



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Ana Sofia Correia da Rocha

Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Susana Rocha e do Dr. Belmiro Sousa e Monografia intitulada “Alvos Terapêuticos e Terapias do Cancro da Mama” sob a orientação do Professor Doutor Alcino Leitão, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2023



# UNIVERSIDADE D COIMBRA

Ana Sofia Correia da Rocha

Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Susana Rocha e do Dr. Belmiro Sousa e Monografia intitulada “Alvos Terapêuticos e Terapias do Cancro da Mama” sob a orientação do Professor Doutor Alcino Leitão, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2023

Eu, Ana Sofia Correia da Rocha, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018291792, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Alvos Terapêuticos e Terapias do Cancro da Mama” apresentado 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, 11 de julho de 2023.

Ana Sofia Correia da Rocha

---

(Ana Sofia Correia da Rocha)

“Capas traçadas ao vento

Amigos e um momento

Que nunca esquecerei

Promessas que levo de um tempo,

No adeus um sentimento,

Que sempre guardarei”

## **Agradecimentos**

À minha mãe, por todo o amor incondicional, por dar os melhores conselhos, ensinar-me a nunca desistir e mostrar que sou capaz se acreditar em mim.

Ao meu pai, pela ajuda em tudo o que eu preciso e acreditar que posso alcançar todos os meus objetivos.

À minha avó materna, que faleceu com cancro da mama, foi o meu maior incentivo para a escolha do tema da monografia.

Ao Cláudio, pelos abraços, pelo carinho, por fazer-me rir e por todo o apoio durante a fase final do curso, neste último ano tornou-se uma pessoa importante para mim.

Às minhas afilhadas, Carolina e Cristiana, por fazerem de mim madrinha e confiarem em mim para crescerem em Coimbra.

Às minhas madrinhas, Sara e Rita, por guiarem-me durante todo o meu percurso académico.

Às amigas de Coimbra, Inês, Luana, Victoria, Matilde, Mariana e Maria por todos os momentos memoráveis e inesquecíveis e por toda a entreatajuda que houve entre nós durante o curso.

Às amigas de Penafiel, Cavadas, Loira, Duda e Catarina por ouvirem todos os meus desabafos sobre todas as aventuras, todas as dificuldades e todas conquistas de estudar em Coimbra e estarem sempre lá.

À Vera e à Estela, pela amizade desde criança e por todas as memórias juntas.

Ao André, amigo de todas as horas que tem sempre um ombro amigo para mim.

Ao orientador, Professor Doutor Alcino Leitão que me deu total liberdade na escolha do tema da monografia e deixou-me trabalhar livremente nele, obrigada pela disponibilidade, atenção e ajuda.

A toda a equipa da Farmácia Sousa Rocha e a toda a equipa do Centro Hospitalar Tâmega e Sousa, por todo o carinho e pela oportunidade de aprendizagem que proporcionaram desde o primeiro dia de estágio.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pelos cinco anos incríveis.

A Coimbra, Cidade dos Estudantes.

**Obrigada!**

# Índice

## Parte I – Relatório de Estágio: Farmácia Sousa Rocha

<b>Lista de Abreviaturas</b> .....	9
<b>1. Introdução</b> .....	10
<b>2. Farmácia Sousa Rocha</b> .....	10
<b>3. Análise SWOT</b> .....	11
<b>3.1. Pontos Fortes</b> .....	12
3.1.1. Equipa técnica da Farmácia .....	12
3.1.2. Distribuição de tarefas .....	12
3.1.3. Recolha de medicamentos ValorMed.....	13
3.1.4. Aplicação de conhecimentos adquiridos.....	13
3.1.5. Prestação de serviços farmacêuticos.....	13
3.1.6. Relação Farmacêutico-Utente .....	14
3.1.7. Reuniões <i>kaizen</i> .....	14
<b>3.2. Pontos Fracos</b> .....	14
3.2.1. Desconhecimento nomes comerciais.....	14
3.2.2. Receitas manuais .....	14
<b>3.3. Oportunidades</b> .....	15
3.3.1. Formações .....	15
3.3.2. <i>Cross-selling</i> .....	16
3.3.3. Aprendizagem contínua.....	16
<b>3.4. Ameaças</b> .....	16
3.4.1. Rutura de <i>stock</i> .....	16
3.4.2. Falta de consciencialização da população para MSRM .....	17
3.4.3. Venda de MNSRM fora das farmácias e automedicação .....	17
<b>4. Casos Práticos</b> .....	17
<b>5. Considerações Finais</b> .....	20
<b>6. Bibliografia</b> .....	21

## Parte 2 – Relatório de Estágio: Centro Hospitalar Tâmega e Sousa

<b>Lista de Abreviaturas</b> .....	24
<b>1. Introdução</b> .....	25
<b>2. Farmácia Hospitalar CHTS</b> .....	25
<b>3. Funções Desempenhadas</b> .....	26
<b>4. Análise SWOT</b> .....	26
<b>4.1. Pontos Fortes</b> .....	26
4.1.1. Integração dos estagiários.....	26
4.1.2. Contato com médicos e enfermeiros .....	27
4.1.3. Infonet.....	27
4.1.4. Unidade curricular Farmácia Hospitalar .....	27
4.1.5. Sistemas automáticos de distribuição de medicamentos (Pyxis®) .....	27
4.1.6. Distribuição de estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados.....	28
<b>4.2. Pontos Fracos</b> .....	28
4.2.1. Falência do sistema informático.....	28
4.2.2. Distanciamento Farmacêutico-Doente.....	28

<b>4.3. Oportunidades</b> .....	28
4.3.1. Formação.....	28
4.3.2. Ida à HSG .....	29
<b>4.4. Ameaças</b> .....	29
4.4.1. Dificil acesso ao setor .....	29
4.4.2. Desvalorização do papel do farmacêutico hospitalar .....	29
<b>5. Considerações finais</b> .....	30
<b>6. Bibliografia</b> .....	31
<b>7. Anexos</b> .....	32

### **Parte 3 – Monografia intitulada "Alvos Terapêuticos e Terapias do Cancro da Mama**

<b>Resumo</b> .....	35
<b>Abstract</b> .....	36
<b>Lista de Abreviaturas</b> .....	37
<b>1. Introdução</b> .....	38
<b>2. Cancro da mama</b> .....	38
<b>3. Anatomia da mama</b> .....	40
<b>4. Fatores de risco</b> .....	40
<b>5. Diagnóstico do cancro da mama</b> .....	41
<b>6. Alvos terapêuticos</b> .....	42
<b>6.1. Genes BRCA1 e BRCA2</b> .....	43
<b>6.2. Gene Myc</b> .....	43
<b>6.3. Recetores esteróides</b> .....	44
6.3.1. Recetor de estrogénio .....	44
6.3.2. Recetor de progesterona .....	45
6.3.3. Recetor androgénio .....	46
6.3.4. Recetor de Glicocorticoides.....	47
6.3.5. Recetor de mineralocorticoides .....	47
6.3.6. Recetor da vitamina D .....	47
<b>6.4. Recetores tirosina quinase</b> .....	48
6.4.1. Recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano .....	48
6.4.2. Recetor do fator de crescimento epidérmico .....	48
<b>6.5. Linfócitos infiltrantes de tumor</b> .....	48
<b>6.6. Fator de crescimento semelhante à insulina-I</b> .....	49
<b>7. Estratégias de tratamento</b> .....	49
<b>7.1. Terapia local</b> .....	50
7.1.1. Mastectomia.....	50
7.1.2. Radioterapia.....	50
<b>7.2. Terapia sistémica</b> .....	51
7.2.1. Terapia endócrina.....	51
7.2.2. Moduladores seletivos de recetores de estrogénio .....	52
7.2.3. Inibidores da Aromatase.....	53
7.2.4. Agonistas dos recetores de estrogénio e progesterona .....	54
7.2.5. Terapia hormonal bioidéntica.....	54
7.2.6. Combinação de agentes endócrinos .....	54

7.2.7. Moduladores seletivos do recetor de androgénio.....	54
7.2.8. Fármacos estabilizadores ósseos .....	55
7.2.9. Quimioprevenção.....	55
7.2.10. Quimioterapia.....	56
7.2.11. Nanopartículas.....	57
7.2.12. Resposta imune.....	58
7.2.13. Anticorpos monoclonais.....	58
7.2.14. Inibidores da tirosina quinase.....	59
7.2.15. Inibidores de poli(adenosina difosfato-ribose) polimerase .....	60
7.2.16. Inibidores de CDK4/6.....	60
7.2.17. Inibidores PI3K .....	62
7.2.18. Inibidores Akt .....	63
7.2.19. Inibidores mTOR .....	63
<b>8. Conclusão .....</b>	<b>65</b>
<b>9. Bibliografia .....</b>	<b>66</b>

# PARTE I

## RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA Farmácia Sousa Rocha



Orientadora: Dra. Susana Rocha

## Lista de Abreviaturas

ANF	Associação Nacional das Farmácias
DCI	Denominação Comum Internacional
EC	Estágio curricular
FC	Farmácia comunitária
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamento não sujeito a receita médica
MSRM	Medicamento sujeito a receita medica
PIC	Preço inscrito na cartonagem
PVP	Preço de venda ao publico
SWOT	<i>Strenghs, Weaknesses, Opportunities, Threts</i>

## **I. Introdução**

Os farmacêuticos são profissionais de saúde especialistas do medicamento, capaz de integrar qualquer parte da cadeia de produção do medicamento, garantindo sempre a melhor qualidade e aconselhamento. Ao longo dos anos o papel do farmacêutico tem verificado uma evolução e uma valorização da profissão, em muitos casos o farmacêutico é o primeiro contacto da população com um profissional de saúde quando precisa de ajuda.

Com a inovação, o surgimento de novas formas farmacêuticas das mais variadas gamas de produtos de saúde com diferentes composições, posologias e indicações terapêuticas, o farmacêutico comunitário é conduzido a acompanhar a atualidade de mercado de forma a proporcionar um atendimento o mais completo e esclarecido possível.

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), culmina no estágio curricular (EC) fundamental para o percurso académico.

Para muitos estudantes o estágio é o primeiro contacto com o mercado de trabalho é imprescindível para o farmacêutico conhecer o ambiente da farmácia comunitária (FC) para pôr em prática os conhecimentos adquiridos durante os 5 anos de curso.

O meu estágio curricular realizou-se na Farmácia Sousa Rocha em Rio de Moinhos, entre os dias 9 de janeiro e 21 de abril, com a orientação da Dra. Susana Rocha.

O presente relatório está redigido segundo as Normas Orientadas da Unidade Curricular “Estágio” 2022/2023, de acordo com o sistema *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats* (SWOT), abordando de forma crítica e representativa o percurso realizado durante o período de EC.

## **2. Farmácia Sousa Rocha**

A Farmácia Sousa Rocha localiza-se no Largo Coração de Maria n.º 37, 4575-470, Rio de Moinhos, sob a Direção Técnica da Dra. M. Fernanda Sousa Rocha. A equipa técnica é constituída por cinco farmacêuticos e três técnicos de farmácia.

A farmácia Sousa Rocha dispõe de espaços devidamente selecionados e assinalados. Assim no espaço do atendimento existe um balcão com três locais de dispensa ao público e exposição de produtos de saúde divididos pelas diferentes secções: dermocosmética, saúde capilar, saúde oral, espaço animal, suplementos alimentares, perfumaria, proteção solar, produtos de puericultura. Os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) não se encontram ao alcance do utente, sendo armazenados em vasos, prateleiras e gavetas na parte de trás dos postos de

atendimento. A farmácia apresenta também um gabinete privado para a realização de serviços farmacêuticos, laboratório, área de organização e arrumação de encomendas, escritórios da Direção Técnica e instalações sanitárias.

Os serviços farmacêuticos que a Farmácia Sousa Rocha oferece aos seus utentes são; a medição de tensão arterial, peso, altura, administração de injetáveis e vacinas, realização de testes antigénio à COVID-19, análise à urina, ácido úrico, hemoglobina, perfil lipídico e glicémia, dispensa de medicamentos hospitalares. Destacam-se as consultas de nutrição realizadas todas as semanas.

O sistema informático utilizado na Farmácia é o Sifarma2000® é uma versão mais atual, uma ferramenta que permite a gestão e auxílio no atendimento nas farmácias comunitárias, desenvolvido pela Associação Nacional das Farmácias (ANF), cuja manutenção é assegurada pela Glintt.

O público-alvo da Farmácia Sousa Rocha é constituído por clientes fiéis e assíduos, de todas as faixas etárias.

Durante o meu EC na farmácia Sousa Rocha tive a oportunidade de realizar as mais diversas tarefas como receção de encomendas e armazenamento dos medicamentos e outros produtos de saúde, verificação de stocks e prazos de validade, medição da pressão arterial dos utentes. Atendimento e dispensa de MSRM em diferentes formatos (receita eletrónica e receita manual), assim como aconselhamento de produtos de dermocosmética.

