabando o acesso a esta vertente profissional por revelar-se mais complexo, mesmo com a experiência resultante deste estágio.

4. Conclusão

O período de estágio nos Laboratórios Basi foi, sem dúvida, uma experiência extremamente enriquecedora e desafiante, tanto a nível pessoal como profissional, que acabou por me transmitir uma visão mais alargada e completa daquilo que é a IF, da sua dinâmica, estrutura e organização. Representou também o meu primeiro contacto com o setor e a primeira oportunidade para aplicar os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do MICF numa vertente prática, complementando e enriquecendo essa aprendizagem. Desta forma, este estágio acaba por assumir um papel muito importante no enquadramento com o mercado de trabalho e com o rigor que este apresenta, tendo-me possibilitado a aquisição de competências para as áreas nas quais estagiei, assim como para a IF em geral.

Este estágio esclareceu-me ainda relativamente às diversas funções que o farmacêutico pode assumir na IF, do seu real valor neste setor e da necessidade de uma formação profissional contínua, exigida por esta multiplicidade de funções. Com isto em mente, o farmacêutico representa uma peça fulcral na IF, uma vez que possui as capacidades e competências que possibilitam a sua intervenção em qualquer etapa do processo de fabrico de medicamentos e produtos de saúde.

Deste modo, faço um balanço extremamente positivo do meu estágio nos Laboratórios Basi, já que foi um período de intensa aprendizagem e crescimento, que potenciou o desenvolvimento de capacidades e competências, tais como a autonomia, gestão de tempo, proatividade e responsabilidade.

Para finalizar este relatório gostaria de endereçar um especial agradecimento a toda a equipa dos Laboratórios Basi, pela forma como souberam receber e integrar-me na organização, pela constante disponibilidade para transmissão de conhecimentos e pela orientação prestada ao longo destes três meses. A todos o meu mais sincero obrigado!

5. Referências Bibliográficas

1. GRUPO FHC | FARMACÊUTICA - **Empresa** [Acedido em 3 de abril de 2019]. Disponível em: <http://www.fhc.pt/empresa>
2. LABORATÓRIOS BASI - **Empresa** [Acedido em 3 de abril de 2019]. Disponível em: <http://www.basi.pt/empresa>
3. LABORATÓRIOS BASI - **Serviços** [Acedido em 4 de abril de 2019]. Disponível em: <http://www.basi.pt/servicos>

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Farmácia Rodrigues da Silva

Orientado pela Dra. Joana Carvalho



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Lista de Abreviaturas

FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
FRS	Farmácia Rodrigues da Silva
IMC	Índice de massa corporal
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos não sujeitos a receita médica
MSRM	Medicamentos sujeitos a receita médica
SWOT	Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças, do Inglês <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>

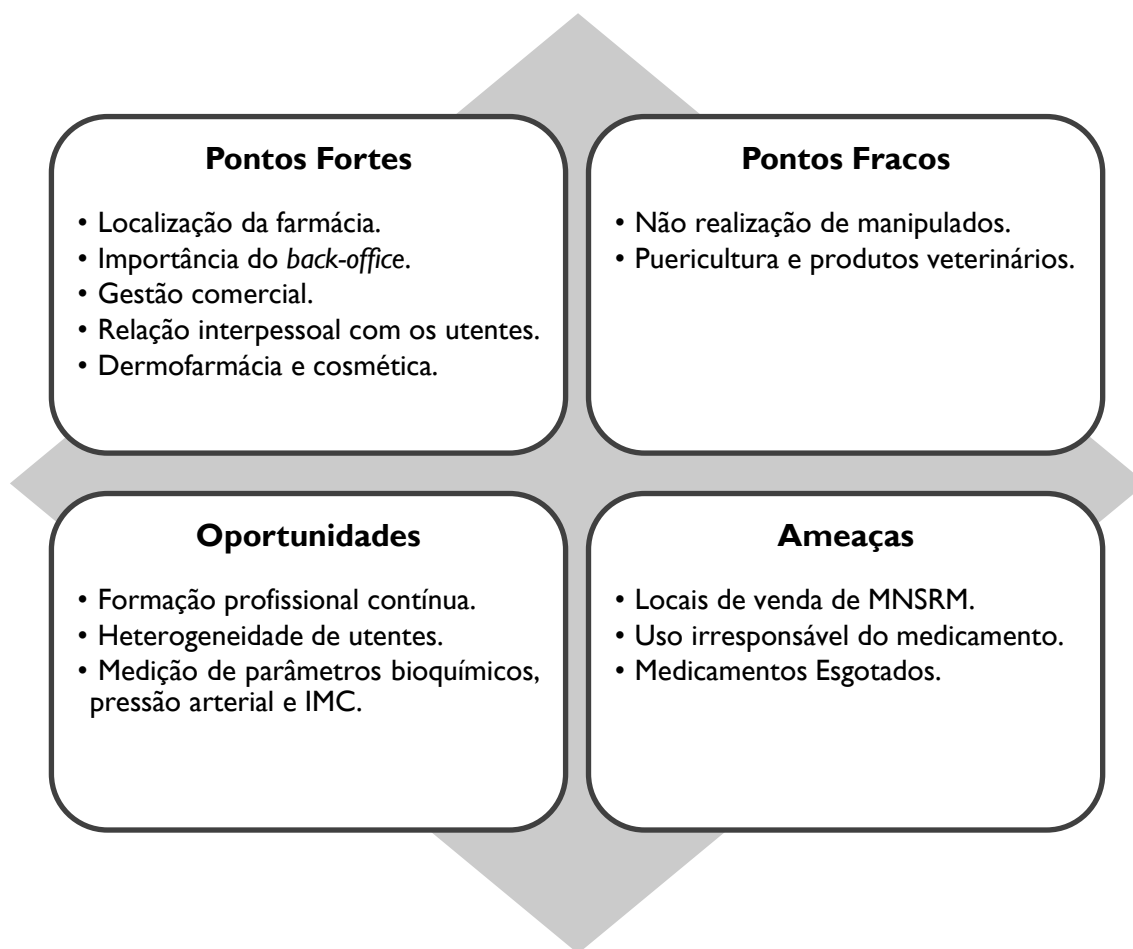
I. Introdução

A farmácia comunitária constitui, nos dias de hoje, um dos primeiros locais de ligação entre o utente e o acesso a cuidados de saúde, sendo desta forma, fundamental no que diz respeito à saúde e ao bem-estar da comunidade. Assim, o farmacêutico enquanto especialista do medicamento e agente da saúde pública, tem o dever de prestar os melhores cuidados de saúde aos utentes e ainda de promover a educação para a saúde e a prevenção da doença, tendo sempre como foco principal do exercício da sua atividade a pessoa do doente. Desta forma, o farmacêutico comunitário assume um papel de elevada relevância e responsabilidade, e por isso mesmo, este encerra o dever de exercer a sua atividade de forma competente, ética, rigorosa e acompanhada de uma constante atualização técnica e científica, promovendo assim uma utilização segura, eficaz e racional do medicamento¹.

No âmbito do seu plano de estudos, o MICEF inclui a realização de um estágio em farmácia comunitária, possibilitando um primeiro contacto com o mercado de trabalho, bem como a consolidação e aplicação dos conhecimentos teóricos e práticos adquiridos ao longo do plano de estudos e ainda a obtenção de novas competências. Com isto em mente, detive a minha primeira experiência num curto estágio de verão numa farmácia comunitária próxima do meu local de residência, mas foi na Farmácia Rodrigues da Silva que realizei o meu estágio curricular em farmácia comunitária, na cidade de Coimbra, durante o período de abril a julho de 2019 e sob a orientação da Dra. Joana Carvalho, destacando também o apoio e experiência transmitidos pela restante equipa técnica.

O presente relatório de estágio, estruturado na forma de análise SWOT, tem como objetivo retratar a minha experiência durante o período de estágio em farmácia comunitária, a adaptação ao ambiente profissional e a aplicação dos conhecimentos adquiridos no plano de estudos na rotina diária da farmácia comunitária, através de uma avaliação e reflexão crítica. Assim, esta análise SWOT pretende estabelecer uma avaliação tanto ao ambiente interno, incluindo assim os pontos fortes e os pontos fracos, como ao ambiente externo, abrangendo as oportunidades e ameaças deste período de estágio.

2. Análise SWOT



Esquema I: Quadro-resumo da análise SWOT.

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Localização da farmácia

A Farmácia Rodrigues da Silva (FRS) está localizada na Rua Ferreira Borges, em plena baixa da cidade de Coimbra, onde também é possível encontrar uma variedade de serviços e comércio local, assim como uma ampla rede de transportes que desta forma, direciona até esta zona da cidade um grande fluxo de pessoas. Adicionalmente, esta área constitui também uma zona histórica da cidade, sendo visitada por um número elevado de turistas. Esta localização estratégica da FRS proporciona-lhe uma elevada diversidade de utentes e possibilitou-me assim a obtenção de uma maior variedade de experiências durante o meu período de estágio e a aplicação mais alargada de conhecimentos técnicos e científicos, particularmente nas áreas do medicamento e da dermocosmética.

2.1.2. Importância do *back-office*

No meu estágio na FRS contei com um plano de estágio sequencialmente estruturado, de modo a transmitir a abrangência de funções que o farmacêutico desempenha na farmácia comunitária. Assim, este estágio começou com algumas funções de *back-office*, até estar adequadamente preparado para o atendimento ao balcão. Iniciei então o meu estágio pela receção de encomendas, arrumação das mesmas nos respetivos locais apropriados e verificação dos prazos de validade, tendo sempre como princípio base a regra “*first in, first out*”, o que me possibilitou um primeiro contacto com os medicamentos e produtos de saúde, assim como uma perceção geral do modo de organização da farmácia. Posteriormente, tive a oportunidade de realizar atividades de gestão de *stocks*, nomeadamente contagens físicas, devoluções de produtos a fornecedores e transferências de produtos entre farmácias, tendo ainda a possibilidade de acompanhar o processo de realização de encomendas diárias.

No sentido de me preparar para o processo de atendimento ao público, acompanhei também o atendimento realizado pela equipa técnica da FRS, permitindo-me assim compreender amplamente o modo de funcionamento do *software* Sifarma 2000®, os planos de participações associados a prescrições e o desenvolvimento de técnicas de comunicação e aconselhamento para os utentes, que posteriormente se revelaram úteis para efetuar um atendimento e aconselhamento mais autónomo e independente.

Desta forma, estas tarefas iniciais de *back-office* revelaram-se muito importantes durante o período de estágio na FRS, uma vez que me mostraram as competências multidisciplinares que o farmacêutico comunitário apresenta no exercício da sua função, particularmente competências de gestão e organização, e ainda a influência destas valências no processo de gestão e administração da farmácia.

2.1.3. Gestão comercial

Nos dias de hoje, é fundamental a existência de uma rigorosa gestão comercial, tendo em conta a crise que atinge o setor farmacêutico, de forma a permitir à farmácia alcançar sustentabilidade financeira. A gestão comercial da farmácia inclui uma análise às condições comerciais de compra e venda dos produtos e exige um acompanhamento constante da evolução do mercado, no sentido de associar a sazonalidade e rotatividade dos produtos às necessidades dos utentes e aos preços mais rentáveis para a farmácia.

A par deste processo, é também necessária uma cuidadosa gestão de *stocks*, executada através do estabelecimento criterioso dos *stocks* mínimos e máximos, tendo em conta a rotatividade e sazonalidade do produto, fazendo uso das funcionalidades do *software* Sifarma

2000[®], de modo a possibilitar o escoamento do produto de forma fluída, evitando acumulações de *stocks* na farmácia.

Tendo como base a gestão comercial, é ainda fundamental a utilização do espaço disponível na farmácia de forma vantajosa, rentabilizando-o através da disposição estratégica dos produtos nos lineares e montras, evidenciando, por exemplo, campanhas promocionais em vigor na farmácia.

Desta forma, a assimilação e aplicação deste processo de gestão comercial constitui um ponto forte do meu período de estágio, na medida em que me incutiu conceitos e noções de *marketing* e gestão muito úteis e transversais a qualquer área, sendo que este constitui uma das etapas mais relevantes na garantia da sustentabilidade e crescimento das farmácias.

2.1.4. Relação interpessoal com os utentes

A localização estratégica da FRS proporciona-lhe uma elevada diversidade de utentes, como demonstrado pelo enorme fluxo de turistas, que apresentam necessidades e requisitos diferentes dos utentes fidelizados, transmitindo-me assim experiências e conhecimentos diversificados ao nível do aconselhamento de MNSRM, suplementos alimentares e dermocosmética.

Porém, a FRS conta também com uma forte base de utentes fidelizados que procuram os seus serviços regularmente, tanto para a dispensa do seu receituário habitual, como para usufruir do aconselhamento por parte da equipa técnica e de outros serviços farmacêuticos que a FRS disponibiliza. Desta forma, consegui gradualmente estabelecer uma relação de proximidade, empatia e confiança com estes utentes, permitindo-me acompanhar a sua evolução terapêutica. A realização deste estágio mostrou-me que estes utentes depositam muita confiança no farmacêutico, valorizando a sua função e dignificando a profissão.

2.1.5. Dermofarmácia e cosmética

Dada a evolução do mercado e do setor farmacêutico, hoje em dia as farmácias realizam uma forte aposta em determinadas áreas de saúde e bem-estar, nomeadamente em suplementos alimentares, puericultura e dermofarmácia e cosmética. Desta forma, a FRS tem como uma das suas áreas de maior aposta, a dermocosmética, verificando-se, por isso, várias campanhas promocionais ao longo do ano, estimulando a sua divulgação através da organização de lineares e montras e ainda através de um aconselhamento adequado e personalizado à situação de cada utente.

Desta forma, durante o meu período de estágio consegui desenvolver e aplicar conhecimentos adquiridos ao longo do plano de estudos do MICF na área da dermofarmácia

e cosmética, recebendo uma formação inicial detalhada nesta área por parte da equipa técnica da FRS, o que posteriormente me possibilitou a realização de um aconselhamento mais autónomo e independente deste tipo de produtos.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Não realização de manipulados

Um dos pontos fracos que identifiquei durante o meu período de estágio na FRS foi a não realização de medicamentos manipulados, devido às limitações físicas da própria farmácia e à reduzida prescrição deste tipo de medicamentos, o que faz com que este serviço seja cada vez menos solicitado. Porém, este acaba por ser um serviço diferenciador da farmácia enquanto local de prestação de serviços de saúde, assim como dos seus profissionais.