### **3. Análise SWOT**

A análise SWOT é uma ferramenta utilizada com o objetivo de realizar uma análise crítica, um planeamento estratégico e uma gestão com base nas vertentes interna e externa, com a identificação de quatro vertentes: pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças.

Internamente, os pontos fortes a preservar e os pontos fracos a eliminar.

Externamente, as oportunidades e eventuais ameaças, parâmetros que estão fora do controlo da empresa, mas não podem ser ignorados.

**Tabela I – Análise SWOT do Estágio em Farmácia Comunitária**

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Distribuição de tarefas</li> <li>• Equipa técnica da Farmácia</li> <li>• Recolha de medicamentos ValorMed</li> <li>• Aplicação de conhecimentos adquiridos</li> <li>• Prestação de serviços farmacêuticos</li> <li>• Reuniões <i>kaizen</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desconhecimento nomes comerciais</li> <li>• Receitas manuais</li> </ul>
Oportunidade	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Formações</li> <li>• <i>Cross-selling</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rutura de <i>stock</i></li> <li>• Falta de consciencialização da população para MSRM</li> <li>• Venda de MNSRM fora das farmácias e automedicação</li> </ul>

### 3.1. Pontos Fortes

#### 3.1.1. Equipa técnica da Farmácia

A equipa técnica da Farmácia Sousa Rocha, acolheu-me desde o primeiro dia, o espírito de entreatuda e cooperação entre a equipa contribui para o sucesso da farmácia comunitária.

Demonstraram sempre disponibilidade constante para o esclarecimento de dúvidas e questões ao longo de todo o meu percurso, ajudando-me sobre as formas corretas de proceder nas diferentes situações no dia-a-dia da farmácia comunitária, permitindo melhorar conhecimentos e evitar erros.

#### 3.1.2. Distribuição de tarefas

Na farmácia Sousa Rocha há um plano de distribuição de tarefas atribuído aos colaboradores para execução de um determinado número de trabalhos e pelos quais são responsabilizados.

O estágio curricular iniciou-se no dia 9 de janeiro com a Dra. Susana Sousa Rocha. Principiei com uma visita às instalações e apresentação de toda a equipa técnica, com a qual iria trabalhar.

A seguir foi-me entregue o plano de ação a pôr em prática durante o tempo de estágio.

Numa fase inicial, comecei por realizar todas as tarefas de *BackOffice*: procedimento à receção e entrada de uma encomenda, o que me proporcionou um contacto com todos os produtos e medicamentos que chegavam à farmácia. Enalteço a oportunidade e a relevância, que me foi facultada, de poder identificar as diferentes formas farmacêuticas existentes assim como a identificação das diversas substâncias ativas e respetivos nomes comerciais; verificação

do preço inscrito na cartonagem (PIC) assim como o cálculo do (PVP); conferência de validade e de *stocks* seguido da arrumação nos locais indicados para posterior dispensa aos utentes.

Esta prática diária permitiu-me adquirir a experiência e a segurança necessária no atendimento ao balcão onde encontrei ainda mais competências e conhecimentos.

Após a passagem pelo balcão – atendimento ao público, apercebi-me realmente do interesse de começar no *BackOffice* na fase inicial do meu estágio. Assisti aos atendimentos dos colaboradores, passando a realizar atendimentos acompanhada, de forma a melhor entender o funcionamento do Sifarma® e aspetos importantes para realizar um bom atendimento, após estar segura pude realizar atendimentos autonomamente contanto com o apoio de toda a equipa para eventuais dúvidas que surgissem.

### **3.1.3. Recolha de medicamentos ValorMed**

Os utentes deslocam-se à farmácia e deixam medicamentos que já não utilizam ou que ultrapassaram o prazo de validade, estes medicamentos vão para o ValorMed uma sociedade sem fins lucrativos. Quando o contentor está cheio faz-se o pedido de escolha, o distribuidor irá posteriormente encaminhar para a reciclagem ou para a incineração. Ao longo do EC tive oportunidade de receber os medicamentos para o ValorMed e efetuar o pedido de recolha.

### **3.1.4. Aplicação de conhecimentos adquiridos**

Durante 5 anos o curso do MICEF permite adquirir diversos conhecimentos, o EC, permite-nos aplicar as bases adquiridas nas diferentes Unidades Curriculares.

As noções de farmacologia, indicações terapêuticas, interações medicamentosas, efeitos adversos e interpretação de parâmetros bioquímicos são importantes no aconselhamento na FC e na dispensa de medicamentos.

### **3.1.5. Prestação de serviços farmacêuticos**

A farmácia Sousa Rocha dispõe de vários serviços farmacêuticos conforme as necessidades dos utentes, tais como, consultas de nutrição, a medição de tensão arterial, peso, altura, administração de injetáveis e vacinas, realização de testes antigénio à COVID-19, análise à urina, ácido úrico, hemoglobina, perfil lipídico e glicémia, no final os valores são registados e fornecido ao utente.

Todos os serviços farmacêuticos prestados na farmácia permitem uma aproximação utente-farmacêutico.

### **3.1.6. Relação Farmacêutico-Utente**

O papel do farmacêutico comunitário não é só a cedência de MSRM, muitas vezes o farmacêutico é o primeiro profissional de saúde que a população recorre à procura de respostas às suas questões.

Durante o período de estágio observei a estima que os utentes têm pela equipa da farmácia, um elemento muito importante é a simpatia e a disponibilidade que todos os colaboradores têm para todos os utentes.

### **3.1.7. Reuniões *kaizen***

A palavra *Kaizen* significa melhoria continua, pressupõe o esforço pela melhoria constante.

Este método inclui sugestões de mudanças ou melhorias para alcançar novas metas sendo uma mais-valia para o bom funcionamento da farmácia, permitindo uma melhor gestão de tarefas. Através de reuniões regulares elabora-se um plano de gestão particular e personalizado consoante as necessidades da farmácia, mas nem todas as farmácias utilizam este método.

## **3.2 Pontos Fracos**

### **3.2.1. Desconhecimento nomes comerciais**

A formação relativamente aos medicamentos disponíveis no mercado é fundamentalmente pelo princípio ativo, no mercado farmacêutico existem diversos nomes comerciais para a mesma substância ativa.

A grande maioria das pessoas que recorrem à farmácia estão familiarizadas com o nome comercial do medicamento e referem-se a este pela marca, nomes que muitas vezes são desconhecidos por parte dos estagiários, visto que a formação é quase exclusivamente incidente na sua Denominação Comum Internacional (DCI).

### **3.2.2. Receitas manuais**

As receitas manuais são ainda uma realidade bastante presente no dia-a-dia, estas precisam cumprir alguns requisitos para serem válidas. Os prescritores devem assinalar o motivo para a utilização das mesmas, no canto superior direito. O modelo da receita médica manual é exclusivo da Imprensa Nacional – Casa da Moeda, assim como as vinhetas sendo o uso obrigatório.

As receitas não podem ter caligrafias diferentes, devem ter o número de embalagens prescritas em cardinal e por extenso. O prescriptor deve incluir a identificação do utente, ou seja, o nome e o número do SNS, deve conter a identificação do local, vinheta identificativa do prescriptor, data da prescrição e assinatura do prescriptor.

Muitas vezes a dispensa não se concretiza devido à falta de requisitos que são relevantes e tornam mesmo as receitas inválidas.

### **3.3. Oportunidades**

#### **3.3.1. Formações**

Durante o período de estágio tive a oportunidade de assistir a várias formações *online*. A Dra. Susana Sousa Rocha fazia a inscrição através do *email*, depois no dia da formação recebia um *email* com as credenciais para assistir à formação.

Todas as oportunidades de formação são essenciais para melhor conhecimento dos produtos que existem no mercado assim com as suas indicações e recomendações, de modo a obter um melhor aconselhamento e um atendimento mais completo possível.

Assisti a 4 formações dos produtos do Laboratório Aboca® que desenvolvem produtos 100% naturais e biodegradáveis.

A primeira formação foi sobre o Neobianacid® desempenha uma ação protetora da mucosa gastroesofágica ao formar uma película com efeito barreira na mucosa é indicado para tratar problemas relacionados com a acidez, ardor, refluxo gastroesofágico e gastrite.

Na segunda formação apresentaram-nos o Colilen IBS® produto para o tratamento da síndrome do intestino irritável que é caracterizado por dor, inchaço, distensão abdominal podendo ou não estar associado a alterações no aspeto das fezes. Recomenda-se prolongar o tratamento de 2 a 6 semanas e repetir o tratamento quando voltarem a surgir os primeiros sintomas.

Na terceira formação, para o tratamento da obstipação, enunciaram o Sollievo Fisiolax®, o tratamento é obtido devido ao conjunto das substâncias presentes que aumentam a motilidade intestinal, aumentam a hidratação das fezes e aumentam da proteção da parede intestinal.

Os produtos da dieta foram expostos na última formação do Laboratório Aboca® o Adiprox Advanced® útil para o metabolismo das gorduras, ou seja, contribui para a sua degradação, as sementes de uva auxiliam a circulação venosa e o extrato de cardo mariano é utilizado para a funcionalidade do fígado; o Libramed® atua a nível intestinal formando um gel altamente viscoso que favorece o controlo do pico glicémico pós-prandial, reduz a absorção

das gorduras e a sensação de fome. Em associação com uma dieta equilibrada, uma ingestão adequada de líquidos e uma atividade regular é indicado para o controlo do peso; o Lynfase<sup>®</sup> é um complexo molecular à base de extratos de trigo sarraceno e Gilbardeira para o bem-estar linfático e venoso e de dente-de-leão, vara-de-ouro e chá de java para a drenagem dos líquidos corporais.

Outra formação foi sobre a cessação tabágica, os produtos NiQuitin<sup>®</sup> podem ajudar a reforçar a força de vontade e a aliviar os desejos pois proporcionam uma libertação estável e segura de nicotina no corpo.

Também assisti a uma formação da Patta desparasitantes internos e externos para cães e gatos, assim como os principais tóxicos para estes animais domésticos.

### **3.3.2. Cross-selling**

Esta técnica consiste em associar outros produtos ao primeiro atendimento solicitado por parte do cliente, oferecendo uma solução para o problema em questão, através da oferta de MNSRM, ou outro produto de saúde sempre com vista a melhorar o bem-estar e a saúde do doente.

A rentabilidade da farmácia é o ponto principal da técnica *Cross-selling*, tendo em conta o surgimento de grandes superfícies e preços cada vez mais competitivos é preciso desenvolver técnicas para aumentar essa rentabilidade.

### **3.3.3. Aprendizagem contínua**

O EC é a parte essencial do plano de estudos de MICF é durante este período que conseguimos aplicar todo o conhecimento adquirido das Unidades Curriculares, temos a oportunidade de combater algumas lacunas a nível de aprendizagem e desenvolver capacidades de comunicação e fortalecer a confiança.

Total consciencialização do papel do farmacêutico pois é muitas vezes o primeiro profissional de saúde a quem a população recorre.

## **3.4. Ameaças**

### **3.4.1. Rutura de stock**

Uma realidade também muito comum na FC é a rutura de *stocks* muitos medicamentos solicitados pelos utentes, encontravam-se esgotados. Ao contactar com os fornecedores percebíamos que os medicamentos em questão não estavam disponíveis nos armazéns,

impossibilitando a dispensa, solicitava que os mesmos recorressem ao seu médico para uma alternativa, ou seja, uma nova prescrição, isto leva ao descontentamento dos utentes.

### **3.4.2. Falta de consciencialização da população para MSRM**

Muitas pessoas deslocam-se à farmácia e pedem a dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica, muitas dessas vezes medicamentos fortemente controlados, e sem a prescrição médica. Quando a venda era negada, os utentes revelavam incompreensão, alegando já terem tomado anteriormente.

Após a explicação da importância do uso consciente do medicamento e apresentando alternativas às necessidades, os utentes demonstravam muito descontentamento às vezes duvidando da palavra do farmacêutico.

### **3.4.3. Venda de MNSRM fora das farmácias e automedicação**

Nos dias de hoje existem MNSRM à venda em parafarmácias e em grandes superfícies comerciais o que facilita o acesso a estes medicamentos por parte da população e promove a automedicação que pode originar problemas de saúde, o utente acaba por decidir pelo que lhe é mais conveniente e não pela recomendação do profissional de saúde.

Isto pode provocar situações de saúde complicadas como intoxicações, hipersensibilidade.

## **4. Casos Práticos**

### **Caso Prático I**

Uma utente dirige-se à farmácia Sousa Rocha com queixas de congestão nasal, tosse e dores de garganta. Questionei há quanto tempo apareceram os sintomas e se a utente estava a tomar alguma medicação para aquela situação ao qual me respondeu que os sintomas apareceram há cerca de 3 dias e estava a fazer o ibuprofeno. Questionei também se a utente possuía alguma patologia, se era asmática ou diabética, obtendo uma resposta negativa.

Ao averiguar o tipo de tosse a utente disse que era uma tosse com expetoração, optei então por aconselhar o Grintuss<sup>®</sup>, um dispositivo médico de origem natural tendo na sua composição mel e tanchagem e vai ajudar com a expetoração e acalmar a tosse.

Para a dor de garganta as pastilhas Golamir<sup>®</sup>, estas pastilhas são de dissolver na boca e podem ser tomadas 3 a 4 vezes por dia.

Para a congestão do nariz alertei para a importância da higiene nasal como a lavagem com água do mar. Aconselhei um descongestionante nasal Fitonasal®.

## **Caso Prático 2**

Uma mãe solicita na Farmácia Sousa Rocha uma pílula do dia seguinte. Após ser questionada para quem seria responde que é para a namorada do filho, perguntei então se a relação tinha sido desprotegida e há quanto tempo tinha ocorrido, percebi que a relação tinha ocorrido há menos de 24 horas e não tinham utilizado qualquer método contraceptivo. Cedi a pilula Postinor® que contem na sua composição 1550 µg de levonorgestrel e pode ser tomada até 72 horas após a relação.

Questionei se a namorada do filho toma regularmente a pilula ao qual me respondeu que não, adverti para o facto de a pilula do dia seguinte não deve ser sempre a opção correta a tomar. Deviam sim utilizar outros métodos anticoncepcionais como a pilula contraceptiva oral ou a contraceção de barreira para não ocorrer uma gravidez indesejada.

Alertei a utente que após a toma, a filha do namorado, caso experienciasse vômitos ou diarreia 3 horas após tomar a pilula do dia seguinte deveria repetir a toma.

## **Caso Prático 3**

Uma mulher, na casa dos 30 anos, queixa-se de secreção vulvar. Perguntei à utente se notava algum corrimento branco a amarelo anormal, para despistar um possível candidíase, ao qual me respondeu que não. Questionei também se sentia ardor a urinar ou prurido, ao qual responder que não.

Afirma que lhe recomendaram um lubrificante íntimo de aplicação interna, no entanto, não tinha resolvido o problema uma vez que a sensação era externa.

Tratava-se então de uma situação de desidratação, questionei se utilizava um gel de lavagem diária íntimo, visto que o gel corporal não respeita o pH da zona íntima podendo causar desequilíbrios a nível da flora, ao qual me respondeu que não, aconselhei o gel germisidín, linha de limpeza íntima e um creme hidratante vulvar para uso externo.

## **Caso Prático 4**

Uma mãe acompanhada por uma jovem de 15 anos dirige-se à farmácia Sousa Rocha e solicita um creme para a acne, a pele da jovem apresentava pontos negros e borbulhas.

Questionei se tinha algum tipo de cuidado diário com a pele, ao qual a mesma me respondeu que não, adverti que é muito importante adotar uma rotina diária de limpeza, para

eliminar o excesso de oleosidade e sujidade presentes na pele. Após a limpeza devemos sempre ter um cuidado de regulação da secreção sebácea e hidratação.

Posto isto aconselhei a gama da ISDIN Acniben<sup>®</sup>, para a limpeza da pele Acniben Purifying Cleanser<sup>®</sup>, remove o excesso de oleosidade e purifica suavemente a pele; o creme para hidratação e regulação da secreção sebácea da pele Acniben Shine and Pimples Control<sup>®</sup>; também o Acniben On The Spot<sup>®</sup> que é um corretor de espinhas faciais localizadas, ou seja, para aplicar apenas no local antes de deitar e por fim uma máscara facial purificante que deve ser utilizada 2 vezes por semana.

Referi a importância de uma alimentação equilibrada, do consumo de água, da utilização de proteção solar e da importância de não manipular as lesões, para manter uma pele saudável.

### **Caso Prático 5**

Um utente dirigiu-se à farmácia com uma ligeira ferida e pediu pensos e algum creme para desinfetar e ajudar na cicatrização. A ferida era recente aconselhei o Germix *spray*, um desinfetante contendo clorhexidina. O Germix<sup>®</sup> não apresenta coloração, ou seja, uma das vantagens é a possibilidade de observar o processo de cicatrização, ao contrário de outros desinfetantes como Betadine<sup>®</sup>, que apresentam coloração dificultando a observação da evolução da cicatrização. Outra vantagem da fórmula farmacêutica ser em *spray* é permitir uma fácil aplicação evitando ter de pressionar em cima de lesões sensíveis.

## 5. Considerações Finais

Ao fim de três meses e meio de Estágio Curricular presenciei o papel fundamental do farmacêutico comunitário, como agente de saúde pública e a influência que tem na população em geral.

Apercebi que o farmacêutico é a primeira opção dos utentes quando necessitam de esclarecer as suas dúvidas, recorrendo apenas depois ao médico caso seja necessário.

Considero que foi uma experiência desafiante e muito enriquecedora do meu percurso de MICF, permitiu consolidar conhecimentos, desenvolver novas competências e a conhecer a realidade do funcionamento de uma farmácia.

Apesar de ter começado o estágio com receio e medo, ganhei confiança com a ajuda da equipa técnica.

O farmacêutico tem de possuir capacidade de gestão e organização, ter um espírito crítico e saber trabalhar em equipa, todos estes valores reconheci durante o período de estágio, não esquecendo a importância da empatia e simpatia.

Agradeço a todos os membros da Farmácia Sousa Rocha, principalmente a Dra. Susana Rocha por me transmitirem os seus ensinamentos e contribuírem para o meu crescimento enquanto pessoa e profissional de saúde.

## 6. Bibliografia

- Aboca - **Adiprox Advanced Cápsulas**. [Consultado a 15 de abril 2023] Disponível em: <https://www.aboca.com/pt-pt/produto/adiprox-advanced-capsulas-3/>
- Aboca - **Colilen IBS**. [Consultado a 15 de abril 2023] Disponível em: <https://www.aboca.com/pt-pt/produto/colilen-ibs-9/>
- Aboca - **Fitonasal spray concentrado**. [Consultado a 21 de março 2023] Disponível em: <https://www.aboca.com/pt-pt/produto/fitonasal-spray-concentrado/>
- Aboca - **Fitostill plus**. [Consultado a 15 de abril 2023] Disponível em: <https://www.aboca.com/pt-pt/produto/fitostill-plus-6/>
- Aboca - **Golamir 2Act comprimidos**. [Consultado a 21 de março 2023] Disponível em: <https://www.aboca.com/pt-pt/produto/golamir-2act-comprimidos-2/>
- Aboca - **Grintuss xarope adulto**. [Consultado a 21 de março 2023] Disponível em: <https://www.grintuss.pt/grintuss/grintuss-adult-xarope/>
- Aboca - **Libramed comprimidos**. [Consultado a 15 de abril 2023] Disponível em: <https://www.aboca.com/pt-pt/produto/libramed-comprimidos/>
- Aboca - **Lynfase concentrado líquido**. [Consultado a 15 de abril 2023] Disponível em: <https://www.aboca.com/pt-pt/produto/lynfase-concentrado-fluido/>
- Aboca - **NeoBianacid 45 comprimidos**. [Consultado a 15 de abril 2023] Disponível em: <https://www.aboca.com/pt-pt/produto/neo-bianacid-acidez-e-refluxo/>
- Aboca - **Sollievo fisiolax 45 comprimidos**. [Consultado a 15 de abril 2023] Disponível em: <https://www.aboca.com/pt-pt/produto/sollievo-fisiolax-45-comprimidos/>
- Isdin - **Acniben Mattifying Cleanser**. [Consultado a 21 de março 2023] Disponível em: <https://www.isdin.com/en/product/acniben/mattifying-cleanser-eng>
- Isdin - **Acniben ON THE SPOT**. [Consultado a 21 de março 2023] Disponível em: <https://www.isdin.com/en/product/acniben/on-the-spot-eng>
- Isdin - **Germisdin calm higiene íntima**. [Consultado a 21 de março 2023] Disponível em: <https://www.isdin.com/pt-PT/produto/germisdin/calm-higiene-intima>
- NiQuitin - **NiQuitin menta comprimidos para chupar**. [Consultado a 15 de abril 2023] Disponível em: <https://www.niquitin.pt/product/niquitin-menta-comprimidos-para-chupar/>

RCM - **Postinor**. [Consultado a 21 de março 2023] Disponível em: [https://gedeonrichter.pt/wp-content/uploads/2017/07/Postinor-1500-mcg-tbl\\_PIL\\_pt\\_agosto2016.pdf](https://gedeonrichter.pt/wp-content/uploads/2017/07/Postinor-1500-mcg-tbl_PIL_pt_agosto2016.pdf)

ValorMed - **Quem somos**. [Consultado a 15 de abril 2023] Disponível em: <https://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>

# PARTE 2

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

CENTRO HOSPITALAR DO TÂMEGA E SOUSA



Orientador: Dr. Belmiro Sousa

**Lista de Abreviaturas**

CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHTS	Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa
EC	Estágio curricular
HPA	Hospital Padre Américo
HSG	Hospital São Gonçalo
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
SF	Serviços farmacêuticos
SGICM	Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threts</i>
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos

## 1. Introdução

O estágio curricular (EC) do curso do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) é realizado no segundo semestre do 5º ano, eu tive a oportunidade de realizar dois estágios, um em farmácia comunitária e outro em farmácia hospitalar.

Todos os hospitais possuem uma farmácia que por sua vez têm os seus farmacêuticos, os farmacêuticos hospitalares que são integrantes de uma vasta equipa multidisciplinar de saúde. Estão envolvidos na aquisição, preparação e distribuição pelos diferentes serviços que existem no hospital, garantindo a correta informação clínica e científica.

O meu EC em farmácia hospitalar realizou-se no Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa (CHTS, EPE) entre os dias 2 de maio a 23 de junho, com a orientação da Dr. Belmiro Sousa.

O presente relatório está redigido segundo as Normas Orientadas da Unidade Curricular “Estágio” 2022/2023, de acordo com o sistema *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats* (SWOT), abordando de forma crítica e representativa o percurso realizado durante o período de EC.

## 2. Farmácia Hospitalar CHTS

O Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa foi criado a 28 de setembro de 2007 e é constituído por duas Unidades Hospitalares: Hospital Padre Américo (HPA), em Penafiel, e Hospital São Gonçalo (HSG), em Amarante. O meu EC decorreu nas duas Unidades Hospitalares, mas maioritariamente no HPA.

O objetivo principal do CHTS é a prestação de cuidados de saúde à população da sua área de influência. Os serviços farmacêuticos (SF) integram-se nos serviços de apoio clínico e são o suporte de toda atividade clínica do CHTS, EPE. A diretora dos SF é a Dra. Rita Araújo. Têm de existir responsabilidade na gestão do circuito do medicamento pois a missão dos SF é o uso racional do medicamento para os doentes terem a máxima segurança e total eficácia na utilização dos mesmos.



Figura 1: Área de influência do CHTS

O CHTS desenvolve funções de assistência e de ensino estimulando a investigação e o desenvolvimento científico em benefício dos profissionais, em cooperação com as instituições de ensino e outras instituições de saúde.

O centro hospitalar presta cuidados a doze municípios de quatro distritos.

### 3. Funções Desempenhadas

No presente estágio tive a oportunidade de presenciar e realizar de diferentes tarefas nos SF, descritas resumidamente no cronograma (Anexo I).

### 4. Análise SWOT

A análise SWOT é uma ferramenta de gestão útil no planeamento de um determinado projeto, com o objetivo de realizar uma análise crítica para implementação de melhorias com a identificação de quatro vertentes: pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças.

**Tabela I** – Análise SWOT do Estágio em Farmácia Hospitalar

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Integração dos estagiários</li> <li>• Contacto com médicos e enfermeiros</li> <li>• Infonet</li> <li>• Unidade curricular de Farmácia hospitalar</li> <li>• Sistemas automáticos de distribuição de medicamentos (Pyxis®)</li> <li>• Distribuição de estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Falência do sistema informático</li> <li>• Distanciamento Farmacêutico-Doente</li> </ul>
Oportunidade	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Formação</li> <li>• Ida ao HSG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Difícil acesso ao setor</li> <li>• Desvalorização do papel do farmacêutico hospitalar</li> </ul>

#### 4.1. Pontos Fortes

##### 4.1.1. Integração dos estagiários

No primeiro dia de estágio fui recebida pela Dra. Sónia que fez a visita a toda a farmácia, fui bem acolhida por toda a equipa de farmacêuticos.

Durante os dois meses de estágio tive a oportunidade de, consoante a calendarização fornecida no primeiro dia, estar com um farmacêutico diferente que iria mostrar-me as suas

tarefas diárias. Os profissionais mostraram-se sempre disponíveis para ajudar em todas as minhas dúvidas.