Desta forma, considero que a realização de medicamentos manipulados constitui uma grande mais-valia na formação de futuros farmacêuticos, sendo também uma boa oportunidade de colocar em prática os conhecimentos obtidos ao longo do plano de estudos do MICF.

2.2.2. Puericultura e produtos veterinários

Durante o meu período de estágio na FRS constatei que tive pouco contacto e experiência de aconselhamento de produtos de saúde de algumas áreas terapêuticas, nomeadamente de puericultura e produtos veterinários, devido à sua menor procura face a outras áreas terapêuticas e ainda devido à reduzida oferta que a farmácia proporcionava relativamente a estas áreas. Porém, considero que a aposta neste tipo de produtos poderia resultar na fidelização de alguns utentes, dado que constituem áreas de procura crescente, nomeadamente o caso de produtos veterinários, uma vez que os utentes demonstram cada vez mais a necessidade de prestar cuidados adequados aos seus animais de estimação, podendo esta rotina englobar a farmácia.

Desta forma, considerando a abrangência que o plano curricular do MICF apresenta, é difícil contemplar todas as áreas de igual forma e, por essa razão o conhecimento e aconselhamento de produtos destas áreas terapêuticas poderia ser um fator de desenvolvimento e aperfeiçoamento durante este estágio, indo ao encontro dos desafios dos dias de hoje.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Formação profissional contínua

O farmacêutico, enquanto profissional de saúde, tem o dever de desenvolver uma formação profissional em permanente atualização técnica e científica e, por essa razão, ao longo do período de estágio na FRS tive a oportunidade de participar em várias sessões de formação, particularmente na área da dermocosmética, abrangendo a *Vichy*[®], *La Roche Posay*[®] e a *Bioderma*[®] e na área dos suplementos alimentares, com a gama *BioActivo*[®]. Estas formações permitiram-me obter um maior conhecimento sobre estas áreas e os respetivos produtos utilizados em cada situação, revelando-se muito vantajosas no momento de prestar um aconselhamento aos utentes. Usufruí ainda da oportunidade de assistir a seções de formação relativas a diversos MNSRM realizadas pelos respetivos laboratórios na própria farmácia, permitindo-me assim conhecer melhor os produtos e a abordagem mais adequada para o seu aconselhamento.

Desta forma, considero que estas sessões de formação constituíram uma excelente oportunidade para colmatar algumas lacunas do plano de estudos do MICEF, possibilitando também a aquisição de conhecimentos sobre vários produtos e áreas terapêuticas, que posteriormente foram colocados em prática nos aconselhamentos realizados, nomeadamente em situações de cuidados dermatológicos e de suplementação alimentar.

2.3.2. Heterogeneidade de utentes

Atendendo à localização estratégica da FRS, a sua população de utentes é bastante heterogénea, incluindo utentes fidelizados que frequentemente se dirigem a esta farmácia e turistas nacionais e internacionais que visitam aquela zona histórica da cidade. Esta realidade levou à realização de aconselhamentos numa gama muito variada de situações, constituindo uma oportunidade para desenvolver conhecimentos em várias áreas terapêuticas.

A interação com esta heterogeneidade de utentes levou também ao desenvolvimento da minha capacidade de comunicação e de relação com o utente, evoluindo estes aspetos ao longo do período de estágio. Assim, durante os atendimentos tentava transmitir, de maneira clara e completa, todas as informações acerca dos medicamentos e produtos de saúde dispensados, destacando a importância da adesão à terapêutica e das medidas não farmacológicas complementares.

Esta heterogeneidade de utentes possibilitou-me ainda a oportunidade de aplicar outros idiomas no meu quotidiano na FRS, nomeadamente inglês, espanhol e francês, devido ao fluxo

de turistas que frequentavam esta farmácia, o que contribuiu para aumentar o meu conhecimento e domínio destes idiomas.

2.3.3. Medição de parâmetros bioquímicos, pressão arterial e IMC

A FRS possibilita aos seus utentes a medição de parâmetros bioquímicos, particularmente a glicémia e o colesterol total, e também a medição da pressão arterial, peso, altura e respetivo IMC. Estes serviços disponibilizados permitiram-me efetuar aconselhamentos específicos aos utentes, mediante os resultados obtidos, no sentido da educação e promoção para a saúde, através da promoção de um estilo de vida saudável, uma alimentação equilibrada e a prática de exercício físico, constituindo assim uma boa oportunidade de integração e aplicação dos conhecimentos obtidos ao longo do MICF relativos a medidas não farmacológicas.

Estes serviços permitiram-me ainda reforçar a relação de proximidade e confiança com os utentes, através de um aconselhamento direcionado, de forma a contribuir para uma melhoria na sua qualidade de vida e para a sua eventual fidelização à farmácia.

2.4. Ameaças

2.4.1. Locais de venda de MNSRM

Nos dias de hoje, a dispensa de MNSRM pode ser realizada fora das farmácias, sem a presença do farmacêutico enquanto especialista do medicamento, nos locais de venda de MNSRM. Estes locais de venda de MNSRM podem integrar uma grande superfície comercial e alcançar assim um poder de negociação superior com os laboratórios, obtendo preços inferiores aos aplicados nas farmácias. Assim, estes locais constituem uma ameaça às farmácias e à atividade farmacêutica, dado que o medicamento, enquanto substância de natureza não inócuca, deve ser dispensado por profissionais qualificados e capazes de efetuar um aconselhamento completo ao utente.

Os locais de venda de MNSRM têm também contribuído para uma banalização da utilização do medicamento por parte dos utentes, dado que a ausência de aconselhamento por vezes constatada nestes locais leva a uma vulgarização do seu uso, podendo originar situações de risco. Porém, é reconfortante constatar que muitos utentes ainda se deslocam às farmácias no sentido de esclarecer as suas dúvidas e obter um aconselhamento dirigido.

Desta forma, nós, os profissionais de saúde e especialistas do medicamento, temos o dever de proporcionar um aconselhamento completo e diferenciador, com o foco na pessoa do doente e desta forma, fazer a diferença face aos locais de venda de MNSRM.

2.4.2. Uso irresponsável do medicamento

Durante o meu período de estágio na FRS constatei a existência de alguns utentes que solicitaram MSRM sem a respetiva prescrição médica, tentando-se justificar através do facto de estes serem de toma crónica, por dificuldades na marcação de consulta médica ou ainda devido ao facto de o valor de pagamento da consulta médica ser superior ao valor de comparticipação associado ao medicamento. Na maioria das situações, os medicamentos solicitados correspondiam a antibióticos, antidepressivos ou mesmo benzodiazepinas, sendo para a sua dispensa exigida a respetiva prescrição médica, o que por vezes não era bem compreendido por todos os utentes.

Atualmente, verifica-se cada vez mais uma alteração na conceção do medicamento, passando este a ser visto como uma simples mercadoria ou bem de consumo, assim como uma banalização do seu uso, sendo esta utilização irresponsável do medicamento uma forte ameaça à atividade farmacêutica. Este cenário inquietante é motivado pela carência de explicação e aconselhamento aos utentes relativamente aos riscos da automedicação e da utilização irresponsável destas substâncias e, por essa razão, nós, farmacêuticos, temos o dever de atuar proativamente na formação e aconselhamento dos utentes.

2.4.3. Medicamentos esgotados

Ao longo do estágio na FRS constatei que alguns medicamentos de uso crónico se encontraram esgotados durante um longo período de tempo, o que impossibilitou atender as necessidades terapêuticas de alguns utentes. Esta situação incluiu alguns medicamentos usados diariamente, nomeadamente antiagregantes plaquetários (como a Aspirina GR[®]), insulinas, anti-hipertensores (em particular o Adalat CR[®]) e até mesmo psicotrópicos, levando ao descontentamento dos utentes, já que em alguns casos estes tiveram mesmo de suspender a terapêutica, ou colocar em causa a sua eficácia.

Esta situação constitui uma ameaça à atividade farmacêutica uma vez que incita a desconfiança dos utentes relativamente ao farmacêutico, acabando também por comprometer a sua fidelização à farmácia.

3. Aconselhamento Farmacêutico

3.1. Caso Prático 1 – Diarreia

Um utente do sexo masculino, com cerca de 60 anos, dirigiu-se à FRS reportando uma situação de diarreia que sofria desde a noite anterior. Perante esta situação, tentei perceber se o utente tomava alguma medicação e ainda se existiam outras queixas, nomeadamente vómitos ou febre, tendo o utente explicado que tomava unicamente medicação para a tensão arterial e que apresentava apenas dor abdominal e diarreia.

Aconselhei então o utente a tomar uma saqueta de *Atyflor*[®] por dia, que contém uma mistura de 7 estirpes de bactérias e frutooligossacarídeos, incluindo assim probióticos e prébióticos na sua composição. Desta forma, o *Atyflor*[®] contribui para o reequilíbrio da microflora intestinal, sem reduzir o peristaltismo intestinal como se verifica com o *Imodium*[®], que pode causar um aumento da dor abdominal como efeito secundário^{2,3}. Para o alívio das dores abdominais aconselhei *Buscopan*[®] comprimidos, na posologia de um comprimido, três vezes ao dia. O *Buscopan*[®] é constituído por brometo de butilescopolamina, sendo indicado para aliviar a dor e desconforto abdominal associada a espasmos do trato gastrointestinal⁴. Para completar o aconselhamento, indiquei ainda algumas medidas não farmacológicas, como evitar alimentos gordos ou condimentados, assim como o consumo de álcool ou laticínios.

3.2. Caso Prático 2 – Alergias

Uma utente do sexo feminino, com cerca de 30 anos, dirigiu-se à FRS dizendo que se sentia constipada. De forma a entender completamente a situação, questionei a utente relativamente aos sintomas que apresentava, tendo esta reportado congestão nasal com muco transparente, espirros e olhos lacrimejantes, sem quaisquer dores musculares ou de garganta.

Analisando os sintomas apresentados e dado que a situação ocorreu durante a Primavera, aconselhei à utente a toma de um comprimido de *Telfast 120*[®] por dia, antes da refeição. O *Telfast 120*[®] é composto por fexofenadina, que consiste num anti-histamínico H1 de última geração sem efeitos sedativos, indicado para o alívio dos sintomas da rinite alérgica sazonal e sintomas alérgicos semelhantes⁵. Para o alívio da congestão nasal aconselhei também associar uma solução salina hipertónica, de forma a obter uma ação de limpeza e descongestionante, evitando o efeito *rebound* por vezes verificado nos descongestionantes tópicos nasais.

4. Conclusão

A farmácia comunitária constitui um elemento central na cadeia de cuidados de saúde atual. Com efeito, segundo os dados de 2017 da Ordem dos Farmacêuticos, cerca de 59% dos farmacêuticos exercem a sua atividade na área da farmácia comunitária⁶. Desta forma, esta oportunidade de estágio no final do plano curricular é muito vantajosa, uma vez que permite consciencializar com a atividade farmacêutica, contactar com todos os aspetos relacionados com o quotidiano de um farmacêutico comunitário, realçando o seu papel na sociedade e na saúde e bem-estar do utente e fomenta ainda o desenvolvimento de profissionais cuja intervenção, centrada no utente, possibilita a prestação de cuidados de saúde diferenciados.

Este estágio evidenciou a importância da capacidade de comunicação e do contacto direto com o utente, mostrando que o aconselhamento e o acompanhamento do utente são fundamentais e constituem elementos desafiantes, mas também gratificantes, da atividade farmacêutica. Estas competências possibilitam uma interação direcionada e mais próxima do utente, promovendo a utilização racional e segura do medicamento, assim como a adesão à terapêutica. Para tal, o farmacêutico deve estar em constante desenvolvimento profissional, com uma contínua atualização técnica e científica, com o objetivo de dar resposta às necessidades dos utentes com maior rigor e eficácia.

Deste modo, faço um balanço extremamente positivo do meu estágio na Farmácia Rodrigues da Silva, já que foi um período de intensa aprendizagem e crescimento, que me permitiu aplicar os conhecimentos obtidos ao longo do MICF na resolução de casos práticos do quotidiano e contribuiu para uma contínua evolução pessoal e enquanto profissional de saúde, através do desenvolvimento de capacidades de gestão, autonomia, versatilidade e técnicas de *marketing* e de comunicação com o utente, competências essenciais para o exercício da atividade farmacêutica.

Para finalizar este relatório gostaria de endereçar um especial agradecimento a toda a equipa técnica da Farmácia Rodrigues da Silva pela forma como souberam integrar-me, pelo apoio e disponibilidade constantes e pela transmissão de conhecimentos e experiências. A todos o meu sincero obrigado!

5. Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos** [Acedido em 29 de julho de 2019]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf
2. GRUPO ITALFARMACO - **Atyflor**[®] [Acedido em 31 de julho de 2019]. Disponível em: <http://www.italfarmaco.pt/produtos-obstipacao>
3. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - **Imodium**[®] [Acedido em 31 de julho de 2019]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4442&tipo_doc=rcm
4. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - **Buscopan**[®] [Acedido em 31 de julho de 2019]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1288&tipo_doc=rcm
5. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - **Telfast 120**[®] [Acedido em 31 de julho de 2019]. Disponível em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8350&tipo_doc=rcm
6. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Farmacêuticos em Números** [Acedido em 31 de julho de 2019]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/numeros>

Monografia

“O RECETOR ANDROGÉNICO NO CANCRO DA MAMA TRIPLO NEGATIVO”

Orientada pelo Professor Doutor Alcino Leitão



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Resumo

O Cancro da Mama Triplo Negativo é geralmente caracterizado por uma evolução severa e hostil, sendo responsável por um elevado número de óbitos associados ao cancro da mama. De facto, esta patologia ainda não possui terapêutica específica aprovada, sendo a quimioterapia citotóxica a atual opção de tratamento.

O estudo desta patologia permitiu a identificação dos seus diferentes subtipos e de diversas características clínicas e patológicas associadas, deixando em aberto novas oportunidades terapêuticas relativas a diferentes alvos oncogénicos.

Com isto em mente, a caracterização do Recetor Androgénico e a sua análise no processo de oncogénese do Cancro da Mama Triplo Negativo viabiliza o estudo de abordagens terapêuticas que inibem a sua via de sinalização, no sentido de otimizar as atuais estratégias de tratamento.

Nesta perspetiva, na presente revisão bibliográfica serão abordados os mecanismos moleculares associados ao Recetor Androgénico e a sua potencial função como alvo terapêutico e como biomarcador de previsão no Cancro da Mama Triplo Negativo, de forma a avaliar a potencialidade das abordagens terapêuticas dirigidas para estes recetores atualmente em desenvolvimento.

Palavras-chave: Alvo terapêutico; Biomarcador de previsão; Cancro da Mama Triplo Negativo; Recetor Androgénico; Terapia dirigida para os RA.

Abstract

Triple Negative Breast Cancer is commonly characterized by a severe and hostile evolution, being responsible for a high number of deaths associated with breast cancer. In fact, this pathology doesn't have a specific therapy approved yet, being cytotoxic chemotherapy the current treatment option.

The study of this pathology allowed the identification of its different subtypes and several associated clinical and pathological characteristics, leaving new therapeutic opportunities open for different oncogenic targets.

With this in mind, the characterization of the Androgen Receptor and its analysis in the Triple Negative Breast Cancer oncogenesis process enables the study of therapeutic approaches that inhibit its signaling pathway, in order to optimize current treatment strategies.

In this perspective, the present literature review will approach the molecular mechanisms associated with the Androgen Receptor and its potential function as a therapeutic target and as a prognostic biomarker in Triple Negative Breast Cancer, in order to evaluate the potentiality of the therapeutic approaches targeted to these receptors that are currently being developed.

Keywords: Therapeutic target; Prognostic biomarker; Triple Negative Breast Cancer; Androgen Receptor; AR-targeted therapies.

Lista de Abreviaturas

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AREs	Elementos de resposta a androgénios, do Inglês <i>Androgen-response elements</i>
AR-V7	Variante 7 do processamento do recetor androgénico, do Inglês <i>androgen receptor splice variant 7</i>
ARVs	Variações no processamento do recetor androgénico, do Inglês <i>androgen receptor splice variants</i>
CBR	Taxa de benefício clínico, do Inglês <i>Clinical benefit rate</i>
CDK4	Quinase 4 dependente da ciclina, do Inglês <i>Cyclin-dependent kinase 4</i>
CDK6	Quinase 6 dependente da ciclina, do Inglês <i>Cyclin-dependent kinase 6</i>
CMTN	Cancro da Mama Triplo Negativo
CTCs	Células tumorais circulantes
DBD	Domínio de ligação ao ADN, do Inglês <i>DNA-binding domain</i>
DFS	Sobrevivência livre de doença, do Inglês <i>Disease-free survival</i>
DHT	5 α -dihidrotestosterona
ERK	Quinase regulada por sinais extracelulares, do Inglês, <i>Extracellular signal-regulated kinase</i>
FOXO1	<i>Forkhead box protein O1</i>
GR	Recetor de glucocorticóide, do Inglês <i>Glucocorticoid receptor</i>
HER2	Recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano, do Inglês <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>
HSPs	Proteínas de choque térmico, do Inglês <i>Heat-shock proteins</i>
LAR	Recetor Androgénico Luminal, do Inglês <i>Luminal Androgen Receptor</i>
LBD	Domínio de ligação ao ligando, do Inglês <i>Ligand Binding Domain</i>
MAPK	Proteína quinase ativada por agentes mitogénicos, do Inglês <i>Mitogen-activated protein kinase</i>

mRNA	Ácido ribonucleico mensageiro, do Inglês <i>Messenger ribonucleic acid</i>
mTOR	Alvo de rapamicina em células de mamífero, do Inglês <i>Mammalian target of rapamycin</i>
NTD	Região N-terminal, do Inglês <i>N-terminal domain</i>
OS	Sobrevivência global, do Inglês <i>Overall survival</i>
PD-1	Proteína de morte celular programada 1, do Inglês, <i>Programmed cell death protein 1</i>
PD-L1	Ligando 1 de morte celular programada, do Inglês, <i>Programmed death-ligand 1</i>
PFS	Sobrevivência livre de progressão, do Inglês <i>Progression-free survival</i>
PI3K	Fosfatidilinositol 3-quinase, do Inglês <i>Phosphoinositide 3-kinase</i>
PIK3CA	Subunidade alfa catalítica de fosfatidilinositol-4,5-bifosfato 3-quinase, do Inglês <i>Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha</i>
PKA	Proteína quinase A, do Inglês <i>Protein kinase A</i>
PKC	Proteína quinase C, do Inglês <i>Protein kinase C</i>
RA	Recetor Androgénico
RE	Recetor Estrogénico
RNA	Ácido Ribonucleico, do Inglês <i>Ribonucleic acid</i>
RP	Recetor de Progesterona
SARMs	Moduladores seletivos do recetor androgénico, do Inglês <i>Selective androgen receptor modulators</i>
SERMs	Moduladores seletivos do recetor estrogénico, do Inglês <i>Selective estrogen receptor modulators</i>

I. Introdução

O cancro da mama representa a forma de cancro mais comum nas mulheres em todo o mundo, sendo diagnosticados milhares de novos casos todos os anos. Está associado a uma multiplicidade de fatores de risco e de características clínicas e patológicas, razão pela qual é considerada uma doença heterogênea, levando estas diferenças a resultados clínicos e alternativas terapêuticas distintas^{1,2}.

O Cancro da Mama Triplo Negativo (CMTN) representa cerca de 15% dos casos de cancro da mama diagnosticados, estando associado a uma evolução clínica agressiva e a uma sobrevivência global reduzida. Este tipo de cancro é também caracterizado pela ausência de marcadores imunohistoquímicos para Recetores Estrogénicos (RE), Recetores de Progesterona (RP) e Recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2)^{1,2}.

De entre os vários tipos de cancro da mama, mais de 70% expressam Recetores Androgénicos (RA) e, por este motivo, estes recetores estão a ser estudados como potenciais novos alvos terapêuticos. Os RA evidenciam desempenhar uma função relevante no CMTN, apesar de o seu papel em várias vias de sinalização e o seu impacto biológico e clínico estarem ainda em discussão^{2,3}.

Até ao momento, as estratégias terapêuticas específicas para os RA somente se encontram aprovadas para o tratamento do cancro de próstata, sendo a sua utilização no cancro da mama uma área de recente investigação. Porém, os resultados obtidos recentemente apontam para o elevado potencial das terapias dirigidas para os RA no CMTN, possibilitando assim o desenvolvimento de alternativas à quimioterapia citotóxica e, conseqüentemente, a evolução das atuais estratégias de tratamento para esta patologia^{3,4}.

Na presente revisão bibliográfica serão abordadas as implicações biológicas e os mecanismos moleculares subjacentes ao RA, assim como o seu potencial como alvo terapêutico e biomarcador de previsão no CMTN. Os resultados obtidos relativos às terapias dirigidas para os RA e os mecanismos de resistência associados a estes agentes terapêuticos são também contemplados, avaliando ainda os mais recentes progressos no desenvolvimento de estratégias terapêuticas vantajosas para o CMTN.

2. Cancro da Mama Triplo Negativo

O Cancro da Mama Triplo Negativo, termo pela primeira vez publicado em 2005, consiste num tipo de cancro da mama caracterizado, por definição, pela ausência da expressão de RE, de RP e de proteína HER2^{5,6}. Devido à falta de expressão destes recetores, não é possível a utilização das abordagens terapêuticas dirigidas para RE e HER2, normalmente bem toleradas e eficazes, acabando por não existir nenhuma terapia específica aprovada disponível para o CMTN, que constitua uma alternativa à quimioterapia citotóxica^{2,5,7}.

Em termos gerais, esta patologia está associada a um elevado número de óbitos, estimando-se que seja responsável por 5% das mortes associadas a cancro, todos os anos⁵. Regista também uma esperança média de sobrevivência de apenas 13 meses, quando num estado avançado e, por todas estas razões, é imperativo um melhor domínio desta patologia para assim otimizar as atuais abordagens terapêuticas^{1,8}.

Desta forma, dada a multiplicidade de características clínicas e patológicas relativas ao CMTN, esta patologia engloba diferentes subtipos moleculares, categorizados com base nos respetivos perfis de expressão genética associados. Tendo então como base os perfis de expressão genética, LEHMANN, B. D. *et al.*⁹, observaram inicialmente a existência de 6 subtipos de CMTN: Basal 1, Basal 2, Imunomodulador, Mesenquimal, Mesenquimal *stem-like*, Instável e o Recetor Androgénico Luminal (LAR)^{1,9,10}. O subtipo Basal 1 surge normalmente associado à reparação e proliferação celular, enquanto que o subtipo Imunomodulador está relacionado com processos celulares imunológicos e os subtipos Basal 2, Mesenquimal e o Mesenquimal *stem-like* dizem respeito às vias de sinalização do HER2^{1,9}.

Recentemente, tendo também como base os perfis de expressão genética, a categorização molecular do CMTN foi otimizada, compreendendo apenas 4 subtipos principais: o subtipo LAR, o subtipo Mesenquimal e dois subtipos Basal que diferem entre si na resposta imunológica gerada (Figura 1). O subtipo LAR foi, subsequentemente, validado como um subtipo específico do CMTN^{1,10}.

O subtipo Basal corresponde à maioria dos casos de CMTN e está associado a recidivas precoces e desfechos desfavoráveis^{1,11}.

O subtipo Mesenquimal está envolvido na motilidade celular e na interação com a matriz extracelular³.

O subtipo LAR depende da via de sinalização dos RA, sendo neste subtipo que estes recetores acabam por registar a sua maior expressão, apesar de poderem ser igualmente expressos em vários subtipos moleculares de CMTN. O subtipo LAR, vulgarmente também designado por subtipo não-basal, constitui um novo subtipo de CMTN, e está associado a um

melhor prognóstico, possibilitando a oportunidade de desenvolver terapias específicas para inibir a via de sinalização dos RA^{1,5,12}.

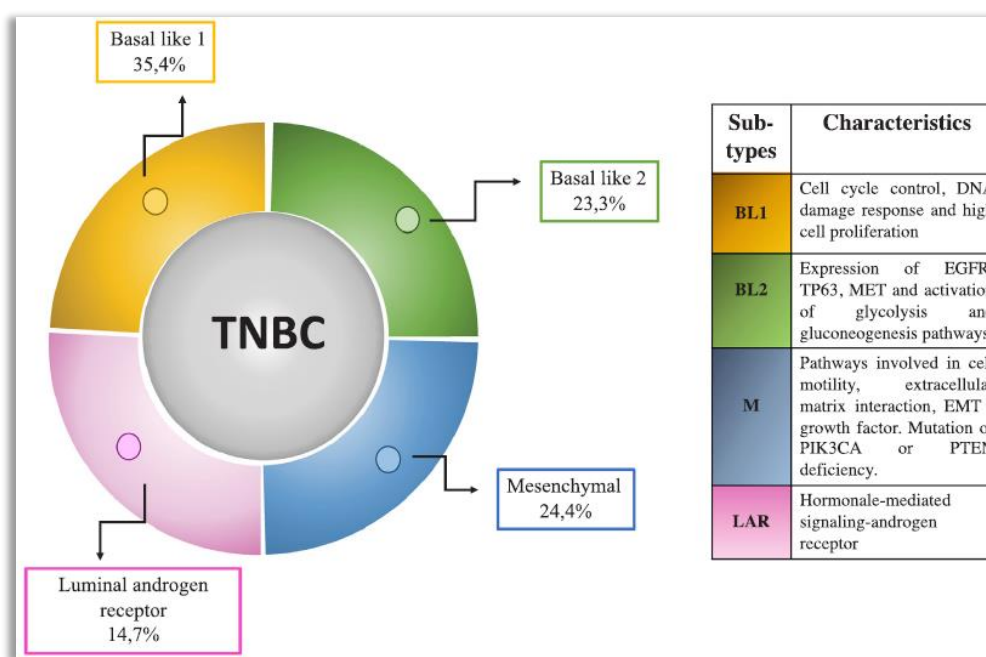


Figura 1 - Classificação otimizada do CMTN e principais características associadas aos 4 subtipos. O CMTN é constituído por 4 subtipos principais: o subtipo LAR, o subtipo Mesenquimal e dois subtipos Basal que diferem entre si na resposta imunológica gerada. (Adaptado de ³)

3. Recetor Androgénico

Os androgénios, nomeadamente a testosterona e a 5 α -dihidrotestosterona (DHT), são hormonas esteróides que atuam na regulação do desenvolvimento masculino, assim como na função reprodutiva, tendo ainda um papel fundamental na evolução do cancro da próstata. Para além disso, os androgénios também estão envolvidos no funcionamento do sistema reprodutor feminino, dos músculos e dos ossos^{2,13}.

Os RA fazem parte do grupo de recetores nucleares de hormonas esteróides, no qual também estão incluídos os recetores de progesterona, de glucocorticóides, estrogénicos e mineralocorticóides. Desta forma, os recetores de hormonas esteróides constituem componentes determinantes nas vias de sinalização e desempenham um papel crítico como fatores de transcrição, regulando assim a expressão genética^{1,5}.

De facto, o RA acaba por ser o recetor hormonal nuclear mais expresso no cancro da mama, sendo que apesar dos casos de CMTN RA+ (isto é, casos de CMTN que expressam os RA) constituírem uma percentagem reduzida de todos os cancros de mama, este valor representa um número considerável de pacientes, dada a proporção de indivíduos abrangidos todos os anos^{2,14}.

Posto isto, é de salientar que os REs e RPs são amplamente reconhecidos como fatores de prognóstico e preditivos no cancro de mama, no entanto, o papel biológico dos RA nesta patologia ainda se encontra em discussão.

3.1. Estrutura e funções do RA

O gene que expressa o RA localiza-se no cromossoma Xq11-12 e codifica este polipeptídeo citoplasmático que compreende quatro regiões funcionais distintas: a região reguladora (N-terminal), designada por região AF-1; o domínio de ligação ao ADN, constituído por dois *zinc fingers*; a região *hinge* com um sinal de localização nuclear; e ainda o domínio de ligação ao ligando na região C-terminal, denominada por região AF-2 (Figura 2)^{2,3,15,16}.