#### **4.1.2. Contato com médicos e enfermeiros**

Durante o EC apercebi-me do contacto quer por telefone quer por email entre farmacêuticos e médicos e também entre farmacêuticos e enfermeiros. Este contacto servia para confirmar dúvidas em relação as prescrições dos respetivos doentes também no ambulatório durante os atendimentos aos utentes. Esta troca demonstra como um hospital precisa de uma equipa multidisciplinar que se entreejudam para o bem-estar de todos os doentes.

#### **4.1.3. Infonet**

A *Infonet* é a rede interna do CHTS, disponível para funcionários internos. Nesta plataforma existem protocolos clínicos aprovados pela Comissão de Farmácia e terapêutica (CFT), possui listas de fármacos e outros produtos farmacêuticos que se encontram prontamente disponíveis para prescrição e uso dentro da unidade hospitalar. Existe o SClinico, um sistema de informação desenvolvido pelos SPMS (Serviços Partilhados do Ministério da saúde) onde consta toda a informação dos doentes, análises clínicas, um diário onde os médicos atualizam diariamente com toda a informação relevante.

#### **4.1.4. Unidade curricular Farmácia Hospitalar**

No plano de estudos do MICF a unidade curricular de Farmácia Hospitalar ajudou a perceber o funcionamento das diferentes áreas dos SF. No primeiro dia de estágio li o Manual de Procedimentos 2014, já com algumas atualizações de 2017, que explicava o funcionamento das diferentes áreas, isto permitiu perceber os principais conceitos a reter das diferentes funções de um farmacêutico hospitalar.

#### **4.1.5. Sistemas automáticos de distribuição de medicamentos (Pyxis®)**

A Pyxis® é um sistema de dispensa de medicamentos semiautomático controlado através de aplicações informáticas. A Pyxis® assegura a dispensa de medicamentos fora do horário da farmácia. No HPA existe Pyxis® no piso 7, 8 e 9, nas urgências e UCI (Unidade de Cuidados Intensivos), no HSG existe Pyxis® nas urgências e na medicina interna.

#### **4.1.6. Distribuição de estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados**

Existem medicamentos que têm circuitos de distribuição especiais, nomeadamente estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados que são abrangidos por legislação específica.

Os estupefacientes e psicotrópicos são armazenados numa sala própria que esta trancada, os farmacêuticos validam o pedido de requisição, que é feita com o preenchimento do anexo X (Anexo 2), de acordo com a Portaria n.º 981/98, registam o movimento de psicotrópicos e arquivam o respetivo documento (INFARMED, 1998).

Os hemoderivados são requisitados seguindo o Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro, ou seja, numa folha modelo n.º 1804, sendo que a distribuição e a administração também são registadas nesta folha. Este modelo tem duas folhas autocopiativas, uma via farmácia (Anexo 3) e outra via serviço. O farmacêutico responsável pelos hemoderivados verifica se todos os campos estão preenchidos, identifica o produto, quantidade, lote e número do certificado de autorização do INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED, 2000).

### **4.2. Pontos Fracos**

#### **4.2.1. Falência do sistema informático**

Presenciei muitas vezes a falha do sistema informático, o programa utilizado pelo serviço é o SGICM (Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento), estas limitações são um ponto fraco porque dificulta a execução das tarefas diárias, o que leva ao atraso muitas vezes da validação das prescrições.

#### **4.2.2. Distanciamento Farmacêutico-Doente**

O farmacêutico hospitalar não tem um contacto direto com o doente como existe na farmácia comunitária, isto acontece porque todas as prescrições são validadas através do SGICM, exceto no ambulatório.

### **4.3. Oportunidades**

#### **4.3.1. Formação**

No dia 17 de maio tive a oportunidade de assistir a uma formação sobre o tratamento de doenças pulmonares intersticiais fibrosantes progressivas, apresentada pela empresa farmacêutica Boehringer Ingelheim dedicada à Investigação e Desenvolvimento de

medicamentos inovadores para a saúde humana e veterinária. Nesta formação apresentaram os estudos de segurança e eficácia de Nintedanib um inibidor de tirosina quinase.

#### **4.3.2. Ida à HSG**

Fazendo parte da calendarização do meu EC, durante a semana de 29 de maio a 5 de junho, estagiei no HSG, foi uma oportunidade que considero uma mais valia visto que contactei com outra realidade hospitalar.

### **4.4. Ameaças**

#### **4.4.1. Difícil acesso ao setor**

O número de farmacêuticos hospitalares é bastante reduzido, os concursos são realizados sempre que existam aberturas de vagas para ingressar um novo farmacêutico, isto limita as oportunidades, ou seja, as saídas profissionais para a farmácia hospitalar.

Podemos ingressar para farmácia hospitalar através da residência farmacêutica, programa de formação durante 4 anos, que iniciou em janeiro de 2023, consiste na realização de um exame que irá determinar, conforme a nota, a colocação nos SF de um centro hospitalar.

#### **4.4.2. Desvalorização do papel do farmacêutico hospitalar**

O papel do farmacêutico hospitalar é muitas vezes desvalorizado, por ser uma minoria num hospital. Sabemos que o farmacêutico hospitalar é um importante pilar no circuito do medicamento dentro de uma unidade hospitalar.

## **5. Considerações Finais**

Finalizado o EC, pude comprovar o papel fundamental que os farmacêuticos têm, um profissional de saúde e agente de saúde pública no cotidiano da sociedade.

Os dois meses de estágio no CHTS, permitiram-me familiarizar com todas as tarefas e competências de um farmacêutico hospitalar. Percebi que os farmacêuticos são profissionais de saúde indispensáveis num hospital e compreendi melhor o circuito do medicamento em ambiente hospitalar.

Tive o privilégio de ser orientada por profissionais competentes que me ajudaram em todas as minhas dúvidas, assim como adquirir novos conceitos e consolidar os conhecimentos já adquiridos.

Este estágio foi muito enriquecedor para a minha formação, pois conheci uma das muitas saídas profissionais do MICF.

Atribui um balanço positivo e agradeço a toda a equipa farmacêutica do CHTS, pela disponibilidade em transmitirem todos os ensinamentos e conhecimentos sobre um farmacêutico hospitalar uma área que tenho um pessoal interesse.

## 6. Bibliografia

CHTS - **Missão, visão e valores.** [Consultado a 12 de junho 2023] Disponível em:  
<https://www.chts.min-saude.pt/instituicao-2/>

INFARMED - **Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro.** Legislação Farmacêutica Compilada. 2ª Série, Nº251. (2000). 1-4.

INFARMED - **Portaria n.º 981/98, de 8 de junho.** Legislação Farmacêutica Compilada. 2ª Série Nº216. (1998). 1-12.

INFARMED - **Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde** (2018). 1-38.

Ordem dos Farmacêuticos - **Farmácia Hospitalar.** [Consultado a 12 de junho 2023]  
Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-hospitalar/>



**Anexo 3: Modelo n.º 1804 para requisição, distribuição e administração de hemoderivados – Via farmácia**

Número de série \_\_\_\_\_

VIAFARMÁCIA

**MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS**  
**REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO**  
*(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos <sup>(\*)</sup>)*

HOSPITAL \_\_\_\_\_ SERVIÇO \_\_\_\_\_

Médico <i>(Nome legível)</i> N.º Mec. _____ ou Viribeta Assinatura _____ Data ____/____/____	Identificação do doente <i>(nome, B.I., n.º do processo, n.º de utente do SNS)</i>  <i>Apor etiqueta autocolante cistógrafo ou outro. Enviar tantos autocolantes, com a identificação do doente, quantas as unidades requisitadas</i>	<b>Quadro A</b>
REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA <i>(A preencher pelo médico)</i> Hemoderivado _____ <i>(Nome, forma farmacêutica, via de administração)</i> Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____ Diagnóstico/Justificação Clínica _____ _____ _____		<b>Quadro B</b>

REGISTO de DISTRIBUIÇÃO N.º ____/____/____ <i>(A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)</i>				<b>Quadro C</b>
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. Origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED
Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____				

*(\*) Excepcionalmente o Plasma Fresco Congelado Inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo no serviço de Imuno-hemoterapia*

Recebido \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Serviço requisitante \_\_\_\_\_ N.º Mec. \_\_\_\_\_  
*(Assinatura)*

<p><b>I. Instruções relativas à documentação:</b>          A requisição, constituída por 2 vias (VIAFARMÁCIA E VIASERVIÇO), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.          VIASERVIÇO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.          VIAFARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. <u>Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da viafarmácia, poderá ser feito pelos serviços de imuno-hemoterapia.</u></p> <p><b>II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:</b>          a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante.          b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo, serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).</p>
--

## **PARTE 3**

MONOGRAFIA

“Alvos Terapêuticos e Terapias do Cancro da Mama”



## Resumo

O cancro da mama é uma neoplasia com origem nos tecidos mamários caracterizada pelo crescimento ou proliferação anormal, autónoma e descontrolada das células formando uma massa chamada tumor. Esta patologia representa a maioria das mortes relacionadas a cancro nas mulheres.

Existem diversos subtipos de cancro da mama; cancro da mama hormono-dependentes com expressão do recetor de estrógeno e expressão do recetor de progesterona, cancro da mama que expressa o recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2 e o cancro da mama triplo negativo caracterizado pela ausência de expressão destes recetores, dificultando uma terapêutica direcionada.

Com base nos principais fatores de risco e nos diferentes métodos de diagnóstico desta patologia, o cancro da mama pode ser diagnosticado precocemente e conseqüentemente terá maior eficácia do tratamento.

As estratégias de tratamento, local ou sistémico, são desenhadas de acordo com o estado do paciente, ou seja, depende do subtipo do cancro da mama. A classificação molecular é fundamental para o prognóstico e previsão, visto que os alvos terapêuticos podem ser de prognóstico e/ou preditivos é necessário ter conhecimento dos diferentes alvos terapêuticos desta patologia.

**Palavras-Chave:** cancro da mama; subtipos moleculares; alvos terapêuticos; terapias do cancro da mama; terapêutica hormonal; anticorpos monoclonais humanizados; quimioterapia.

## **Abstract**

Breast cancer is a neoplasm originating in breast tissue characterized by abnormal, autonomous, and uncontrolled growth or proliferation of cells forming a mass called a tumor. This pathology accounts for the majority of cancer-related deaths in women.

There are several subtypes of breast cancer; hormone-dependent breast cancer with estrogen receptor expression and progesterone receptor expression, breast cancer expressing the human epidermal growth factor receptor 2, and triple negative breast cancer characterized by the absence of expression of these receptors, making targeted therapy difficult.

Based on the main risk factors and on the different methods of diagnosis of this pathology, breast cancer can be diagnosed early and, consequently, the treatment will be more effective.

Treatment strategies, local or systemic, are designed according to the patient's condition, i.e., it depends on the breast cancer subtype. Molecular classification is fundamental for prognosis and prediction, since therapeutic targets can be prognostic and/or predictive it is necessary to have knowledge of the different therapeutic targets of this pathology.

**Keywords:** breast cancer; molecular subtypes; therapeutic targets; breast cancer therapies; hormone therapy; humanized monoclonal antibodies; chemotherapy.

**Lista de Abreviaturas**

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
BRCA1	Do inglês, Breast Cancer gene 1
BRCA2	Do inglês, Breast Cancer gene 2
COX-2	Ciclooxigenase-2
EGFR	Do inglês, Epidermal Growth Factor Receptor
ELIOT	Do inglês, Electron Intra Operative Therapy
FDA	Do inglês, Food and Drugs Administration
GP1B	Do inglês, G Protein-Coupled Estrogen Receptor 1
HER 2	Do inglês, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
IA	Inibidores da Aromatase
IGF-IR	Do inglês, Insulin-like growth factor I receptor
LIT	Linfócitos infiltrantes de tumor
MAPK	Do inglês, Mitogen-activated protein kinases
MSRA	Modulador Seletivo do Recetor de Andrógénio
MSRE	Modulador Seletivo de Recetor de Estrogénio
mTOR	Do inglês, Mammalian target of rapamycin
PARP	poli (adenosina difosfato-ribose) polimerase
PI3K	fosfatidil-inositol-3 quinase
RA	Recetor de Andrógénio
Rb	Rerinoblastoma
RE	Recetor do Estrogénio
RG	Recetores de Glicocorticoides
RH	Recetor Hormono-dependente
RM	Recetor de Mineralocorticorde
RNSRE	Reguladores Negativos Seletivos de Recetores de Estrogênio
RP	Recetor de progesterona
RVD	Recetor da Vitamina D
TE	Terapia Endocrina
TN	Triplo Negativo
VEGF	Do inglês, Vascular Endothelial Growth Factor

## I. Introdução

O cancro da mama é o cancro mais comum em mulheres, estatisticamente uma em cada oito a dez mulheres terá cancro da mama durante a vida. Juntamente com o cancro do pulmão e o cancro do cólon, o cancro da mama é um dos três cancros mais comuns em todo o mundo nas mulheres (Harbeck *et al.*, 2017).