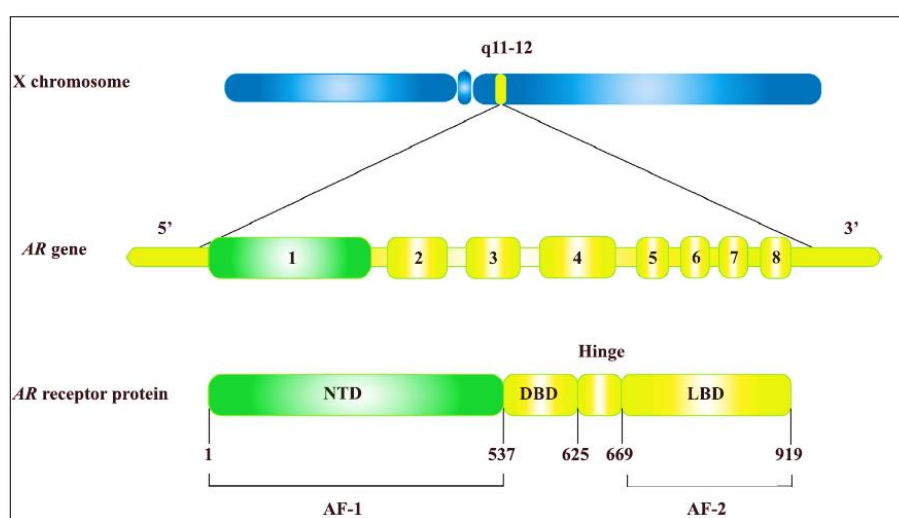


Figura 2 - Gene do RA e polipeptídeo codificado. O polipeptídeo do RA é composto por várias regiões funcionais: o exão 1 codifica a região N-terminal (NTD), os exões 2 e 3 codificam o domínio de ligação ao ADN (DBD). Quanto ao exão 4, a sua região 5' codifica a região *hinge*, enquanto que a sua a região 3' e os exões 5 a 8 codificam o domínio de ligação ao ligando (LBD). (Adaptado de ³)

A função do RA no processo de oncogénese do cancro da mama reveste-se ainda de uma certa incerteza, dado que este ainda não foi completamente esclarecido. Quando o RA não está ativado, este encontra-se no citoplasma e permanece inativo por intermédio de um heterocomplexo com *chaperones* e proteínas de choque térmico (HSPs) que o estabilizam para, desta forma, expor o domínio de ligação ao ligando na região C-terminal. Os androgénios circulantes, como a testosterona ou a DHT, ligam-se a este domínio, deslocando para isso as HSPs através de uma alteração conformacional, que conduz assim à dimerização e consequente fosforilação do RA, que como resultado leva à translocação deste complexo para o núcleo^{3,16,17}.

Decorridos estes eventos, o dímero RA liga-se aos elementos de resposta a androgénios (AREs) que se encontram na região reguladora de genes alvo e recruta cofatores e proteínas co-ativadoras fundamentais para a formação de um complexo de transcrição que assim irá coordenar a expressão de genes regulados por andrógenos^{2,17}.

O processo descrito, representado na Figura 3, constitui o mecanismo de ação vulgarmente designado por transcricional ou genómico, necessitando por isso da interação de ADN ou RNA, para dessa forma modular a atividade e a ativação do RA^{2,17}.

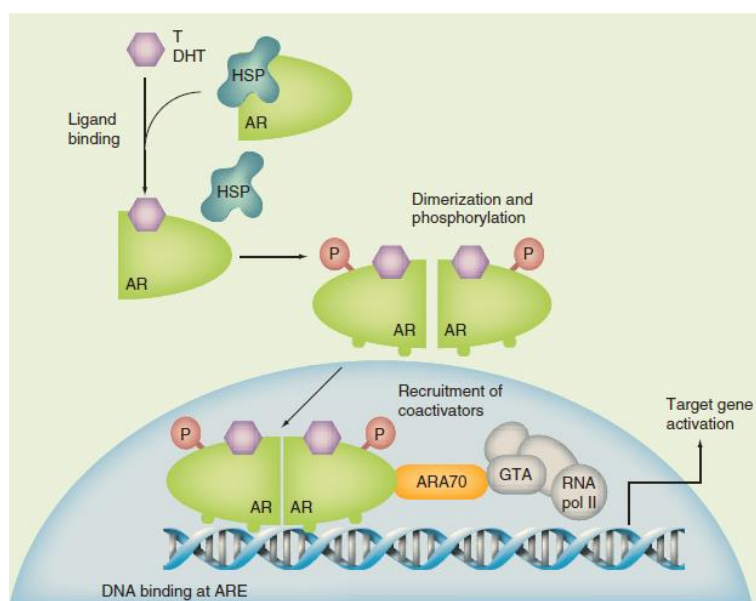


Figura 3 - Mecanismos transcricional ou genómico de ativação dos RA. A ligação do androgénio ao RA leva à dissociação de HSPs e consequente dimerização e fosforilação do RA, permitindo a translocação deste complexo para o núcleo. Posteriormente, verifica-se a ligação do RA a AREs, resultando na transcrição de genes alvo. (Adaptado de ²)

Paralelamente ao mecanismo transcricional ou genómico, o RA pode também ser ativado através de um mecanismo não transcricional ou não genómico, não necessitando para tal da interação com ADN ou RNA. Este mecanismo não genómico envolve a rápida indução da cascata de transdução do sinal que, de uma maneira geral, leva a um aumento do cálcio intracelular livre e à ativação da proteína quinase A (PKA), da proteína quinase C (PKC) e da proteína quinase ativada por agentes mitogénicos (MAPK), resultando em vários efeitos celulares, nomeadamente o relaxamento do músculo liso^{3,17}.

Assim, este mecanismo modula a atividade do RA através da transdução de sinal, que pode ser mediada pela quinase regulada por sinais extracelulares (ERK) ou independente desta proteína. A via mediada por ERK envolve a interação do RA com a enzima PI3K (fosfatidilinositol 3-quinase), as proteínas Src e a Ras GTPase, enquanto que a transdução de sinal independente de ERK envolve a fosforilação do alvo de rapamicina em células de

mamífero (mTOR), a inativação da *Forkhead box protein O1* (FOXO1) e a ativação da PKA, resultando assim num aumento da proliferação celular^{5,14,16}.

3.2. Potencialidade do RA como alvo terapêutico no CMTN

Antes da descoberta das abordagens terapêuticas atuais, os androgénios constituíam a base do tratamento clínico para o cancro da mama. No entanto, esta prática foi descontinuada após a descoberta dos antagonistas de RE e dos moduladores seletivos do recetor estrogénico (SERMs), devido aos efeitos indesejáveis da masculinização desencadeada pelos androgénios e ainda devido à incapacidade de selecionar os indivíduos que conseguiriam obter maior benefício clínico desta abordagem¹⁸.

A abordagem atualmente aprovada para o tratamento de CMTN consiste em quimioterapia, que acaba por ser uma técnica não específica e citotóxica. Atendendo aos resultados clínicos desfavoráveis adjacentes a este processo, torna-se evidente a necessidade de linhas terapêuticas específicas e eficazes¹⁹.

Segundo GUCALP, A. *et al.*¹⁹, a expressão de RA no CMTN é verificada em cerca de 50% dos casos desta patologia. Desta forma, as estratégias de tratamento que abrangem a via de sinalização androgénica deixam em aberto a possibilidade de abordagens terapêuticas com agentes endócrinos, que evidenciam ser eficazes e menos tóxicos que a linha de tratamento atualmente aprovada¹⁹.

Ainda que com isto em mente, a eficácia da utilização da via de sinalização androgénica no tratamento do cancro da mama permanece em discussão, devido a evidências que decorrem principalmente do resultado desvirtuado de ensaios pré-clínicos realizados nas décadas passadas, nos quais não se tinham em conta fatores como a biologia do cancro ou as características da população a incluir no ensaio^{18,19}.

Ao longo dos últimos anos, vários ensaios clínicos demonstraram os benefícios da utilização do RA como alvo terapêutico para o tratamento de CMTN RA+, sendo seguidamente descritos alguns exemplos e respetivas conclusões dessas experiências.

Em 2013, GUCALP, A. *et al.*²⁰, apresentaram evidências robustas acerca da eficácia clínica do RA enquanto alvo terapêutico no CMTN avançado, através de um ensaio clínico de fase II, conduzido pelo *Translational Breast Cancer Research Consortium*. Para a realização deste ensaio clínico foi utilizada a Bicalutamida, que consiste num antagonista não-esteróide dos RA, na dose de 150 mg, por via oral e num regime diário contínuo. O objetivo primário definido para este ensaio foi a avaliação da taxa de benefício clínico (CBR), que consiste no número de pacientes que demonstram uma resposta completa (CR), resposta parcial (PR) ou doença

estável (*SD*), superior a 24 semanas, enquanto que os objetivos secundários foram a análise da sobrevivência livre de progressão (*PFS*), da segurança e da toxicidade. Em relação ao objetivo primário foram avaliados 26 pacientes, no total, e os resultados foram uma *CBR* de 19%, às 24 semanas, com uma *PFS* de 12 semanas. A terapia em estudo foi bem tolerada e os efeitos secundários mais comuns foram fadiga, edema e aumento dos valores das transaminases^{1,3,20}.

Posteriormente, em 2015, foi apresentado um ensaio clínico de fase II na assembleia da Sociedade Americana de Oncologia Clínica, que tinha como objetivo avaliar a eficácia clínica da Enzalutamida, fármaco que integra uma nova geração de antagonistas dos RA, no CMTN RA+. Assim sendo, foi definido como objetivo primário a avaliação da *CBR* (número de pacientes que demonstravam CR, PR ou SD) às 16 semanas e como objetivos secundários a análise da *CBR* às 24 semanas, assim como a taxa de resposta ao tratamento e a segurança associada. Das amostras analisadas, 79% demonstravam a capacidade de expressar RA e 55% contavam com um nível de expressão de RA não inferior a 10%, sugerindo assim uma maior prevalência de RA que a relatada previamente. Em relação aos objetivos definidos, foram avaliados 75 pacientes, dos quais se destaca uma *CBR* de 35% às 16 semanas, enquanto que às 24 semanas os valores obtidos foram de 29%. Destaca-se ainda, o facto de que a *PFS* foi superior nos pacientes com perfis de expressão genética dirigidos ao RA (32 semanas), quando comparados com os pacientes nos quais não se verificavam estes perfis de expressão genética (apenas 9 semanas). Os efeitos secundários mais frequentes foram fadiga, diminuição do apetite e náusea^{3,21}.

Desta forma, estes ensaios clínicos demonstram a potencialidade da eficácia clínica do RA enquanto alvo terapêutico para o tratamento do CMTN RA+, com reduzida toxicidade associada, constituindo assim uma base sólida para a realização de futuros estudos, no sentido de evolução das estratégias de tratamento para esta patologia.

3.3. Potencialidade do RA como biomarcador de previsão para o CMTN

De algum tempo a esta parte que o papel preditivo e de prognóstico do RA no cancro da mama tem sido alvo de vários estudos, no sentido de determinar se este recetor constitui, de facto, um marcador de previsão que permite gerar conclusões robustas acerca da progressão da doença e da sua resposta a determinadas terapias.

De uma maneira geral, os resultados obtidos têm demonstrado que uma elevada expressão de RA pode estar relacionada com um reduzido risco de recidivas do cancro da mama, estando também associada a uma idade mais avançada no diagnóstico e ainda a um

menor tamanho do tumor, com menor atividade proliferativa, realçando assim as implicações prognósticas que este recetor pode assumir nesta patologia^{22,23}.

A realização de ensaios clínicos corroborou que a expressão de RA permite inferir acerca da progressão da doença, assim como da probabilidade e a duração da resposta a algumas terapias, constituindo assim um fator de prognóstico da doença. Desta forma, ALESKANDARANY, M. A., *et al.*²³, demonstraram que uma expressão aumentada de RA está amplamente relacionada com melhores desfechos clínicos para os pacientes, quer estes recebam terapia hormonal ou quimioterapia adjuvante, quer estes não recebam qualquer tratamento adjuvante. Com isto em mente, é possível inferir que a manipulação do RA terapêuticamente poderá constituir uma vantagem no que toca ao desfecho clínico dos pacientes, particularmente no caso de intolerância à quimioterapia e ainda nos casos de falha ou obtenção de resistência ao tratamento, tendo em conta os esquemas de quimioterapia atualmente aprovados²³.

Para além disso, este estudo possibilitou o entendimento de que a expressão de RA, conjuntamente com o seu perfil de expressão genética, permitem subdividir a população de pacientes em três grupos com prognósticos distintos no cancro da mama, sendo que aqueles que apresentam maior expressão de RA acabam por demonstrar uma maior sobrevivência livre de doença (*DFS*) e sobrevivência global (*OS*), enquanto que aqueles cujos tumores expressam menores níveis de RA apresentam *DFS* e *OS* mais curtos. Este resultado pode evidenciar implicações vantajosas no que diz respeito à seleção do tratamento mais adequado, consoante o grupo específico de expressão de RA, para os pacientes com cancro da mama^{23,24}.

Todavia, apesar destas conclusões coincidirem com aquelas que são apresentadas pela generalidade dos ensaios clínicos, existem também ensaios que descrevem resultados discordantes no que toca ao significado prognóstico do RA, relatando que estes recetores estão relacionados com um pior prognóstico. Esta variabilidade pode dever-se a uma multiplicidade de razões, desde logo à natureza heterogénea intrínseca a esta patologia, mas também à heterogeneidade de expressão dos próprios recetores, ao uso de diferentes procedimentos imunológicos de deteção do RA, com sensibilidade variável associada, ou até mesmo à variabilidade interindividual no que toca à interpretação dos resultados obtidos através dos métodos de coloração imunohistoquímicos. Esta divergência de opiniões, de natureza multifatorial, destaca a necessidade da realização de ensaios prospetivos adequados, no sentido de obter conclusões robustas e, desta forma, alcançar concordância e uma opinião comum nesta matéria^{23,24}.

Assim sendo, segundo ALESKANDARANY, M. A., *et al.*²³, podemos concluir que os RA são expressos no cancro da mama de forma extensa, verificando-se uma associação desta

expressão com parâmetros prognósticos favoráveis. Desta forma, o RA constitui um biomarcador de previsão independente e permite a subdivisão da população de pacientes em grupos prognósticos consideravelmente diferentes no desfecho clínico, possibilitando uma seleção terapêutica mais dirigida e específica²³.

No que toca ao caso particular do CMTN, os estudos realizados demonstram que a ausência de RA tem sido associada a *DFS* e *OS* menores, quando comparados com os valores obtidos para CMTN RA+, sugerindo também que a expressão de RA pode ser um marcador de prognóstico favorável no CMTN. Esta associação, verificada nos casos de ausência de RA no CMTN, está também relacionada com níveis mais elevados de nódulos linfáticos e de marcadores tumorais e ainda com maiores dimensões do tumor e um maior grau tumoral²².

O ensaio realizado por THIKE, A. A., et al.²⁵, suscita, da mesma forma, que a ausência de RA antevê um pior prognóstico e recidivas. Estes autores reportaram valores significativos de *DFS*, nos casos de CMTN RA+, com níveis de *OS* de cerca de 5 anos no diagnóstico, obtendo assim uma correlação significativa entre a expressão de RA e os valores de *DFS* e de *OS*, que vai de encontro aos resultados alcançados em ensaios semelhantes, conseguindo evidenciar desta forma a valência prognóstica deste biomarcador nos casos de CMTN RA+^{22,25}.

Tanto no estudo de ALESKANDARANY, M. A., et al.²³, como no de THIKE, A. A., et al.²⁵, foi possível demonstrar que os resultados obtidos corroboram o valor prognóstico da expressão de RA, com impacto positivo na *DFS* e *OS* em pacientes com CMTN, indo assim ao encontro dos resultados da generalidade dos autores. Desta forma, a expressão de RA pode ser usada para identificar e subdividir precocemente os pacientes e permite direcionar as estratégias clínicas^{22,23,25}.

4. Terapia dirigida para os RA

Nos últimos anos, a via de sinalização do RA tem-se destacado como um potencial alvo terapêutico para o cancro da mama, impulsionado pelo desenvolvimento de novas moléculas específicas para este recetor no cancro da próstata, mas também devido ao aumento de ensaios clínicos que revelam informações biológicas, clínicas e patológicas sobre o CMTN e ainda através de estudos que analisam a associação entre o RA e as suas vias de sinalização⁴.

As estratégias terapêuticas utilizadas no final do século passado, que englobavam os androgénios para o tratamento do cancro da mama, nomeadamente utilizando fluoximesterona e mais tarde fazendo uso do acetato de medroxiprogesterona (MPA), acabaram por deixar de ser aplicadas devido ao facto de geralmente não apresentarem especificidade para os tecidos, assim como devido aos seus efeitos secundários associados,

nomeadamente hirsutismo ou alopecia. Esta prática foi descontinuada também devido à falta de conhecimento da vertente biológica associada a esta patologia e à incapacidade de selecionar os indivíduos que conseguiriam obter maior benefício clínico destas estratégias terapêuticas^{4,18}.

Na atualidade, os fármacos dirigidos para os RA apenas estão aprovados para o tratamento do cancro da próstata, sendo a sua aplicação nos casos de cancro da mama uma área de intensa investigação, verificando-se a realização de inúmeros ensaios pré-clínicos e clínicos no sentido de compreender melhor a forma de os aplicar adequadamente no cancro da mama. As terapias direcionadas para este recetor, que incluem agonistas de RA, antagonistas de RA, entre outras estratégias atualmente ainda em desenvolvimento, mostram resultados promissores nos ensaios realizados em pacientes com cancro da mama, nos quais foram também analisadas combinações de terapias dirigidas para o RA com outros agentes, na tentativa de superar os casos de resistência a estas terapias dirigidas. A investigação atual conta ainda com a pesquisa de biomarcadores de previsão da resposta terapêutica aos antagonistas de RA, que neste momento se encontra centrada na análise do perfil genético e do perfil imunohistoquímico associado a este recetor^{4,20,21}.

Neste momento, as maiores questões associadas à aplicação do RA como alvo terapêutico no cancro da mama prendem-se com a seleção dos pacientes que obtenham maior benefício clínico das estratégias terapêuticas direcionadas a estes recetores e com o desenvolvimento de combinações de terapias baseadas nas abordagens específicas ao RA⁴.

4.1. Agonistas de RA

Os estudos mais recentes demonstram que as taxas de resposta a agonistas de RA revelam resultados promissores no que toca à manipulação hormonal desta patologia, caso sejam administrados a pacientes selecionados adequadamente, nomeadamente os que expressem RE ou RA²⁶.

A opção que evidencia maior potencialidade nesta classe terapêutica dirigida aos RA são os moduladores seletivos do recetor androgénico (SARMs), que foram desenvolvidos na tentativa de superar os efeitos secundários dos agonistas de RA clássicos (nomeadamente a DHT ou a testosterona). Os SARMs consistem em ligandos dos RA e atuam através da mimetização da ação dos agonistas destes recetores, de forma a possibilitar a sua ativação, podendo ainda regular a atividade do RA nos tecidos, para desta forma, reduzir seletivamente os efeitos secundários geralmente associados, uma vez que apresentam especificidade para os tecidos. Desta forma, os SARMs mostraram a possibilidade de desenvolver androgénios

potentes, seguros e disponíveis por via oral, sem os efeitos secundários estrogénicos e de masculinização anteriormente verificados. Apesar dos resultados iniciais promissores, esta abordagem terapêutica necessita ainda de demonstrar a sua eficácia clínica global no cancro da mama, sendo, no entanto, um prenúncio de uma estratégia que poderá representar uma inovação terapêutica vantajosa^{26,27}.

No que diz respeito ao CMTN, a realização de ensaios pré-clínicos permitiu demonstrar que a administração de SARMs é capaz de inibir fatores parácrinos promotores de metástase e posterior migração e invasão. O *enobosarm* e o CI-4AS-I, que consistem em moléculas pertencentes a esta classe, demonstram a capacidade de inibir o crescimento celular do CMTN, apresentando um efeito agonista semelhante à DHT, *in vitro* e *in vivo* (Figura 4). As evidências resultantes de ensaios em desenvolvimento sugerem ainda que o CI-4AS-I se liga ao RA e o complexo formado é translocado para o núcleo, sendo ainda necessários estudos com resultados robustos para confirmar este mecanismo na prática clínica^{4,27}.

Num ensaio clínico de fase II, foi avaliada a eficácia clínica do *enobosarm* numa população de pacientes com cancro da mama metastático, no qual se verificava a expressão de RA e RE. Os resultados obtidos neste ensaio mostram uma taxa de resposta favorável ao *enobosarm* de cerca de 42%, observando-se também a estabilização da doença e boa tolerabilidade ao tratamento²⁸.

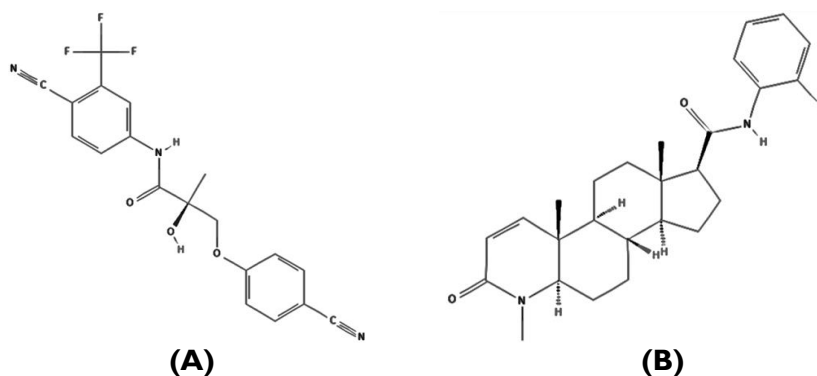


Figura 4 - Estruturas moleculares dos Agonistas de RA. (A) indica o *enobosarm* e (B) o CI-4AS-I. (Adaptado de ⁴⁸)

4.2. Antagonistas de RA

Os antagonistas de RA correspondem a uma das abordagens terapêuticas mais utilizadas para o tratamento do cancro da próstata e incluem várias classes de fármacos, das quais as mais relevantes para o cancro da mama são os inibidores de RA e os inibidores da CYP17A. As estratégias terapêuticas para a utilização destes antagonistas de RA no cancro da mama, nomeadamente no CMTN, baseiam-se, neste momento, no estudo da utilização da Bicalutamida (antagonista de primeira geração) e da Enzalutamida (antagonista de segunda

geração), tendo sido ambos alvo de investigação através da realização de ensaios clínicos que permitiram demonstrar resultados positivos^{4,29}.

A Bicalutamida consiste num um antagonista não-esteróide do RA de primeira geração e a sua ação baseia-se na inibição da ligação do domínio de ligação ao ADN ao respetivo *androgen-related element*, através da competição por este local, conforme indicado na Figura 6. Desta forma, esta molécula liga-se ao RA, estimulando a formação de um complexo incapaz de executar a transcrição, promovendo assim a degradação deste recetor^{2,4}.

Do ponto de vista dos estudos com a Bicalutamida relativos ao CMTN, GUCALP, A. *et al.*²⁰, no ensaio clínico de fase II anteriormente referido, demonstraram uma CBR, às 24 semanas, de cerca de 19% e uma PFS média de 12 semanas, utilizando para tal uma dose de 150 mg deste fármaco, por via oral e num regime diário contínuo. Esta terapia foi, no geral, bem tolerada e os efeitos secundários a destacar foram o aumento dos valores das transaminases e edema. No entanto, foram subsequentemente registados casos de resistência associados à Bicalutamida, evidenciando assim a necessidade da criteriosa seleção dos pacientes que obteriam um maior benefício clínico desta estratégia terapêutica^{3,4,20}.

Por sua vez, a Enzalutamida consiste num antagonista do RA de segunda geração, que apresenta maior afinidade para o RA, quando comparada com a Bicalutamida. Esta molécula exerce a sua ação através da inibição tanto da translocação nuclear do complexo formado pelo RA quando este é ativado, como da inibição da ligação do RA ao ADN, através do bloqueio da ligação da cromatina, inibindo ainda a interação do RA com os seus cofatores e proteínas co-ativadoras, conforme indicado na Figura 6^{2,4}.

No que toca a estudos com a Enzalutamida relativos ao CMTN, esta molécula foi testada, num ensaio pré-clínico, em linhas celulares específicas e com expressão comprovada de RA e os resultados obtidos evidenciaram a inibição do crescimento tumoral, um aumento da apoptose e a redução da translocação nuclear do complexo RA. Desta forma, através dos resultados obtidos em ensaios clínicos, esta molécula demonstrou exercer uma atividade antitumoral significativa em modelos *in vitro* e *in vivo* de cancro da mama RA+^{2,30}.

No ensaio clínico de fase II apresentado na assembleia da *American Society of Clinical Oncology's*, referido anteriormente, foi testada a eficácia clínica da Enzalutamida em 75 pacientes com CMTN metastático RA+, tendo sido atingida uma CBR de 35%, às 16 semanas, e um valor de 29%, às 24 semanas, assim como uma PFS média de 32 semanas, nos pacientes com perfis de expressão genética dirigidos ao RA. No geral, esta terapia foi bem tolerada e os efeitos secundários mais frequentes foram fadiga e náusea. No entanto, num ensaio clínico relativo ao cancro da próstata, foi descrito que esta molécula pode estar associada a efeitos secundários referentes ao Sistema Nervoso Central, nomeadamente convulsões e

encefalopatias, sendo por isso necessário um doseamento adequado da Enzalutamida para garantir a sua segurança e tolerabilidade^{3,4,21}.

Existem outras moléculas atualmente em investigação, nomeadamente o ODM-201, também designado por Darolutamida, um antagonista não-esteróide com elevada seletividade para o RA, tendo sido demonstrado que a taxa de penetração desta molécula na barreira hematoencefálica apresenta valores mínimos, comparativamente aos resultados obtidos com a Enzalutamida, o que constitui uma vantagem face à hipótese de efeitos secundários no Sistema Nervoso Central. No ensaio clínico de fase I, levado a cabo por MASSARD, C. *et al.*³¹, em 2016, foi avaliada a ação do ODM-201 no cancro da próstata, ao nível da sua farmacocinética, atividade antitumoral e segurança tendo sido clarificado que o tratamento com esta molécula é, no geral, bem tolerado e os resultados obtidos evidenciam a sua atividade antitumoral^{4,31}.

O ARN-509, também conhecido como Apalutamida, representa igualmente um antagonista não-esteróide dos RA, apresentando uma elevada seletividade para estes recetores. Esta molécula atua através da inibição da translocação nuclear do complexo RA, inibindo também a ligação do ADN ao respetivo *androgen-related element*, conforme representado na Figura 6. Desta forma, o ARN-509 tem demonstrado, em modelos celulares de cancro da próstata, a capacidade de impedir o crescimento tumoral a um nível superior ao observado com a Enzalutamida. Este estudo indica ainda que esta molécula é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e ligar-se aos recetores do ácido gama-aminobutírico (GABA), não obstante, neste ensaio clínico de fase I, não foi registado qualquer efeito secundário relativo ao Sistema Nervoso Central associado ao ARN-509^{4,32}.

Existem ainda outros antagonistas dos RA que se encontram em desenvolvimento no que toca à sua avaliação pré-clínica no cancro da mama, nomeadamente o AZD-3514. Este antagonista dos RA atua, de forma seletiva, através da regulação negativa do RA, inibindo também a sua translocação nuclear, tal como indicado na Figura 6^{4,33}.

O EPI-001 constitui outro antagonista não-esteróide experimental do RA cuja atuação se centra na inibição da região AF-1 deste recetor, no domínio regulador N-terminal, levando desta forma a uma diminuição da expressão do RA e, conseqüentemente, da sua atividade, uma vez que o processo de transcrição ocorre, principalmente, nesta região. Desta forma, esta molécula apresenta um mecanismo de ação distinto dos demais antagonistas de RA, já que os restantes, geralmente, se ligam ao domínio de ligação ao ligando, na região C-terminal (região AF-2) do RA e bloqueiam, de forma competitiva, a ligação e sequente ativação deste recetor. Por esta razão, esta molécula poderá evidenciar eficácia no tratamento de casos que

apresentem resistência aos antagonistas convencionais de RA, nomeadamente a Enzalutamida^{4,34}.

O injetável pTVG-AR encontra-se também em desenvolvimento inicial e é constituído por plasmídeos com ADN que codifica o domínio de ligação ao ligando do RA. Nos estudos em murganhos a que foi sujeita, esta vacina comprovou ser eficaz na indução de respostas imunológicas celulares específicas de RA, nomeadamente através de linfócitos T CD8⁺ que geram respostas citotóxicas, desencadeando a lise das células tumorais. Demonstrou também que a imunização por ela conferida é segura e reduz o desenvolvimento tumoral, prolongando desta forma a sobrevivência dos murganhos com cancro da próstata induzido³⁵.

Como referido inicialmente, o grupo dos antagonistas de RA inclui a classe dos inibidores deste recetor, mas também abrange os inibidores da CYP17A. Atualmente, a aplicação dos inibidores desta enzima no cancro da mama constitui uma área de intensa investigação, particularmente o Acetato de Abiraterona e o VT-464, também designado por Seviteronel. Estas moléculas provocam uma diminuição da produção de androgénios, através de uma inibição específica da atividade da 17 α -hidroxilase ou da 17,20-liase, uma vez que estas enzimas desempenham um papel crítico no processo de biossíntese de hormonas esteróides, como descrito na Figura 6^{2,4}.