**Figura 1:** incidência do cancro da mama nos países desenvolvidos. (Adaptado de: Sun, Zhao e Yang (2017)).

O cancro da mama desenvolve-se através de um processo de várias etapas e a patogénese dessa doença ainda não foi elucidada, também é influenciado por fatores genéticos e ambientais (Sun *et al.*, 2017). É uma doença potencialmente curável, quando diagnosticado precocemente, antes de surgirem quaisquer sinais ou sintomas. O diagnóstico precoce é fundamental para um melhor prognóstico da doença e uma maior eficácia do tratamento, decidido em reunião com uma equipa multidisciplinar. Durante os primeiros 15 anos de tratamento e acompanhamento, a mortalidade por cancro da mama foi reduzida em um terço (Harbeck *et al.*, 2017).

Considerando os diferentes subtipos do cancro da mama, existem tratamentos direcionados para os diferentes alvos terapêuticos; os cancros da mama recetor de estrogénio positivo (RE+) e recetor de progesterona positivo (RP+) apresentam uma boa resposta à terapia hormonal, os cancros da mama HER2+ (positivo) apresentam uma boa resposta à terapia direcionada a HER2 e o cancro da mama TN (triplo negativo) apresenta uma boa resposta à quimioterapia (Iwamoto *et al.*, 2020).

## 2. Cancro da mama

O cancro da mama é o cancro mais frequentemente diagnosticado em mulheres em 140 países (Sun *et al.*, 2017). Mais de um milhão de novos casos são diagnosticados a cada ano em todo o mundo e representam a maioria das mortes relacionadas a cancro nas mulheres (Fallah *et al.*, 2017).

Nos países desenvolvidos, como os da América do Norte e da União Europeia, a mortalidade do cancro da mama diminuiu, devido a terapias sistémicas eficientes. Na América do Sul, África e Ásia a incidência do cancro da mama é elevada devido ao estilo de vida e programas de rastreio realizados e as mortalidades nestas regiões continuam elevadas devido à falta de acesso a terapias inovadoras (Harbeck *et al.*, 2017).

Existem duas teorias hipotéticas para o início e progressão do cancro da mama. A primeira é a teoria das células-tronco do cancro, em que todos os subtipos do cancro são derivados das mesmas células-tronco e mutações genéticas levam a diferentes fenótipos tumorais. A segunda é a teoria estocástica, que sugere que cada subtipo do cancro é iniciado a partir de um único tipo de célula e mutações aleatórias levam à transformação em células tumorais (Sun *et al.*, 2017).

Com base nas suas características moleculares, o cancro pode ser subdividido em cancro da mama com a expressão do recetor de progesterona (RP), cancro da mama recetor de estrogénio (RE) e cancro da mama recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2). Os cancros da mama são ainda categorizados em luminal A (RE+/RP+ e HER2-), luminal B (RE+/RP+ e HER2+), HER2 positivo (RE-/RP- e HER2+) e triplo negativo (RE-, RP- e HER2-) (Jahan *et al.*, 2021).

O cancro da mama onde são expressos recetores hormono-dependentes (RH) é o subtipo mais prevalente, cerca de 60-70% dos casos de cancro em países desenvolvidos são exclusivamente em mulheres na pré-menopausa (Barzaman *et al.*, 2020).

A incidência do cancro da mama RE+ (positivo) RP+ (positivo) aumenta nos anos pré e pós-menopausa em 11% e 4,6% por ano, respetivamente, no cancro da mama RE- (negativo) RP- (negativo) a incidência aumenta apenas 5% e 1,3% nos anos pré e pós-menopausa, respetivamente (Yip *et al.*, 2014).

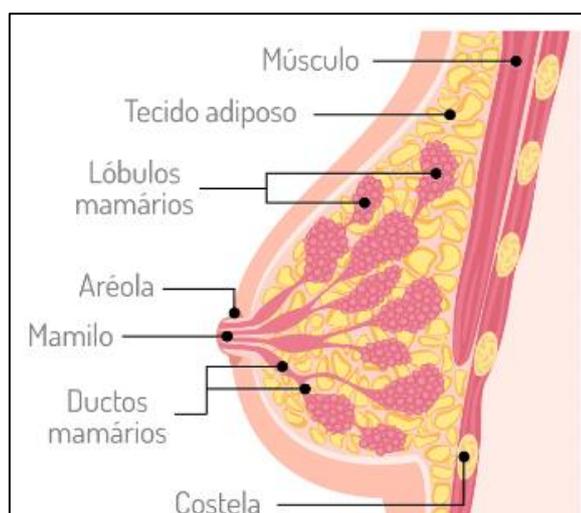
O cancro da mama triplo negativo (TN) é o subtipo do cancro da mama que não expressa os recetores de estrogénio, não expressa os recetores de progesterona e não expressa os recetores do fator de crescimento epidérmico humano 2. Representa aproximadamente 10-15% de todos os cancros da mama e é caracterizado por um comportamento agressivo, com tendência a recidiva precoce, disseminação metastática e baixa sobrevida (Cocco *et al.*, 2020).

O cancro da mama hereditário é responsável por 5 a 10% de todos os casos, em mais de 90% destes cancros são detetadas mutações no gene BRCA1 sendo herdadas de forma autossómica dominante (Lee *et al.*, 2020).

Os estágios do cancro da mama dependem do tamanho, do tipo de tumor e de quanto as células tumorais penetram nos tecidos mamários, considerando que o estágio 0 descreve o não invasivo e o estágio 4 descreve o tipo invasivo do tumor (Akram *et al.*, 2017).

### 3. Anatomia da mama

A glândula mamária é uma glândula apócrina modificada que compartilha a mesma origem embriológica com as glândulas salivares e sudoríparas (Secreto *et al.*, 2019). A mama é composta por tecido adiposo, que contém uma rede de nervos, vasos sanguíneos, vasos linfáticos, linfonodos, tecido conjuntivo fibroso e ligamentos. A mama feminina contém 12 a 20 lóbulos que são divididos em lóbulos menores, os lóbulos são conectados por meio de ductos de leite, tal como demonstrado na Figura 2. É um órgão glandular muito sensível às alterações hormonais do organismo que adota mudanças cíclicas em sincronia com o ciclo menstrual (Akram *et al.*, 2017).



**Figura 2:** Anatomia da mama da mulher.

### 4. Fatores de risco

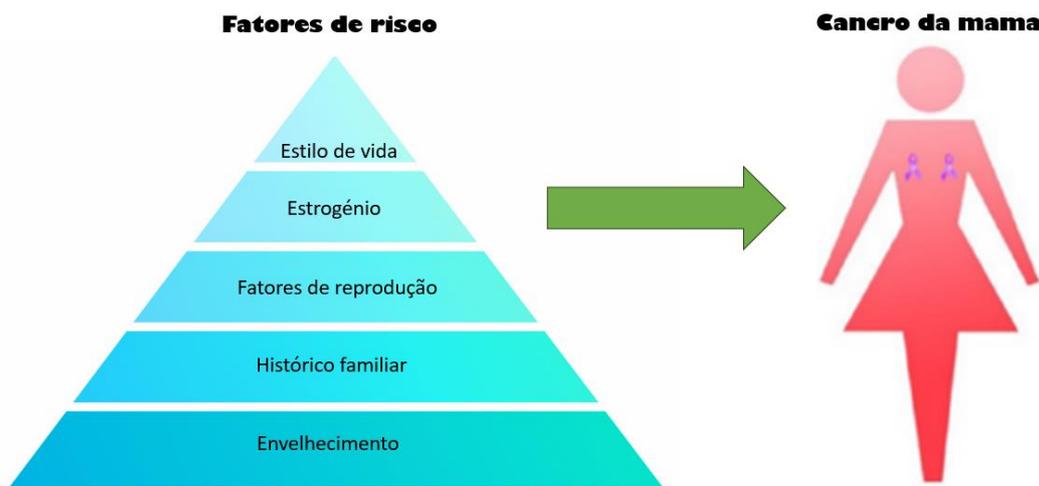
O envelhecimento é um dos fatores de risco mais importante do cancro da mama, é necessário fazer mamografia nas mulheres com frequência a partir dos 40 anos (Sun *et al.*, 2017).

Evidências bem estabelecidas de fatores de risco do cancro da mama mostram que a ausência de filhos, primeira gravidez após os 30 anos de idade, a ausência ou curta duração da amamentação, o uso de terapias hormonais (estrogénio com ou sem progesterona) e uso de contraceptivos orais (contendo estrogénio e progesterona) (Vasiliou *et al.*, 2019), também os fatores reprodutivos como menarca precoce e menopausa tardia contribuem substancialmente para a alta incidência do cancro da mama (Sun *et al.*, 2017).

As mulheres com parentes de primeiro grau com histórico da doença apresentam maior risco, a suscetibilidade hereditária do cancro da mama é atribuída às mutações de genes como BRCA1 e BRCA2 (Sun *et al.*, 2017).

Deficiência de vitamina D e falta de exposição ao sol é considerada uma causa importante do cancro da mama (Akram *et al.*, 2017).

O consumo de álcool e ingestão excessiva de gorduras na dieta, podem aumentar o risco de cancro, o consumo de álcool pode elevar o nível de estrogénio no sangue e desencadear as vias de recetores de estrogénio (Sun *et al.*, 2017).



**Figura 3:** Fatores de risco do cancro da mama. (Adaptado de: Sun, Zhao e Yang (2017)).

## 5. Diagnóstico do cancro da mama

Existem várias técnicas de imagem, como a mamografia, ressonância magnética nuclear, tomografia por emissão de positrões, tomografia axial computadorizada e tomografia axial computadorizada por emissão de fóton único podem ser usadas para o diagnóstico e monitorização do cancro da mama nos diferentes estágios (Jafari *et al.*, 2018).

O rastreio do cancro da mama em mulheres deve começar aos dezoito anos com autoexame mensal (Lee *et al.*, 2020), a maior parte dos médicos educa as mulheres para realizar mensalmente o autoexame à procura de anormalidades no tamanho e forma da mama (Akram *et al.*, 2017).

A mamografia continua a ser a ferramenta de diagnóstico mais importante em mulheres com tecido mamário que não é denso e, após a menopausa, esta técnica é geralmente o melhor método para descobrir pequenas lesões não palpáveis (Veronesi *et al.*, 2005), é um método de triagem eficaz que utiliza raios-X de baixa energia para obter imagens de alta resolução da mama. Estudos mostram uma redução significativa na mortalidade devida ao cancro da mama após o rastreio com mamografia (Sun *et al.*, 2017).

A ressonância magnética também é utilizada na triagem do cancro da mama sendo mais sensível do que a mamografia em mulheres de alto risco, especialmente na deteção do carcinoma ductal invasivo (Sun *et al.*, 2017).

A ultrassonografia é outra importante técnica de imagem conhecida como o método mais comum para diagnóstico e monitorização da resposta à terapêutica no cancro da mama (Jafari *et al.*, 2018).

Outras técnicas de imagem que podem ser usadas para diagnosticar pacientes com cancro da mama são a tomografia por emissão de positrões que usa isótopos radioativos que emitem positrões e a tomografia axial computadorizada por emissão de fóton único que usa isótopos que emitem fótons gama (Jafari *et al.*, 2018).

Para aumentar a precisão diagnosticada e eliminar o maior número possível de resultados negativos é feito um teste triplo: a imagem da mama, o exame clínico da mama e biópsia da mama (Akram *et al.*, 2017). Uma vez que as técnicas de imagem indicam um tumor na mama, a configuração citológica ou histológica é fundamental antes que o tratamento seja administrado, a citologia é eficaz em lesões sólidas e o conhecimento da histologia da lesão é útil para os cirurgiões é obtido por uma biópsia central (Veronesi *et al.*, 2005).

O Oncotype DX é um teste genómico validado e amplamente utilizado, cujo objetivo é prever a possibilidade de recorrência da doença e encontrar pacientes que provavelmente são beneficiados na quimioterapia adjuvante, este teste avalia a expressão de 21 genes ao nível do mARN ao usar o RT-PCR (Barzaman *et al.*, 2020).

O MammaPrint é o primeiro teste genético aprovado pela FDA para prever a recorrência do cancro da mama e serve como um importante marcador (Li *et al.*, 2017), este teste usa microarray para avaliar a expressão relativa de 70 genes que estão envolvidos nas principais vias reguladoras do cancro (Barzaman *et al.*, 2020). Os microARNs são conhecidos como pequenos ARNs não codificantes que estão envolvidos na regulação de vários genes-alvo na fase pós-transcricional, foi demonstrado que a desregulação de microARNs está relacionada com o início e progressão de várias doenças como o cancro (Jafari *et al.*, 2018).

## **6. Alvos terapêuticos**

Em oncologia, os alvos terapêuticos são referidos como quaisquer indicadores mensuráveis que demonstram a presença de malignidade, prognóstico ou resposta a tratamentos (Li *et al.*, 2017), um bom alvo terapêutico deve prever não apenas o prognóstico, mas também a resposta às terapias (Iwamoto *et al.*, 2020).