Através de ensaios clínicos, a utilização dos inibidores da CYP17A em monoterapia ou em associação com antagonistas de RA está a ser avaliada para o cancro da mama, sendo que o uso do Acetato de Abiraterona em combinação com a Prednisona já foi aprovado pela FDA para o cancro da próstata metastático, com resultados favoráveis reportados^{2,4,29}.

Assim sendo, os resultados dos estudos analisados evidenciam uma atividade anticancerígena considerável associada aos antagonistas de RA, suscitando por isso a realização de mais ensaios clínicos, com o objetivo de clarificar minuciosamente as características farmacocinéticas, clínicas e patológicas associadas a estas moléculas, para o CMTN (Figura 5)².

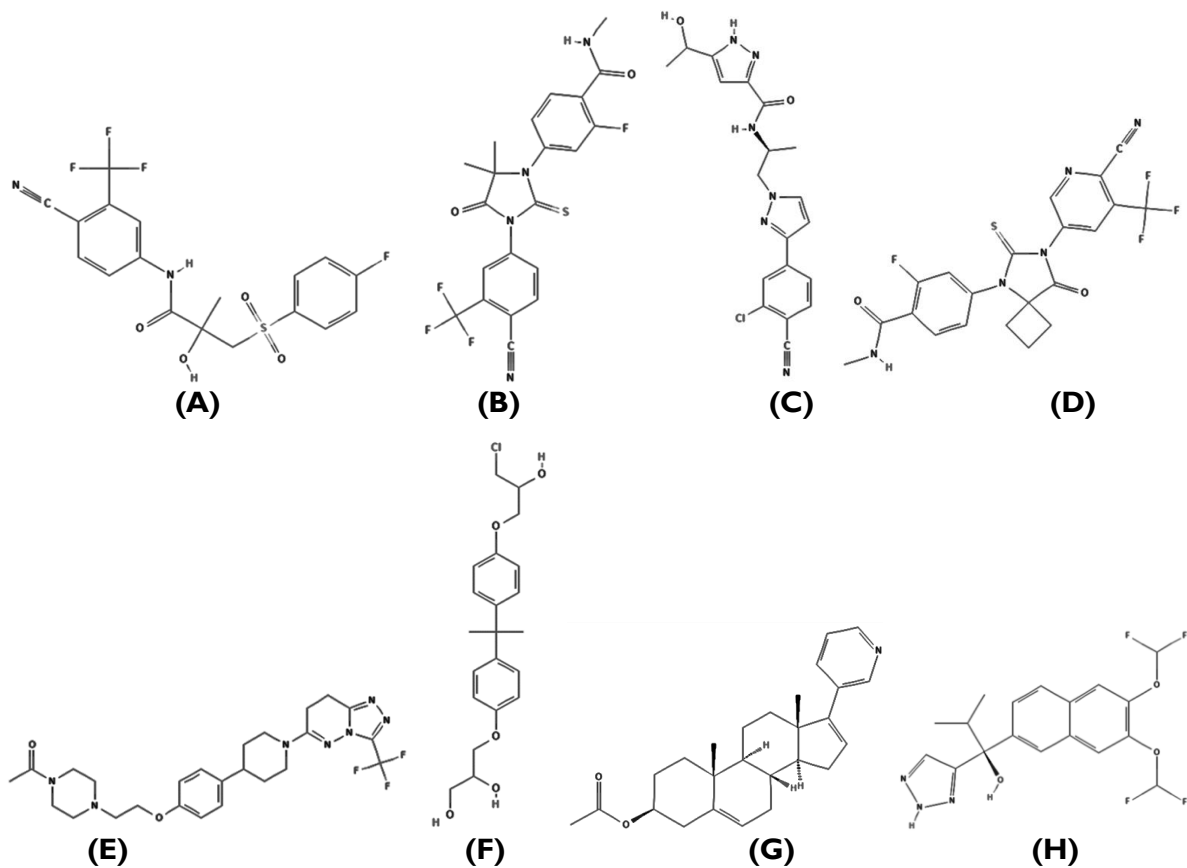


Figura 5 - Estruturas moleculares dos Antagonistas de RA. (A) indica a Bicalutamida, (B) a Enzalutamida, (C) a ODM-201, (D) a ARN-509, (E) a AZD-3514, (F) a EPI-001, (G) o Acetato de Abiraterona e (H) o VT-464. (Adaptado de ⁴⁸)

Desta forma, estas estratégias terapêuticas dirigidas para os RA, nomeadamente os antagonistas deste recetor, apresentam-se como uma potencial abordagem de tratamento específica para um grupo de pacientes com CMTN RA+, que no geral está associada a uma boa tolerabilidade e a um quadro de segurança favorável².

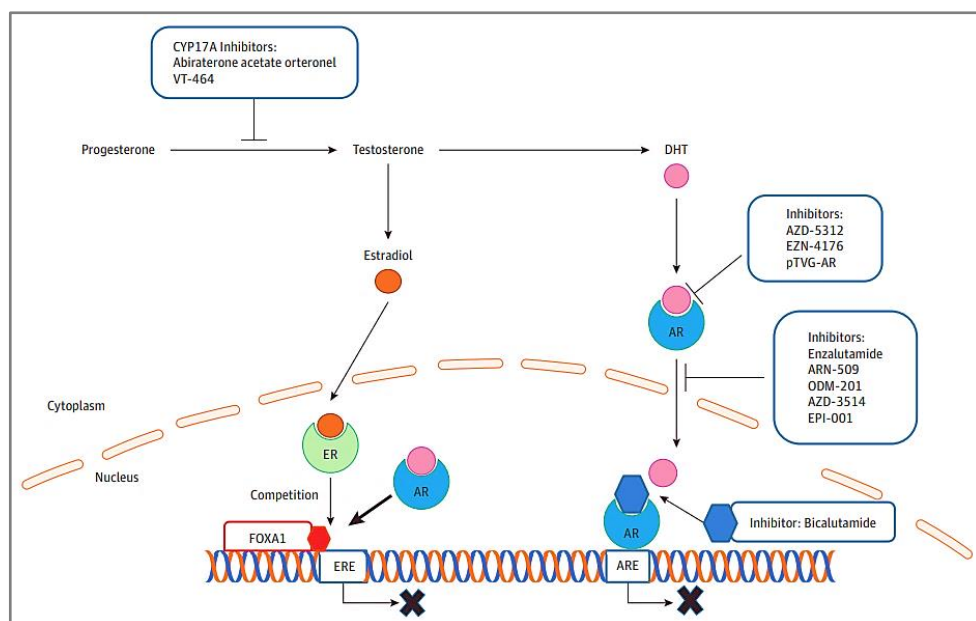


Figura 6 - Estratégias de ação dos diferentes grupos de antagonistas de RA. Neste esquema, o “X” simboliza a inibição da via de sinalização. (Adaptado de ⁴)

4.2.1. Biomarcadores de previsão da resposta terapêutica aos Antagonistas de RA

Neste momento, estão a ser avaliados biomarcadores de previsão da resposta terapêutica com o objetivo de antecipar de que forma essa resposta relativa aos antagonistas de RA se desenvolve nos pacientes, para assim otimizar a seleção dos pacientes que irão obter um melhor benefício de determinada abordagem terapêutica, com melhores resultados clínicos associados. Os marcadores biológicos mais utilizados para efetuar esta previsão da resposta terapêutica aos antagonistas de RA consistem na análise do seu perfil genético e do perfil imunohistoquímico associado a este recetor. No entanto, estes métodos ainda necessitam de ser desenvolvidos e completamente clarificados^{4,36,37}.

Com o intuito de avaliar a aplicabilidade do perfil genético do RA no prognóstico da resposta à terapia direcionada a este recetor, PARKER, J. S., *et al.*³⁶, efetuaram então uma análise ao perfil genético do RA em pacientes a receber tratamento com Enzalutamida, para assim determinar se esta abordagem constitui uma estratégia vantajosa na previsão da CBR nestes pacientes. Os pacientes deste estudo foram divididos em 2 grupos (Prognóstico RA-positivo e Prognóstico RA-negativo), tendo por base os resultados da análise do perfil genético das amostras do tecido dos pacientes^{4,36}.

Os resultados obtidos evidenciaram, no grupo dos pacientes Prognóstico RA-positivo, valores de sensibilidade de 80% e especificidade de 65%, relativos ao prognóstico da CBR da Enzalutamida, às 16 semanas. Os pacientes que revelaram maior precisão no prognóstico foram aqueles aos quais a Enzalutamida foi administrada como primeira ou segunda linha de tratamento. Estes resultados demonstram que a classificação baseada no perfil genético pode ser útil na previsão da resposta terapêutica à Enzalutamida em pacientes com CMTN, uma vez que cerca de metade dos pacientes incluídos na fase II do ensaio clínico foram classificados como Prognóstico RA-positivo, sugerindo assim que uma porção considerável destes pacientes pode beneficiar desta estratégia terapêutica com Enzalutamida³⁶.

Esta técnica apresenta também como vantagem o facto de o perfil genético do RA constituir um fator independente do nível de expressão deste recetor, uma vez que o nível de expressão do RA pode apresentar flutuações entre os pacientes com CMTN e, por isso, a análise do perfil genético do RA não está sujeita a tantas variações como a análise imunohistoquímica associada a este recetor^{4,36}.

Desta forma, esta análise demonstrou o potencial do perfil genético do RA na previsão da resposta terapêutica à Enzalutamida em pacientes com CMTN, podendo esta estratégia ser utilizada de forma vantajosa para otimizar a seleção de pacientes com esta patologia em estudos que avaliem a Enzalutamida^{4,36}.

Na fase inicial do desenvolvimento de biomarcadores de previsão, alguns ensaios apontavam também para o facto de que os níveis de expressão do próprio recetor androgénico poderiam ser tidos em conta para antever a resposta terapêutica dos antagonistas dos RA. Porém, dado que os níveis de expressão e a prevalência destes recetores são aspetos sujeitos a variabilidade entre os pacientes com CMTN, KUMAR, V., *et al.*³⁷, desenvolveram uma estratégia diagnóstica complementar, no sentido de efetuar uma avaliação mais completa desta previsão da resposta terapêutica nos pacientes com CMTN. A estratégia desenvolvida por estes autores é baseada em métodos imunohistoquímicos específicos para a coloração de amostras de tecidos de pacientes com CMTN RA+ e foi investigada de forma a avaliar a combinação da análise da expressão de RA com estes métodos imunohistoquímicos, no sentido de prever a resposta terapêutica e otimizar a seleção de pacientes com CMTN que podem responder ao tratamento com Enzalutamida³⁷.

Os resultados desta análise indicam que a coloração imunohistoquímica nuclear total de RA demonstra uma melhor precisão na previsão da resposta clínica. Os valores obtidos mostram que cerca de 75% dos pacientes expressavam RA com um valor preditivo positivo associado de 30%, sendo que este valor corresponde à probabilidade de um indivíduo avaliado e com resultado positivo ser efetivamente doente. Os resultados obtidos demonstravam também uma sensibilidade de 90% e uma especificidade de 30% relativa a esta análise. A nível clínico, os pacientes que expressavam RA apresentaram uma PFS média e uma OS superior aos pacientes sem expressão de RA³⁷.

Através deste ensaio, KUMAR, V., *et al.*³⁷, apresentavam a coloração imunohistoquímica associada ao RA como uma estratégia relacionada com a previsão da resposta terapêutica à Enzalutamida, porém, como o valor preditivo positivo obtido é um valor pouco significativo, pode limitar a aplicação clínica desta técnica enquanto abordagem prognóstica, sendo por isso necessários estudos adicionais de diagnóstico para otimizar a seleção de pacientes através deste método. Associada a esta potencial técnica prognóstica surge também o inconveniente de não existir um valor de referência tabelado relativo à expressão de RA através da análise imunohistoquímica no cancro da mama, o que pode levar a flutuações nos resultados obtidos, nomeadamente variações no valor preditivo positivo atingido, devido às diferenças na coloração do anticorpo utilizado para esta análise. Caso isto se verificasse, um valor preditivo positivo menor poderia levar a que um menor número de pacientes beneficie de uma terapia potencialmente eficaz, enquanto que um valor preditivo positivo superior poderia levar a uma identificação inadequada de pacientes^{4,37}.

Com isto em mente, podemos depreender que a avaliação imunohistoquímica do RA constitui uma técnica prognóstica que, em última análise, depende do nível de expressão do

RA, o que poderia delimitar a seleção de pacientes somente àqueles que expressam o RA, não compreendendo todos os casos de CMTN e podendo desta forma, originar uma identificação incompleta dos pacientes que obteriam um maior benefício clínico do tratamento com antagonistas do RA³⁷.

Assim sendo, podemos concluir que tanto a análise do perfil genético do RA, como a análise do perfil imunohistoquímico associado a este recetor constituem estratégias a ser atualmente investigadas com o objetivo de otimizar a previsão da resposta terapêutica desencadeada por antagonistas do RA, porém, estas necessitam de ser amplamente desenvolvidas e complementadas, no sentido de suprir a necessidade de selecionar adequadamente os pacientes com CMTN que podem responder ao tratamento com antagonistas de RA, para que estes obtenham o melhor benefício clínico destes regimes terapêuticos^{4,36,37}.

4.2.2. Mecanismos de resistência associados aos Antagonistas de RA

Os mecanismos de resistência associados aos antagonistas de RA no cancro da mama ainda não se encontram amplamente determinados, no entanto, a base da investigação para seu desenvolvimento e definição centra-se nos mecanismos de resistência aos antagonistas de RA no cancro da próstata, dado que nesta patologia já se verificou a execução de ensaios clínicos que possibilitaram a obtenção de um melhor entendimento destes mecanismos, podendo este conhecimento adquirido ser aplicado ao cancro da mama⁴.

Com isto em mente, nos últimos anos verificou-se o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas centradas nos RA para o cancro da próstata que atualmente se encontram em uso clínico generalizado e que, desta forma, permitem prolongar a sobrevivência dos pacientes com esta patologia³⁸.

No artigo de revisão relativo ao cancro da próstata, WATSON, P. A., *et al.*³⁸, evidenciaram três mecanismos principais de resistência adquirida associados a terapias dirigidas aos RA, nomeadamente através de uma sinalização de RA restaurada, de uma sinalização de evasão do RA e de uma sinalização independente do RA^{4,38}.

A resistência adquirida através da sinalização de RA restaurada pode resultar de mutações pontuais localizadas no domínio de ligação ao ligando do RA. Foi observado que algumas destas mutações são ativadas por antagonistas de RA, ao invés de serem inibidas por estes como expectavelmente se esperaria, levando a que os antagonistas de RA, na verdade, atuem como agonistas deste recetor no contexto destas mutações, resultando assim na indução transcricional de genes alvos do RA^{38,39}.