Os alvos terapêuticos devem ser analiticamente válidos, robustos, reprodutíveis e clinicamente úteis, para ser incorporado à prática diária (Gonzalez-Ericsson *et al.*, 2020).

### 6.1. Genes BRCA1 e BRCA2

Os genes associados ao cancro da mama BRCA1 e BRCA2 são dois anti oncogenes que codificam proteínas supressoras do cancro (Sun *et al.*, 2017), e é descrito que mulheres portadoras de uma mutação germinativa BRCA1 ou BRCA2 têm um maior risco de desenvolver cancro da mama e/ou do ovário em idades precoces (Gasco *et al.*, 2005).

Embora desempenham funções diferentes, estes genes estão envolvidos na reparação do ADN por recombinação homóloga em resposta ao stress celular, controlam a transcrição, regulam o ciclo celular e processos de reparo do ADN (Lee *et al.*, 2020). Cancros da mama portadores de mutações BRCA1 estão ligados a fenótipos do tipo triplo negativo (Li *et al.*, 2017), e o cancro da mama associados ao BRCA2 é o mais propenso a ser carcinoma ductal invasivo de alto grau, mas com um fenótipo luminal, positivos para os recetores de estrogénio e negativos para HER2 (Sun *et al.*, 2017).

A identificação de uma mutação germinativa BRCA1/2 impactou as práticas de triagem e prevenção do cancro da mama, o que levou ao desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, como os inibidores da poli (ADP-ribose) polimerase (PARP), dirigidos seletivamente para células deficientes em BRCA1 ou BRCA2 (Cocco *et al.*, 2020).

O silenciamento da transcrição também é considerado um fator que contribui para a expressão do BRCA. Os alelos BRCA são dependentes de proteínas reguladoras, e a inativação de proteínas reguladas positivamente resulta na diminuição da expressão dessas células supressoras de tumor, enquanto uma expressão aumentada de proteínas reguladoras negativas diminui a expressão gênica, resultando em um risco aumentado de malignidade (Winters *et al.*, 2017).

### 6.2. Gene Myc

O fator de transcrição Myc (Proto-oncogene Myc) regula a expressão de ARN que controla vias metabólicas centrais, morte celular, proliferação, diferenciação e mecanismos de resistência a fármacos, a identificação dos genes-alvo Myc é essencial para isolar as vias de sinalização que impulsionam o desenvolvimento do tumor (Fallah *et al.*, 2017).

As proteínas Myc podem direcionar as células para a proliferação, diferenciação ou apoptose, também pode suprimir a expressão de VEGF no tumor, associado a um prognóstico

favorável. O produto do gene Myc gera proteínas diferentes que podem ter funções diferentes e até mesmo opostas (Liao *et al.*, 2000).

No cancro da mama, Myc é expresso em 30-50% dos tumores de alto grau, desempenha um papel importante a patogénese do cancro e é particularmente importante na sobrevivência de células cancerígenas que são resistentes a fármacos anticancerígenos (Fallah *et al.*, 2017).

### **6.3. Recetores esteróides**

Os recetores esteróides são polipeptídeos e pertencem a uma família dos recetores nucleares, que inclui os recetores de estrogénio (RE), recetores de progesterona (RP), recetores de androgénio (RA), recetores de glicocorticoides (RG) e de mineralocorticoides (RM), juntamente com o recetor para a vitamina D (RVD), e desempenham um papel crucial na patogénese da doença pois são expressos em glândulas mamárias humanas (Kowalczyk *et al.*, 2021).

O alvo terapêutico mais importante para o cancro da mama é o RE e todos os pacientes recém-diagnosticados com cancro da mama devem ser avaliados quanto ao RE. Este biomarcador pode ser de prognóstico e também é um biomarcador preditivo para a terapia. Outro alvo terapêutico que costuma ser avaliado é o RP, a expressão de RP pode ser induzida por RE e é demonstrado que a interação RP-progesterona pode ligar-se e alterar o sítio de ligação da cromatina do RE, esta mudança de sítio de ligação favorece o equilíbrio dos genes reguladores envolvidos na proliferação celular para os genes moduladores relacionados à diferenciação, apoptose e paragem do ciclo celular (Barzaman *et al.*, 2020).

As hormonas estrogénio e progesterona estão envolvidas na progressão do cancro, portanto a privação hormonal é usada como tratamento eficaz para os subtipos RE+, RP+, do cancro da mama; no entanto alguns pacientes desenvolvem resistências a essas terapias e, nessa situação, a quimioterapia é o único tratamento disponível (Vasiliou e Diamandis, 2019).

#### **6.3.1. Recetor de estrogénio**

O estrogénio é essencial para o crescimento e desenvolvimento das glândulas mamárias e tem sido associado à promoção e crescimento do cancro da mama; a maioria dos cancros da mama são inicialmente dependentes de estrogénio e depois sofrem regressão quando privados desta hormona (Haldosén *et al.*, 2014).

O recetor de estrogénio (RE) está presente em aproximadamente 70% de todos os cancros da mama e é considerado um biomarcador que pode ser utilizado para o prognóstico (Molina *et al.*, 2017).

Durante décadas o RE+ foi o subtipo mais estudado do cancro da mama e, portanto, as estratégias de tratamento concentraram-se principalmente no direccionamento do estrogénio. Existem dois tipos principais de RE, RE $\alpha$  e RE $\beta$ , ambos expressos em células mamárias (Vasiliou e Diamandis, 2019). A descoberta de um segundo recetor de estrogénio, RE $\beta$ , promoveu a necessidade de uma reavaliação completa de ação do estrogénio em todos os tecidos-alvo e em diferentes doenças associadas ao estrogénio incluindo o cancro da mama, devendo este novo recetor ser explorado como alvo para novas vias terapêuticas, especialmente porque apenas 70% dos casos positivos para RE $\alpha$  respondem ao tamoxifeno (Haldosén *et al.*, 2014).

O papel exato do RE $\beta$  no cancro da mama ainda é indefinido, podendo ser pelo facto de ter um papel bifacetado no cancro da mama, exibindo diferentes papéis na presença e ausência de RE $\alpha$ . Existem evidências que RE $\beta$  exerce efeitos antiproliferativos nas células do cancro da mama na presença de RE $\alpha$ , mas exerce efeitos proliferativos na ausência de RE $\alpha$ . Apenas o RE $\alpha$  é usado nas decisões clínicas e como recetor-alvo, a introdução do RE $\beta$  na prática clínica tem o potencial de melhorar o diagnóstico clínico (Haldosén *et al.*, 2014).

Pesquisas recentes sobre o cancro da mama sugerem que o GPER1 (recetor I de estrogénio acoplado à proteína G) pode ter um papel importante no cancro da mama (Noh *et al.*, 2014). O GPER1 é expresso em uma variedade de tecidos, incluindo tecidos nervoso e adiposo, fígado e sistema circulatório. Além disso está envolvido em doenças dependentes de estrogénio, incluindo cancros do sistema reprodutivo, fertilidade masculina, obesidade, osteoporose, hipertensão, aterosclerose e doenças autoimunes. O papel do GPER-1 na carcinogénese ainda é motivo de debate, e estudos mostram que pode inibir o crescimento de células cancerígenas induzindo a paragem do estrogénio no ciclo celular, induzir a apoptose relacionada à mitocôndria (Molina *et al.*, 2017).

É importante desenvolver novas estratégias na terapia endócrina em relação aos recetores RE e GPER1 para alcançar novas terapêuticas inovadoras de sucesso (Noh *et al.*, 2014).

### **6.3.2. Recetor de progesterona**

A progesterona é produzida principalmente pelo corpo lúteo nos ovários durante a segunda metade do ciclo menstrual e, em menor quantidade, nas glândulas adrenais e durante

a gravidez na placenta; elevados níveis de progesterona são necessários para o desenvolvimento fetal, desenvolvimento da mama para a lactação e manutenção da integridade uterina (Proietti *et al.*, 2018).

A progesterona é metabolizada localmente em certos compostos que podem estimular ou inibir a proliferação e a apoptose. Os efeitos são mediados pela ligação a recetores altamente específicos localizados na membrana plasmática que não apresentam qualquer afinidade de ligação a outros esteróides (Kuhl *et al.*, 2013).

O recetor de progesterona (RP) é um regulador nos tecidos reprodutivos femininos que controla os processos de desenvolvimento, proliferação e diferenciação durante o ciclo reprodutivo e gravidez, desempenhando um papel na progressão da disfunção endócrina do cancro da mama (Proietti *et al.*, 2018).

### 6.3.3. Recetor androgénio

O principal andrógeno ativo circulante no sexo feminino é a testosterona, que é sintetizada nos ovários e nas glândulas adrenais (Christopoulos *et al.*, 2017).

Os recetores de androgénios (RA) estão presentes em cerca de 80% das células invasivas do cancro da mama, com a maior ocorrência 95% em RE+ e menor ocorrência 10-35% no cancro da mama TN (Kowalczyk *et al.*, 2021). A expressão de RA é associada também a características clínico-patológicas favoráveis da doença, como menor grau de tumor, tamanho menor do tumor e metástase negativa de linfonodos, bem como idade avançada no momento do diagnóstico (Christopoulos *et al.*, 2017).

Os andrógenos são os precursores obrigatórios para a síntese de estrogénio, ou seja, podem inibir diretamente o crescimento do epitélio mamário ou estimulá-lo pela conversão em estrogênios (Secreto *et al.*, 2019).

O RA é um alvo terapêutico emergente e promissor no cancro da mama, particularmente, no subtipo TN, tanto pela falta de uma característica direcionável bem estabelecida quanto pela presença de um subtipo molecular sólido com prognóstico e comportamento clínico diferentes (Gerratana *et al.*, 2018).

A ideia de usar androgénios para tratamento do cancro da mama a nível clínico não é nova, a administração de andrógenos em pacientes com cancro da mama avançado, resulta da regressão da doença em 20% dos pacientes (Vasiliou e Diamandis, 2019).

#### 6.3.4. Recetor de Glicocorticoides

Na mama normal, a atividade dos recetores de glicocorticoides (RG) é necessária para a produção de leite. A expressão de RG está positivamente correlacionada com a expressão de RE, e enquanto RG suprime o crescimento, RE promove o crescimento; aproximadamente 62% dos cancros da mama invasivos primários expressam RG, este recetor sofre mutações em muitos cancros da mama triplo negativo. A expressão de RG foi negativamente correlacionada com o tamanho do tumor, grau, pleomorfismo, mitoses e tipo histológico lobular (Kowalczyk *et al.*, 2021).

#### 6.3.5. Recetor de mineralocorticoides

O recetor mineralocorticoide (RM) demonstrou estar presente em células normais e cancerígenas da mama. Este recetor juntamente com recetores de glicocorticoides (RG) são resultado evolutivo de uma duplicação de um gene de um recetor primitivo de corticoide, RM tem a capacidade de ligar aldosterona e cortisol e RG é apenas seletivo para cortisol. A presença de RM correlaciona-se positivamente com o cancro da mama triplo negativo (Kowalczyk *et al.*, 2021).

Os inibidores de RM (eplerenona, canrenona, espironolactona) podem ser usados na quimioterapia do cancro da mama, pois foi comprovado que reduzem a cardiotoxicidade e a mortalidade cardiovascular de pacientes tratados com antraciclina (Kowalczyk *et al.*, 2021).

#### 6.3.6. Recetor da vitamina D

O recetor da vitamina D (RVD) é expresso por lóbulos normais, células epiteliais ductais, células estromais e imunes, células adiposas da mama humana e numa taxa mais alta em lesões do cancro da mama e cancros invasivos em comparação com cancro *in situ* ou tecido normal (Kowalczyk *et al.*, 2021).

Um estudo sugere que níveis baixos de vitamina D estão associados a um prognóstico desfavorável do cancro da mama, logo a expressão de RVD mostrou-se associada a características prognósticas favoráveis, como tamanho pequeno, baixo grau, positividade de RE e positividade de RP. Foram realizadas mastectomias com mais frequência em tumores RVD-negativos em comparação com os tumores RVD-positivos (Huss *et al.*, 2019).

## **6.4. Recetores tirosina quinase**

### **6.4.1. Recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano**

O recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) é uma das quatro tirosina quinases recetoras da membrana. Os outros membros da família dos recetores do fator de crescimento epidérmico são HER1 (EGFR), HER3(ERBB3) e HER4 (ERBB4). O HER2 é um importante marcador de prognóstico, preditivo e terapêutico no cancro da mama invasivo (Krishnamurti *et al.*, 2014).

A expressão do gene HER2 é ativada principalmente através da amplificação e rearranjo do gene e é detetado em 20% dos cancros da mama (Sun *et al.*, 2017). O HER2 é uma das proteínas importantes envolvidas na patogénese do cancro da mama, este recetor pode estar envolvido na regulação do crescimento, sobrevivência e diferenciação celular por meio do direcionamento de múltiplas vias de transdução de sinal (Jafari *et al.*, 2018).