A sinalização de RA restaurada pode também resultar do processamento alternativo do mRNA deste recetor, originando variações no processamento do RA (ARVs), sendo que uma das mais detetadas no cancro da próstata é a variante 7 do processamento do RA (AR-V7). Os estudos efetuados com a AR-V7 permitem concluir que a sua deteção no cancro da próstata pode constituir um biomarcador de previsão da resistência primária à Enzalutamida e ao Acetato de Abiraterona, permitindo desta forma auxiliar na seleção de pacientes, e sendo também associado a *PFS* e *OS* menores. Estes resultados devem-se ao facto de que a proteína codificada pela AR-V7 não apresenta o LDB do RA, que constitui o alvo terapêutico da Enzalutamida e do Acetato de Abiraterona, permanecendo desta forma constitutivamente ativa como um fator de transcrição^{38,39}.

A sinalização de RA restaurada pode ainda dever-se a um aumento da expressão da *CYP17A1* ou de outra enzima esteroideogénica, responsáveis pela biossíntese de hormonas esteróides, levando assim ao aumento da síntese de androgénios^{38,39}.

Nestas situações de resistência adquirida associada a antagonistas de RA, através de uma sinalização de RA restaurada, o EPI-001 pode constituir uma potencial abordagem terapêutica alternativa à Enzalutamida e ao Acetato de Abiraterona, uma vez que a sua atuação se centra na inibição do domínio N-terminal deste recetor e não do LDB, como referido anteriormente^{4,34,39}.

O mecanismo de resistência aos antagonistas de RA através de uma sinalização de evasão do RA ocorre quando os mecanismos conducentes à via de sinalização dos RA são ativados por um recetor hormonal que não constitui o alvo destes antagonistas, mas que partilha de alguma homologia estrutural com o seu recetor alvo, o RA. Desta forma, a expressão de genes regulados por androgénios pode também ser estimulada por recetores de hormonas esteróides alternativos. No cancro da próstata, o recetor glucocorticóide (GR) está a ser investigado como um potencial recetor relacionado com a sinalização de evasão do RA. Neste contexto, a inibição combinada do RA e do GR pode constituir uma potencial abordagem terapêutica, estando a ser avaliada a eficácia clínica da Enzalutamida em combinação com a Mifepristona (um antagonista do GR), através de um ensaio clínico. No grupo dos recetores de hormonas esteróides, o GR, assim como o recetor de progesterona e o recetor de mineralocorticóides demonstraram uma similitude estrutural considerável com o RA, uma vez que partilham de alguma homologia no que toca ao DBD. Desta forma, para além do GR, surge a possibilidade de o recetor de progesterona e o recetor de mineralocorticóides poderem também, através do processo de transcrição, regular genes alvo do RA no cancro da próstata e, desta forma, induzir uma sinalização de evasão do RA, sendo que esta hipótese ainda necessita de investigação prospetiva no sentido de ser testada e validada^{4,38}.

O mecanismo de resistência aos antagonistas de RA através de uma sinalização independente deste recetor resulta do facto de alguns tipos de cancro da próstata (e de cancro da mama) demonstrarem serem independentes da via de sinalização do RA. Este fenómeno pode dever-se à heterogeneidade de expressão e distribuição de RA no próprio paciente e entre a população de pacientes com cancro da próstata, como mostrado por estudos imunohistoquímicos. Está a ser investigada a possibilidade de o uso disseminado e a longo prazo dos antagonistas RA poder originar um incremento da prevalência de cancro da próstata com expressão de RA diminuída ou mesmo ausente, podendo levar à supressão deste recetor^{4,38}.

Os resultados dos ensaios levados a cabo indicaram que uma elevada proporção de expressão de RA em células tumorais circulantes (CTCs) pode estar associada aos fenómenos de resistência aos antagonistas de RA, no cancro da próstata, impulsionando assim o estudo da expressão de RA em CTCs no cancro da mama. As investigações no cancro da próstata mostraram também que a localização nuclear do RA permanece constante após a utilização do Acetato de Abiraterona (inibidor da CYP17A), e ainda que a localização nuclear do RA pode mesmo aumentar com o incremento das linhas de tratamento, sugerindo assim que uma maior localização nuclear da RA pode constituir um biomarcador de resistência aos antagonistas de RA. Assim, no cancro da próstata, as variações do número de cópias de CYP17A1 após tratamento com Acetato de Abiraterona ou do RA nas CTCs podem permitir antever fenómenos de resistência precoce a estes agentes terapêuticos, estando também associados a menores PFS e OS. Estes ensaios sugerem ainda que as alterações observadas no LBD do RA através da análise das CTCs, nomeadamente a supressão da região C-terminal deste recetor e a AR-V7, podem também constituir biomarcadores de previsão da resposta a estratégias terapêuticas dirigidas à NTD do RA^{38,40}.

Esta multiplicidade de mecanismos de resistência encerra novos desafios terapêuticos para o controlo destas patologias, podendo estes ser ultrapassados através do uso de abordagens terapêuticas combinadas, assentes nos resultados de estudos e ensaios clínicos prospetivos. Para que tal seja possível é imperativo obter uma compreensão e entendimento completos acerca dos mecanismos de resistência dos antagonistas de RA no cancro da mama, para desta forma fomentar o desenvolvimento tanto de novas combinações terapêuticas, como de biomarcadores de previsão^{4,38}.

5. Perspetivas Futuras

Nos dias de hoje, estão a ser investigadas um conjunto de novas estratégias terapêuticas com o objetivo de conseguir providenciar uma alternativa específica e com eficácia e segurança demonstradas à quimioterapia citotóxica, que constitui a única opção atualmente aprovada para os pacientes com CMTN, transportando assim o conhecimento depreendido dos ensaios clínicos baseados no perfil biológico do CMTN e no perfil genético e molecular do RA para a prática clínica^{3,41}.

Algumas das inovações terapêuticas a ser investigadas incluem o estudo de potenciais estratégias que combinem antagonistas de RA com outros tratamentos direcionados. Com isto em mente, LEHMANN, B. D. *et al.*⁴², constataram que no CMTN RA+ se verifica uma maior frequência de mutações (cerca de 40%) no gene PIK3CA (subunidade alfa catalítica de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinase), quando comparados com os casos em que o RA não é expresso (apenas 4%), apresentando mutações e amplificações concorrentes no *locus* da PIK3CA. Desta forma, a via de sinalização da enzima PI3K demonstrou sofrer uma elevada ativação em cancros humanos e, por estas razões, a inibição do PI3K constitui uma das terapias direcionadas mais promissoras para o tratamento do CMTN^{1,41,42}.

Por intermédio de estudos pré-clínicos, a combinação de Bicalutamida com um inibidor do PI3K ou a combinação de um duplo inibidor de PI3K e do mTOR demonstraram efeitos aditivos no processo de inibição de linhas celulares de cancro da mama RA+. De facto, estas linhas celulares demonstraram elevada sensibilidade ao NVP-BEZ235, um duplo inibidor de PI3K/mTOR atualmente em desenvolvimento, porém são ainda necessários resultados mais robustos acerca da segurança e eficácia destes agentes terapêuticos^{1,4,42}.

As potenciais abordagens terapêuticas atualmente em investigação incluem também o estudo da via de sinalização das quinases 4 e 6 dependentes de ciclina (CDK4 e CDK6) e do retinoblastoma. O retinoblastoma consiste numa proteína supressora tumoral e as CDK4 e CDK6 são enzimas ativadas pela ciclina D que promovem a progressão do ciclo celular, permitindo a transição da fase G1 para a fase S. Desta forma, estas enzimas desempenham um papel fundamental na proliferação celular, atuando tanto nas células saudáveis, como nas células tumorais. Nos últimos anos, foi observado que o subtipo LAR do CMTN demonstra sensibilidade à inibição desta via de sinalização, estando atualmente a ser desenvolvidos vários inibidores de CDK4/6. Estes inibidores atuam através da inibição da fosforilação do retinoblastoma, provocando assim a paragem do ciclo celular na fase G1, impedindo a sua transição para a fase S e impossibilitando a continuidade do ciclo celular^{41,43,44}.

Através do estudo em modelos celulares, observou-se que a resistência aos antagonistas de RA pode também ser desencadeada pela mutação F876L neste recetor. Os inibidores de CDK4/6 demonstraram a capacidade de superar esta mutação do RA, restabelecendo assim a sensibilidade aos antagonistas de RA. Esta valência dos inibidores de CDK4/6 pode ser demonstrada em tumores que expressem RA, como é o caso do CMTN RA+, estando neste momento a ser estudada a potencialidade da combinação da Bicalutamida com o Ribociclib, um inibidor CDK4/6 com elevada especificidade, para o CMTN avançado RA+^{1,43,45}.

Outra estratégia terapêutica atualmente em investigação tem por base a imunoterapia, incluindo a utilização de inibidores do *checkpoint* imunitário para o tratamento do cancro. Esta abordagem terapêutica tem evidenciado elevado potencial, particularmente através da via de sinalização da proteína de morte celular programada I (PD-I), constituindo uma área de intensa investigação na atualidade. A PD-I consiste numa proteína de superfície celular expressa em várias células imunitárias, que interage com o seu ligando (PD-LI) estimulando a apoptose dos linfócitos T dirigidos para os antígenos dos nódulos linfáticos. Desta forma, os inibidores da PD-I bloqueiam as interações PD-LI/PD-I entre as células cancerígenas e os linfócitos T, promovendo uma resposta imunitária antitumoral^{41,46,47}.

Os resultados obtidos em ensaios que avaliaram a utilização da quimioterapia em combinação com inibidores de PD-I evidenciaram taxas de resposta promissoras em pacientes com CMTN, no entanto o atual conhecimento das vias moleculares de sinalização reguladas pela PD-I ainda é limitado, sendo também necessário esclarecer questões de eficácia e segurança destes agentes terapêuticos, assim como desenvolver biomarcadores de previsão que permitam identificar os pacientes que podem obter o maior benefício clínico desta abordagem^{41,47}.

As potenciais inovações terapêuticas em investigação baseiam-se nos conhecimentos adquiridos através de estudos e ensaios clínicos que possibilitaram a identificação do RA e o entendimento da sua biologia e dos seus mecanismos moleculares, permitindo assim o desenvolvimento de potenciais alternativas para o tratamento do CMTN. Desta forma, os resultados obtidos evidenciam que os desfechos clínicos relativos a esta patologia poderão progredir favoravelmente através da combinação racional de estratégias terapêuticas dirigidas, possibilitando assim um potencial benefício clínico no tratamento do CMTN. Porém, serão necessários estudos prospetivos para clarificar a eficácia da combinação destes agentes terapêuticos, assim como questões de segurança e toxicidade associados⁴¹.

6. Conclusão

A identificação do RA e dos mecanismos moleculares a ele associados têm permitido a obtenção de progressos clínicos no CMTN através da análise da potencialidade deste recetor como alvo terapêutico e como biomarcador de previsão para esta patologia. Esta evolução terapêutica evidencia a relevância do RA no processo de oncogénese do cancro da mama, possibilitando desta forma, o desenvolvimento de estratégias terapêuticas.

O CMTN foi recentemente identificado como um tipo de cancro da mama único, devido à multiplicidade das suas características, associadas aos seus diferentes subtipos. Esta categorização do CMTN é baseada na análise do perfil de expressão genética, proporcionando assim a identificação de vários alvos moleculares, que permitem direccionar os agentes terapêuticos em desenvolvimento de forma mais eficaz. A capacidade destes agentes terapêuticos dirigidos para os RA constituírem uma estratégia terapêutica vantajosa para o CMTN foi comprovada através dos resultados obtidos em ensaios pré-clínicos, podendo desta forma, representar alternativas à quimioterapia citotóxica como opção de tratamento para esta patologia.

Porém, o recente desenvolvimento de resistências aos antagonistas de RA introduz novos desafios terapêuticos para a terapêutica do CMTN. Estas resistências, de natureza intrínseca ou adquirida, poderão ser superadas através de um maior conhecimento dos biomarcadores de previsão da resposta terapêutica e dos próprios mecanismos de resistência associados a estes agentes terapêuticos, assim como através da potencial utilização de abordagens terapêuticas combinadas.

Com isto em mente, estão neste momento a ser desenvolvidas várias estratégias terapêuticas direccionadas para os RA que demonstram um potencial benefício clínico no CMTN, tendo-se obtido resultados promissores. Desta forma, é necessária a realização de estudos prospetivos relativos a estes agentes terapêuticos, com o objetivo de obter um maior entendimento da sua segurança e eficácia clínica, assim como um conhecimento mais aprofundado dos seus mecanismos moleculares e da sua implicação biológica no CMTN, e desta forma, possibilitar um amplo desenvolvimento destas estratégias de tratamento para esta patologia.

Referências Bibliográficas

1. RAMPURWALA, M., WISINSKI, K. B., O'REGAN, R. - **Role of the Androgen Receptor in Triple-Negative Breast Cancer.** *Clinical Advances in Hematology & Oncology*, 14:3, (2016) 186–193.
2. SHAH, P. D., GUCALP, A., TRAINA, T. A. - **The Role of the Androgen Receptor in Triple-Negative Breast Cancer.** *Women's Health*, 9:4, (2013) 351–360.
3. GERRATANA, L., BASILE, D., BUONO, G., DE PLACIDO, S., GIULIANO, M., MINICHILLO, S., COINU, A., MARTORANA, F., DE SANTO, I., DEL MASTRO, L., DE LAURENTIIS, M., PUGLISI, F., ARPINO, G. - **Androgen receptor in triple negative breast cancer: A potential target for the targetless subtype.** *Cancer Treatment Reviews*, 68, (2018) 102–110.
4. KONO, M., FUJII, T., LIM, B., KARUTURI, M. S., TRIPATHY, D., UENO, N. T. - **Androgen Receptor Function and Androgen Receptor–Targeted Therapies in Breast Cancer.** *JAMA Oncology*, 3:9, (2017) 1266.
5. GUCALP, A.; TRAINA, T. A. - **Targeting the androgen receptor in triple-negative breast cancer.** *Current Problems in Cancer*, 40:2-4, (2016) 141–150.
6. BRENTON, J. D., CAREY, L. A., AHMED, A. A., CALDAS, C. - **Molecular Classification and Molecular Forecasting of Breast Cancer: Ready for Clinical Application?** *Journal of Clinical Oncology*, 23:29, (2005) 7350–7360.
7. BAUER, K. R., BROWN, M., CRESS, R. D., PARISE, C. A., CAGGIANO, V. - **Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype.** *Cancer*, 109:9, (2007) 1721–1728.
8. KASSAM, F., ENRIGHT, K., DENT, R., DRANITSARIS, G., MYERS, J., FLYNN, C., FRALICK, M., KUMAR, R., CLEMONS, M. - **Survival Outcomes for Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: Implications for Clinical Practice and Trial Design.** *Clinical Breast Cancer*, 9:1, (2009) 29–33.
9. LEHMANN, B. D., BAUER, J. A., CHEN, X., SANDERS, M. E., CHAKRAVARTHY, A. B., SHYR, Y., PIETENPOL, J. A. - **Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies.** *Journal of Clinical Investigation*, 121:7, (2011) 2750–2767.