### **6.4.2. Recetor do fator de crescimento epidérmico**

O EGFR é uma glicoproteína de superfície da família da tirosina quinase e é ativada pela ligação a EGF. A superexpressão de EGFR é encontrada em mais de 30% dos cancros da mama inflamatório, um subtipo muito agressivo (Sun *et al.*, 2017).

O recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) é altamente expresso na maioria dos cancros da mama triplo negativo, ou seja, pode fornecer um potencial alvo para a terapia de direcionamento de EGFR (Liao *et al.*, 2019).

## **6.5. Linfócitos infiltrantes de tumor**

Linfócitos infiltrantes de tumor (LIT) elevados podem ser um preditor da resposta à quimioterapia e do prognóstico após a quimioterapia para pacientes com cancro da mama HER2-positivo e cancro da mama triplo negativo, mas não com o cancro da mama RH-positivo (Iwamoto *et al.*, 2020).

Os carcinomas de mama RE- (cancro da mama triplo negativo e cancro da mama HER2+) são frequentemente enriquecidos por LIT, os LIT no cancro da mama são compostos predominantemente por células T (CD8+ e CD4+) seguidas por células T reguladoras e células B (Vranic *et al.*, 2021).

A presença de LIT intratumorais e estromais tem um papel preditivo e de prognóstico, no cancro da mama triplo negativo os LIT elevados no momento do diagnóstico foram associados a respostas patológicas completas com quimioterapia neoadjuvante e melhorou a sobrevida após quimioterapia adjuvante (Cocco *et al.*, 2020).

## 6.6. Fator de crescimento semelhante à insulina-I

O fator de crescimento semelhante à insulina-I (IGF-I) é expresso em humanos ao longo da vida em vários tecidos e existem evidências que demonstram que a desregulação da via de sinalização do IGF-I promove a transformação, sobrevivência, crescimento e metástase de células do cancro da mama; em outro estudo, descobriu-se que a estimulação do IGF-I promove o crescimento do tumor e metástase linfática por meio da indução do VEGF-C (Zhu *et al.*, 2011).

O sistema IGF-I/IGF-IR tem efeitos estimulatórios em células malignas através de várias vias, como a fosfatidil-inositol-3 quinase (PI3K)/AKT2, o alvo mamífero da rapamicina (mTOR) e a proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) (Rigiracciolo *et al.*, 2020).

A expressão de IGF-IR foi associada a uma sobrevida mais curta de pacientes com cancro da mama triplo negativo, e foi detetado que o recetor se encontra em aproximadamente 40% deste subtipo de cancro, em relação a pacientes com cancro da mama positivo para o recetor de estrogênio (RE) (Rigiracciolo *et al.*, 2020).

Diversos estímulos como os fatores de crescimento e ligantes dos recetores acoplados à proteína G podem induzir a ativação da FAK, promovendo assim, o crescimento e a sobrevida das células cancerígenas; estudos sugerem que a cascata de transdução de IGF-IR/FAK/PI3K/AKT podem representar um mecanismo adicional através do qual o IGF-I sinaliza no cancro da mama triplo negativo (Rigiracciolo *et al.*, 2020).

Estudos demonstram que o IGF-I ativa as vias PI3K/Akt em células do cancro da mama e pode ser inibido por inibidores de Akt (Zhu *et al.*, 2011).

## 7. Estratégias de tratamento

A classificação molecular é fundamental para o prognóstico e previsão do resultado clínico, bem como para o desenho da estratégia de tratamento de acordo com o estado do paciente. Pacientes com cancro positivo para recetores hormonais (RH) são tratados com terapêutica hormonal, pacientes HER2 positivos são tratados com anticorpos monoclonais humanizados. A quimioterapia citotóxica é a principal terapia sistémica para cancros de mama triplo-negativo, um subtipo que é definido pela falta de alvos terapêuticos, como RH e HER2 (Anestis *et al.*, 2020).

Os tratamentos adjuvantes do cancro da mama, recomendados após a cirurgia, e os tratamentos neoadjuvantes, podem ser recomendados antes da cirurgia; reduzem a mortalidade por cancro da mama, mas podem aumentar a mortalidade por outras causas, os

benefícios e os riscos da maioria dos tratamentos contra o cancro variam de acordo com a dose (Kerr *et al.*, 2022).

## **7.1. Terapia local**

### **7.1.1. Mastectomia**

A mastectomia é realizada para diminuir o risco de desenvolver cancro da mama, mas não elimina completamente o risco de desenvolver cancro (Akram *et al.*, 2017).

A perda da mama leva ao sentimento de assexualidade e perda da autoimagem e consequente depressão na maioria das mulheres. Uma das soluções é fazer a reconstrução imediata ou reconstrução tardia (Akram *et al.*, 2017). Os cirurgiões são aconselhados a realizar mastectomias na mesma sessão operatória da reconstrução da mama. Um método que está a ser utilizado é a mastectomia poupadora de pele que conserva uma extensa secção de pele e a mastectomia poupadora de pele e mamilo, que preserva o complexo areolar-papilar (Veronesi *et al.*, 2005). A cirurgia primária e a remoção do tumor podem não ser a melhor opção em todos os pacientes; no cancro da mama triplo negativo ou cancro da mama HER2-positivo a terapia sistémica primária é mais adequada (Harbeck *et al.*, 2017).

### **7.1.2. Radioterapia**

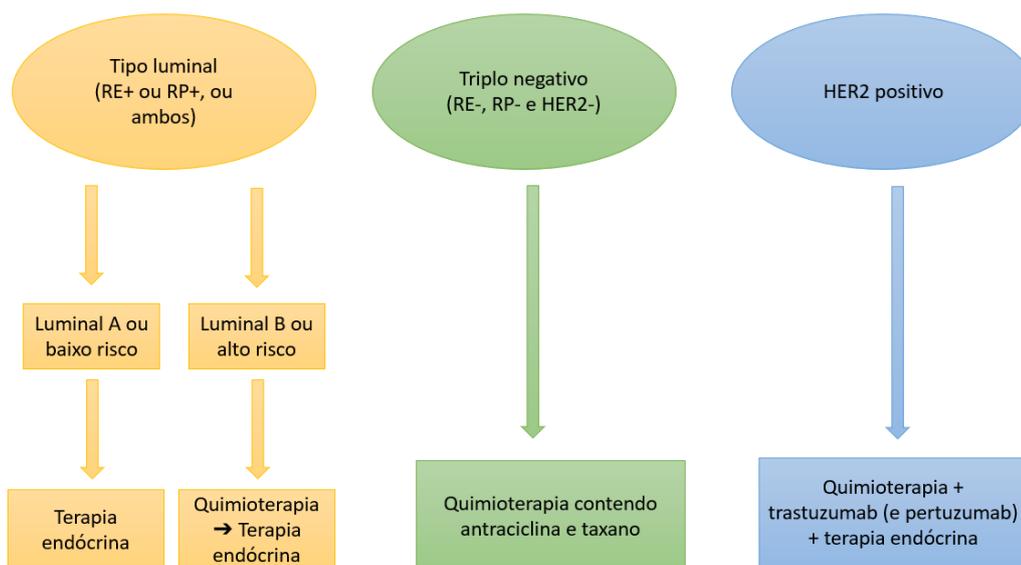
A radioterapia promove o sistema imunológico induzindo a morte celular imunogénica e subsequentemente aumentando a sensibilidade dos linfócitos às células tumorais (Akbari *et al.*, 2020). A terapia de radiação adjuvante demonstrou melhorar a sobrevivência do cancro da mama em estágio inicial e localmente avançado (Shah *et al.*, 2020). Devemos considerar a distribuição da dose de radiação dentro do paciente, estudos randomizados identificaram doenças cardíacas, cancro do pulmão e cancro do esófago como as principais doenças em que a radioterapia do cancro da mama pode aumentar os riscos de mortalidade (Kerr *et al.*, 2022).

A cirurgia conservadora da mama seguida de radioterapia é uma abordagem padrão amplamente aceite que permite a conservação do órgão na maioria dos cancros da mama (Castaneda *et al.*, 2017).

A radiação intraoperatória representa uma técnica que tem a oportunidade de oferecer aos pacientes a capacidade de concluir tanto a cirurgia quanto a radioterapia adjuvante em um único tratamento (Shah *et al.*, 2020), esta técnica desempenha um papel importante na decisão de alguns pacientes de se submeter à terapia conservadora da mama em vez da mastectomia, especialmente quando fatores como longas distâncias para o hospital, idade avançada ou o poder socioeconômico têm uma influência significativa (Castaneda *et al.*, 2017).

Radioterapia intraoperatória ELIOT (Electron Intra Operative Therapy) refere-se à aplicação de alta dose de radiação durante a intervenção cirúrgica, após a remoção do tumor. O ELIOT é vantajoso porque potencialmente supera os problemas relacionados com a acessibilidade pós-cirúrgica dos pacientes aos centros de radioterapia e tem um efeito benéfico na qualidade de vida dos pacientes. A radiação para o pulmão e para o coração é bastante reduzida. Outra vantagem do ELIOT é evitar a interferência com a terapia sistêmica (Veronesi *et al.*, 2005).

## 7.2. Terapia sistêmica



**Figura 4:** Resumo das principais estratégias gerais de tratamento sistêmico no cancro da mama inicial. (Adaptado de: Harbeck e Gnant (2017)).

### 7.2.1. Terapia endócrina

A terapia endócrina é bem tolerada e uma opção fácil de administrar para pacientes com cancro da mama com recetores hormonais presentes (Yip *et al.*, 2014), ao contrário da quimioterapia, que causa inúmeros efeitos colaterais, o tratamento hormonal é muito mais bem tolerado e frequentemente continuado pelo resto da vida dos pacientes, mas também contém limitações (Kowalczyk *et al.*, 2021).

A ativação das vias do recetor de crescimento também está fortemente associada a resistências endócrina do cancro da mama RE+, por exemplo, a superexpressão ou amplificação do HER2, um membro da família do recetor do fator de crescimento (EGFR), pode conferir resistência a agentes endócrinos tanto pré-clínica quanto clinicamente (Patel *et al.*, 2018).

### 7.2.2. Moduladores seletivos de recetores de estrogénio

A terapia hormonal usa moduladores seletivos de recetores de estrogénio (MSREs) – como tamoxifeno e raloxifeno, que são a primeira escolha de terapia direcionada em mulheres na pré-menopausa com doença precoce ou metastática; no entanto, 30% dos casos apresenta resistência ao tamoxifeno (Christopoulos *et al.*, 2017).

Os MSREs são compostos que atuam como agonistas ou antagonistas dos recetores de estrogénio, a administração de tamoxifeno é utilizada como tratamento adjuvante após a cirurgia, normalmente por 5 anos, diminui o risco de cancro da mama (Akram *et al.*, 2017), o tamoxifeno continua a ser o tratamento anti-hormonal de escolha para mulheres na pré-menopausa com cancro da mama RE+ e para a redução do risco de desenvolvimento de cancro em mulheres na pré-menopausa (Swaby *et al.*, 2007).

No cenário de tratamento adjuvante, o tamoxifeno é uma opção para os cancros da mama RE+ e são utilizados até 10 anos. Em mulheres na pós-menopausa no cancro da mama RE+ existem várias opções de tratamento: 1) tamoxifeno durante 5-10 anos, 2) inibidor da aromatase (IA) durante 5-10 anos, 3) tamoxifeno durante 5 anos e IA durante 5 anos, 4) tamoxifeno durante 2-3 anos e IA durante 5 anos ou 5) IA durante 5 anos e tamoxifeno durante 5 anos (Patel *et al.*, 2018).

A superexpressão de GPER-1 são eventos críticos na progressão do cancro da mama. Enquanto a falta de GPER-1 na membrana plasmática foi associada a um melhor prognóstico em RE+ tratados com tamoxifeno. Mas também uma expressão elevada de GPER-1 foi associada a um alto risco de doença metastática e baixas taxas de sobrevida em cancros da mama (Molina *et al.*, 2017).

Quanto à toxicidade, o uso prolongado de tamoxifeno foi associado a um aumento da incidência do cancro do endométrio em pacientes com cancro da mama (Lewis-Wambi *et al.*, 2005), tendo sido demonstrado que o tamoxifeno provoca erupções cutâneas e toxicidades gastrointestinais (Strasser-Weippl *et al.*, 2003).

O raloxifeno, um fármaco da segunda geração de MSREs, com menos efeitos colaterais do que o tamoxifeno, aprovado para o tratamento do cancro da mama invasivo em mulheres na pós-menopausa (Sun *et al.*, 2017), foi originalmente desenvolvido para a prevenção da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas (Swaby *et al.*, 2007). Este MSRE atua como um antagonista e inibe a proliferação de células do cancro da mama (Patel *et al.*, 2018). Um dos efeitos colaterais do raloxifeno são os eventos tromboembólicos, o uso de raloxifeno também foi associado a uma taxa significativa maior de diabetes (Strasser-Weippl *et al.*, 2003).