10. LEHMANN, B. D., JOVANOVIĆ, B., CHEN, X., ESTRADA, M. V., JOHNSON, K. N., SHYR, Y., MOSES, H. L., SANDERS, M. E., PIETENPOL, J. A. - **Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection.** *PLoS ONE*, 11:6, (2016) e0157368.
11. LIVASY, C. A., KARACA, G., NANDA, R., TRETIAKOVA, M. S., OLOPADE, O. I., MOORE, D. T., PEROU C. M. - **Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma.** *Modern Pathology*, 19:2, (2005) 264–271.
12. MASUDA, H., BAGGERLY, K. A., WANG, Y., ZHANG, Y., GONZALEZ-ANGULO, A. M., MERIC-BERNSTAM, F., VALERO, V., LEHMANN, B. D., PIETENPOL, J. A., HORTOBAGYI, G. N., SYMMANS, W. F., UENO, N. T. - **Differential Response to Neoadjuvant Chemotherapy Among 7 Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes.** *Clinical Cancer Research*, 19:19, (2013) 5533–5540.
13. GAO, W. - **Androgen receptor as a therapeutic target.** *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62:13, (2010) 1277–1284.
14. PARK, S., KOO, J., PARK, H. S., KIM, J.-H., CHOI, S.-Y., LEE, J. H., PARK, B.-W., LEE, K. S. - **Expression of androgen receptors in primary breast cancer.** *Annals of Oncology*, 21:3, (2009) 488–492.
15. FRIEDLANDER, T. W., RYAN, C. J. - **Targeting the Androgen Receptor.** *Urologic Clinics of North America*, 39:4, (2012) 453–464.
16. PIETRI, E., CONTEDEUCA, V., ANDREIS, D., MASSA, I., MELEGARI, E., SARTI, S., CECCONETTO, L., SCHIRONE, A., BRAVACCINI, S., SERRA, P., FEDELI, A., MALTONI, R., AMADORI, D., DE GIORGI, U., ROCCA, A. - **Androgen receptor signaling pathways as a target for breast cancer treatment.** *Endocrine-Related Cancer*, 23:10, (2016) R485–R498.
17. LI, J., AL-AZZAWI, F. - **Mechanism of androgen receptor action.** *Maturitas*, 63:2, (2009) 142–148.
18. NARAYANAN, R., DALTON, J. - **Androgen Receptor: A Complex Therapeutic Target for Breast Cancer.** *Cancers*, 8:12, (2016) 108.
19. GUCALP, A., TRAINA, T. A. - **The Androgen Receptor: Is It a Promising Target?** *Annals of Surgical Oncology*, 24:10, (2017) 2876–2880.

20. GUCALP, A., TOLANEY, S., ISAKOFF, S. J., INGLE, J. N., LIU, M. C., CAREY, L. A., BLACKWELL, K., RUGO, H., NABELL, L., FORERO, A., STEARNS, V., DOANE, A. S., DANSO, M., MOYNAHAN, M. E., MOMEN, L. F., GONZALEZ, J. M., AKHTAR, A., GIRI, D. D., PATIL, S., FEIGIN, K. N., HUDIS, C. A., TRAINA T. A. - **Phase II Trial of Bicalutamide in Patients with Androgen Receptor-Positive, Estrogen Receptor-Negative Metastatic Breast Cancer.** *Clinical Cancer Research*, 19:19, (2013) 5505–5512.
21. TRAINA, T. A., MILLER, K., YARDLEY, D. A., O'SHAUGHNESSY, J., CORTES, J., AWADA, A., KELLY, C. M., TRUDEAU, M. E., SCHMID, P., GIANNI, L., GARCÍA-ESTEVEZ, L., NANDA, R., ADEMUYIWA, F. O., CHAN, S., STEINBERG, J. L., BLANEY, M. E., TUDOR, I. C., UPPAL, H., PETERSON, A. C., HUDIS, C. A. - **Results from a phase 2 study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor (AR) inhibitor, in advanced AR+ triple-negative breast cancer (TNBC).** *Journal of Clinical Oncology*, 33:15, (2015) 1003.
22. ZAKARIA, F., EL-MASHAD, N., MOHAMED, D. - **Androgen receptor expression as a prognostic and predictive marker in triple-negative breast cancer patients.** *Alexandria Journal of Medicine*, 52:2, (2016) 131–140.
23. ALESKANDARANY, M. A., ABDULJABBAR, R., ASHANKYTY, I., ELMOUNA, A., JERJEES, D., ALI, S., BULUWELA, L., DIEZ-RODRIGUEZ, M., CALDAS, C., GREEN, A. R., ELLIS, I. O., RAKHA, E. A. - **Prognostic significance of androgen receptor expression in invasive breast cancer: transcriptomic and protein expression analysis.** *Breast Cancer Research and Treatment*, 159:2, (2016) 215–227.
24. QU, Q., MAO, Y., FEI, X., SHEN, K. - **The Impact of Androgen Receptor Expression on Breast Cancer Survival: A Retrospective Study and Meta-Analysis.** *PLoS ONE*, 8:12, (2013) e82650.
25. THIKE, A. A., YONG-ZHENG CHONG, L., CHEOK, P. Y., LI, H. H., WAI-CHEONG YIP, G., HUAT BAY, B., MAN-KIT TSE, G., IQBAL, J., TAN, P. H. - **Loss of androgen receptor expression predicts early recurrence in triple-negative and basal-like breast cancer.** *Modern Pathology*, 27:3, (2013) 352–360.
26. COSS, C. C., JONES, A., DALTON, J. T. - **Selective androgen receptor modulators as improved androgen therapy for advanced breast cancer.** *Steroids*, 90, (2014) 94–100.

27. AHRAM, M., MUSTAFA, E., ABU HAMMAD, S., ALHUDHUD, M., BAWADI, R., TAHTAMOUNI, L., KHATIB, F., ZIHLIF, M. - **The cellular and molecular effects of the androgen receptor agonist, CI-4AS-I, on breast cancer cells.** *Endocrine Research*, 43:3, (2018) 203–214.
28. BASILE, D., CINAUSERO, M., IACONO, D., PELIZZARI, G., BONOTTO, M., VITALE, M. G., GERRATANA, L., PUGLISI, F. - **Androgen receptor in estrogen receptor positive breast cancer: Beyond expression.** *Cancer Treatment Reviews*, 61, (2017)15–22.
29. GIOVANNELLI, P., DI DONATO, M., GALASSO, G., DI ZAZZO, E., BILANCIO, A., MIGLIACCIO, A. - **The Androgen Receptor in Breast Cancer.** *Frontiers in Endocrinology*, 9, (2018) 492.
30. CORTES, J., CROWN, J., AWADA, A., SCHMID, P., GIANNI, L., GARCIA-ESTEVEZ, L., MARTINEZ-JANEZ, N., CHAN, S., STEINBERG, J. L., BLANEY, M., TUDOR, I. C., UPPAL, H., PETERSON, A., MILLER, K., YARDLEY, D. A., HUDIS, C. A., TRAINA, T. A. - **Overall survival (OS) from the phase 2 study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor (AR) signaling inhibitor, in AR+ advanced triple-negative breast cancer (aTNBC).** *European Journal of Cancer*, 51, (2015) S265.
31. MASSARD, C., PENTTINEN, H. M., VJATERS, E., BONO, P., LIETUVIETIS, V., TAMMELA, T. L., VUORELA, A., NYKÄNEN, P., POHJANJOUSI, P., SNAPIR, A., FIZAZI, K. - **Pharmacokinetics, Antitumor Activity, and Safety of ODM-201 in Patients with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: An Open-label Phase I Study.** *European Urology*, 69:5, (2016) 834–840.
32. RATHKOPF, D. E., MORRIS, M. J., FOX, J. J., DANILA, D. C., SLOVIN, S. F., HAGER, J. H., RIX, P. J., MANEVAL, E. C., CHEN, I., GÖNEN, M., FLEISHER, M., LARSON, S. M., SAWYERS, C. L., SCHER, H. I. - **Phase I Study of ARN-509, a Novel Antiandrogen, in the Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer.** *Journal of Clinical Oncology*, 31:28, (2013) 3525–3530.
33. LODDICK, S. A., ROSS, S. J., THOMASON, A. G., ROBINSON, D. M., WALKER, G. E., DUNKLEY, T. P. J., BRAVE, S. R., BROADBENT, N., STRATTON, N. C., TRUEMAN, D., MOUCHET, E., SHAHEEN, F. S., JACOBS, V. N., CUMBERBATCH, M., WILSON, J., JONES, R. D. O., BRADBURY, R. H., RABOW, A., GAUGHAN, L., WOMACK, C., BARRY, S. T., ROBSON, C. N., CRITCHLOW, S. E., WEDGE, S. R., BROOKS, A. N. -

- AZD3514: A Small Molecule That Modulates Androgen Receptor Signaling and Function In Vitro and In Vivo.** *Molecular Cancer Therapeutics*, 12:9, (2013) 1715–1727.
34. AGARWAL, N., DI LORENZO, G., SONPAVDE, G., BELLMUNT, J. - **New agents for prostate cancer.** *Annals of Oncology*, 25:9, (2014) 1700–1709.
35. OLSON, B. M., BRADLEY, E. S., SAWICKI, T., ZHONG, W., RANHEIM, E. A., BLOOM, J. E., COLLURU, V. T., JOHNSON, L. E., REKOSKE, B. T., EICKHOFF, J. C., MCNEEL, D. G. - **Safety and Immunological Efficacy of a DNA Vaccine Encoding the Androgen Receptor Ligand-Binding Domain (AR-LBD).** *The Prostate*, 77:7, (2017) 812–821.
36. PARKER, J. S., PETERSON, A. C., TUDOR, I. C., HOFFMAN J., UPPAL H. - **A novel biomarker to predict sensitivity to enzalutamide (ENZA) in TNBC.** *Journal of Clinical Oncology*, 33:15, (2015) 1083–1083.
37. KUMAR, V., YU, J., PHAN, V., TUDOR, I. C., PETERSON, A., UPPAL, H. - **Androgen Receptor Immunohistochemistry as a Companion Diagnostic Approach to Predict Clinical Response to Enzalutamide in Triple-Negative Breast Cancer.** *JCO Precision Oncology*, 1, (2017) 1–19.
38. WATSON, P. A., ARORA, V. K., SAWYERS, C. L. - **Emerging mechanisms of resistance to androgen receptor inhibitors in prostate cancer.** *Nature Reviews Cancer*, 15:12, (2015) 701–711.
39. ANTONARAKIS, E. S., LU, C., WANG, H., LUBER, B., NAKAZAWA, M., ROESER, J. C., CHEN, Y., MOHAMMAD, T. A., CHEN, Y., FEDOR, H. L., LOTAN, T. L., ZHENG, Q., DE MARZO, A. M., ISAACS, J. T., ISAACS, W. B., NADAL, R., PALLER, C. J., DENMEADE, S. R., CARDUCCI, M. A., EISENBERGER, M. A., LUO, J. - **AR-V7 and Resistance to Enzalutamide and Abiraterone in Prostate Cancer.** *New England Journal of Medicine*, 371:11, (2014) 1028–1038.
40. SALVI, S., CASADIO, V., CONTEDEUCA, V., BURGIO, S. L., MENNA, C., BIANCHI, E., ROSSI, L., CARRETTA, E., MASINI, C., AMADORI, D., CALISTRI, D., ATTARD, G., DE GIORGI, U. - **Circulating cell-free AR and CYP17A1 copy number variations may associate with outcome of metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone.** *British Journal of Cancer*, 112:10, (2015) 1717–1724.

41. MCCANN, K. E., HURVITZ, S. A., MCANDREW, N. - **Advances in Targeted Therapies for Triple-Negative Breast Cancer.** *Drugs*, 79:11, (2019) 1217–1230.
42. LEHMANN, B. D., BAUER, J. A., SCHAFER, J. M., PENDLETON, C. S., TANG, L., JOHNSON, K. C., CHEN, X., BALKO, J. M., GÓMEZ, H., ARTEAGA, C. L., MILLS, G. B., SANDERS, M. E., PIETENPOL, J. A. - **PIK3CA mutations in androgen receptor-positive triple negative breast cancer confer sensitivity to the combination of PI3K and androgen receptor inhibitors.** *Breast Cancer Research*, 16:4, (2014) 406.
43. DUKELOW, T., KISHAN, D., KHASRAW, M., MURPHY, C. G. - **CDK4/6 inhibitors in breast cancer.** *Anti-Cancer Drugs*, 26:8, (2015) 797–806.
44. PERNAS, S., TOLANEY, S. M., WINER, E. P., GOEL, S. - **CDK4/6 inhibition in breast cancer: current practice and future directions.** *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 10, (2018) 1758835918786451
45. KORPAL, M., KORN, J. M., GAO, X., RAKIEC, D. P., RUDDY, D. A., DOSHI, S., YUAN, J., KOVATS, S. G., KIM, S., COOKE, V. G., MONAHAN, J. E., STEGMEIER, F., ROBERTS, T. M., SELLERS, W. R., ZHOU, W., ZHU, P. - **An F876L Mutation in Androgen Receptor Confers Genetic and Phenotypic Resistance to MDV3100 (Enzalutamide).** *Cancer Discovery*, 3:9, (2013) 1030–1043.
46. HU, Z. I., MCARTHUR, H. L. - **Immunotherapy in Breast Cancer: the New Frontier.** *Current Breast Cancer Reports*, 10:2, (2018) 35–40.
47. ARASANZ, H., GATO-CAÑAS, M., ZUAZO, M., IBAÑEZ-VEA, M., BRECKPOT, K., KOCHAN, G., ESCORS, D. - **PDI signal transduction pathways in T cells.** *Oncotarget*, 8:31, (2017) 51936–51945.
48. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION - **PubChem Database.** [Acedido em 12 de agosto de 2019]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>