O fulvestrant é um fármaco que diminui o número de recetores de estrogénio, ou seja, é um antagonista de estrogénio pertencente ao grupo RNSRE (reguladores negativos seletivos de recetores de estrogénio) porque ligam-se ao retículo endoplasmático e induzem a degradação, é útil em mulheres na pós-menopausa e em cancros da mama resistentes ao tamoxifeno (Akram *et al.*, 2017).

Este regulador negativo liga-se ao RE na sua forma monométrica e previne a dimerização do RE, portanto, vai impedir a ativação do RE, dados pré-clínicos demonstraram que o fulvestrant foi eficaz na inibição do crescimento de tumores resistentes ao tamoxifeno devido ao mecanismo antagónico (Patel *et al.*, 2018).

Ao contrário de outras terapias anti hormonais, que podem ser administradas por via oral, o fulvestrant requer administração intramuscular (IM) (Lewis-Wambi *et al.*, 2005).

### 7.2.3. Inibidores da Aromatase

A aromatase é uma enzima que desempenha um papel significativo na biossíntese de estrogénios endógenos a partir de andrógenos (Shagufta *et al.*, 2020). Os inibidores de aromatase (IAs), anastrozol, letrozol e exemestano, são a primeira linha de tratamento para cancros da mama RE+ em mulheres na pós-menopausa (Christopoulos *et al.*, 2017). O anastrozol e o letrozol são IAs não esteróides com ligação reversível à aromatase, enquanto o exemestano é um IA esteróide que se liga irreversivelmente à enzima (Reinert *et al.*, 2018).

Inibidores da aromatase estão a ser usados em vez do tamoxifeno como terapia de primeira linha em pacientes com cancro de mama na pós-menopausa. Os IAs reduzem os níveis plasmáticos de estrogénio inibindo a aromatase, uma enzima que catalisa a biossíntese de estrogénio a partir de androgênio. O principal efeito colateral dos IAs é o aumento do risco de osteoporose (Sun *et al.*, 2017).

Em 5 anos de tratamento com inibidores da aromatase verifica-se uma redução da mortalidade por cancro da mama em cerca de 15% em comparação com 5 anos de tratamento com tamoxifeno. Em sequência os inibidores da aromatase reduzem significativamente as recorrências em cerca de 30%, mas não reduzem a mortalidade em comparação com o tamoxifeno. Nestes mesmos pacientes com alto risco de recaída ou histologia lobular o inibidor da aromatase inicial é a terapia preferida (Harbeck *et al.*, 2017).

Os efeitos colaterais em mulheres que tomaram anastrozol foram distúrbios musculoesqueléticos (Strasser-Weippl *et al.*, 2003). Nas mulheres que tomaram exemestano foram associadas a uma maior incidência de artralgia e diarreia (Gasco *et al.*, 2005).

#### **7.2.4. Agonistas dos recetores de estrogénio e progesterona**

Várias terapias hormonais alternativas foram utilizadas, sendo o acetado de megestrol e o estradiol opções mais baratas que precisam ser levadas em consideração. As progestinas (acetado de megestrol e medroxiprogesterona), estão associadas ao ganho de peso, retenção de líquidos e aumento do risco de eventos tromboembólicos (Reinert *et al.*, 2018).

Evidências sugerem que terapias combinadas de estrógeno-progesterona estão associadas a um maior risco do que as terapias com estrogénio sozinho (Perkins *et al.*, 2018).

#### **7.2.5. Terapia hormonal bioidêntica**

O aumento do risco de cancro da mama associado a terapia hormonal convencional fez com que muitas mulheres e profissionais médicos procurassem terapias hormonais mais seguras. O uso natural de alternativas, como terapia hormonal bioidêntica de composição personalizada aumentou, contudo permanece a incerteza quanto à eficácia e segurança da terapia, devido à falta de ensaios clínicos de investigação em larga escala (Perkins *et al.*, 2018).

A terapia hormonal bioidêntica contém classes de esteróides que são preparadas em farmácias e podem incluir qualquer número de hormonas bioidênticas, ao contrário da terapia hormonal aprovada pela FDA, que está disponível em doses padronizadas, uma dose personalizada de terapia hormonal bioidêntica é prescrita com base em um teste de saliva que estima os níveis séricos de hormonas. No entanto, este método contradiz um consenso global em que é utilizada a menor dose possível de terapia hormonal. Estudos mostraram uma correlação pobre entre os níveis de hormonas encontradas na saliva e no soro devido à flutuação de hormonas da saliva dependendo da hora, do dia e da dieta (Perkins *et al.*, 2018).

#### **7.2.6. Combinação de agentes endócrinos**

Para uma melhor eficácia da terapia endócrina é possível combinar diferentes classes de agentes. Pacientes com cancro da mama avançado que não usaram terapia endócrina e aqueles com tumores altamente sensíveis ao sistema endócrino poderiam obter um maior benefício com a combinação de terapia endócrina, mas são necessárias mais evidências antes de considerar a combinação da terapia endócrina na prática clínica (Reinert *et al.*, 2018).

#### **7.2.7. Moduladores seletivos do recetor de androgénio**

A utilização dos andrógenos diminuiu após a introdução do tamoxifeno e outros anti-estrogenios, principalmente devido aos seus efeitos colaterais masculinizantes (Christopoulos *et al.*, 2017).

O recetor andrógeno é expresso principalmente no cancro da mama, maioritariamente no subtipo do onde são expressos recetores homono-dependentes (RH) positivo, e a superexpressão de RA tem sido associada à resistência à terapia endócrina clássica em pacientes com cancro da mama (Arici *et al.*, 2020).

Os moduladores seletivos dos recetores de androgénio (MSRAs) são uma classe de fármacos direcionados aos recetores de androgénios utilizados no cancro da mama TN (Christopoulos *et al.*, 2017).

A enzalutamida é um antagonista RA de segunda geração aprovado para pacientes com cancro da próstata resistente à castração. Estudos avaliaram a enzalutamida em cancros da mama TN RA+ e mostrou uma taxa de benefício clínico de 33% em 16 semanas (Anestis *et al.*, 2020).

Embora os tratamentos direcionados a RA permitam que pacientes com cancro da mama TN metastático sejam tratados com agentes endócrinos menos tóxicos, continua a existir a necessidade de desenvolver novos biomarcadores preditivos (Anestis *et al.*, 2020).

Atualmente, os pacientes com cancro da mama são tratados exclusivamente com agentes quimioterápicos, pois a resposta à terapia endócrina padrão é bastante baixa. Na terapia endócrina neoadjuvante, a adição de um bloqueio de androgênios à terapia endócrina padrão afeta a proliferação das células do cancro da mama (Arici *et al.*, 2020).

### **7.2.8. Fármacos estabilizadores ósseos**

No cancro da mama inicial, os bisfosfonatos foram inicialmente usados para prevenir ou tratar os efeitos colaterais dos tratamentos endócrinos adjuvantes (principalmente inibidores da aromatase) no osso, tanto em mulheres na pré-menopausa quanto na pós-menopausa. Os bisfosfonatos adjuvantes reduzem a prevalência da recorrência do cancro da mama em mulheres na pós-menopausa (Harbeck *et al.*, 2017).

### **7.2.9. Quimioprevenção**

A quimioprevenção do cancro da mama é baseada na hipótese de que o processo de várias etapas de carcinogénese pode ser modulado, interrompido ou revertido por agentes naturais ou sintéticos. Pode ser primária para prevenir o aparecimento de doenças em indivíduos saudáveis em risco, secundária para tratar uma população com uma condição pré-maligna a fim de interromper o desenvolvimento do cancro ou terciária para proteger indivíduos curados de um cancro inicial contra segundos tumores primários (Gasco *et al.*, 2005).

Os MSREs mostraram ser terapias quimiopreventivas valiosas para reduzir o risco de cancro da mama em mulheres de alto risco na pré-menopausa (tamoxifeno) e na pós-menopausa (tamoxifeno e raloxifeno). A abordagem para prevenir o desenvolvimento da doença pode ser descrita como a abordagem direta para a quimioprevenção do cancro da mama (Swaby *et al.*, 2007).

### 7.2.10. Quimioterapia

A definição clássica de quimioterapia é o uso de agentes farmacológicos ou naturais que inibem o desenvolvimento do cancro da mama. O recetor de estrogénio é um alvo importante para a quimioterapia porque mais de 70% dos cancros da mama são cancros RE+ (positivos) (Sun *et al.*, 2017).

No cancro da mama invasivo precoce, são recomendados tratamentos neoadjuvantes antes da cirurgia com intenção curativa e tratamentos adjuvantes recomendados após a cirurgia, também com a intenção curativa. Estes tratamentos reduzem a recorrência e a mortalidade do cancro da mama, mas podem aumentar o risco de morte por outras doenças (Kerr *et al.*, 2022).

Um dos propósitos da quimioterapia neoadjuvante é poder realizar tumorectomia por razões estéticas e ter melhores resultados clínicos como uma mastectomia total, outra finalidade é obter informações clínicas sobre a resposta às terapias e fornecer terapias adicionais para melhorar os resultados clínicos (Iwamoto *et al.*, 2020). A resposta do cancro da mama HER2+ ou do cancro da mama TN à quimioterapia neoadjuvante é mais significativa do que a resposta do cancro da mama RE+ (positivo) ou cancro da mama HER2- (negativo) (Park *et al.*, 2020).

A quimioterapia adjuvante deve ser iniciada nas primeiras semanas após a cirurgia, pois cada semana adicional após 3-4 semanas pode prejudicar o resultado. Em 2016, uma análise de base populacional mostrou que atrasos além de 91 dias entre a cirurgia e o início da quimioterapia adjuvante estão associados a um resultado prejudicado no cancro da mama triplo negativo (Harbeck *et al.*, 2017).

Os padrões de quimioterapia no cancro da mama inicial são antracilinas e taxanos, administrados em combinação ou em sequência por um período de 18 a 24 semanas. De acordo com a sociedade americana de cancro, os medicamentos incluídos na quimioterapia são, docetaxel, paclitaxel, agentes de platina (cisplatina, carboplatina), vinorelbina (navelbina), capecitabina (xeloda), doxorubicina lipossômica (doxil), ciclofosfamida (cytoxan),

carboplatina (paraplatina) e muitos mais, no entanto, têm vários efeitos colaterais (Harbeck et al., 2017).

Os principais riscos com a antraciclina foram de doença cardíaca e leucemia mieloide aguda e os taxanos aumentaram o risco de leucemia (Kerr et al., 2022).

### 7.2.11. Nanopartículas

O desenvolvimento de novas modalidades é desejável para o tratamento do cancro, diminuindo assim os efeitos adversos. A nanomedicina do cancro foi introduzida nas últimas décadas para promover uma entrega direcionada de quimioterápicos (Jahan et al., 2021). As nanopartículas têm excelentes propriedades, como o reduzido tamanho, grande área de superfície, alta reatividade de superfície, propriedades físico-químicas únicas e alta relação superfície-volume e estas propriedades permitem novas oportunidades para deteção precoce, tratamento aprimorado e diagnóstico de muitas doenças humanas. As vantagens são capturar e transportar os fármacos em nanopartículas através da corrente sanguínea, prevenir a eliminação rápida, melhorar a biodisponibilidade, a solubilidade, estabilidade e resistência (Barzaman et al., 2020).

O uso de nanopartículas como sistemas de libertação de fármacos tem sido explorado para tratamentos, por revelarem citotoxicidade reduzida e melhor adesão do paciente (Liao et al., 2019).

Após a administração sistémica, os fármacos quimioterápicos têm de enfrentar vários obstáculos, como a degradação prematura e biodistribuição desigual, estas barreiras são responsáveis por graves efeitos colaterais indesejados e altos custos de tratamento da quimioterapia convencional (Jahan et al., 2021).

Autores relatam que nanopartículas combinadas com terapia fototérmica e quimioterapia tem uma maior eficácia. A irradiação próxima do infravermelho com quimioterapia é considerada mais eficaz contra as células do cancro da mama, aumentando o aquecimento local e libertação dos fármacos (Jahan et al., 2021).

Uma variedade de nanopartículas orgânicas, inorgânicas e híbridas foram desenvolvidas para fornecer os quimioterápicos para o tratamento do cancro da mama; vários ligantes com diferentes tamanhos são utilizados para direcionar as nanopartículas aos recetores específicos expressos em células do cancro da mama (Jahan et al., 2021). Exemplos de nanopartículas: albumina, nanopartículas baseadas em metal, nanopartículas lipídicas, lipossomas, nanopartículas poliméricas, micelas (Barzaman et al., 2020).

### 7.2.12. Resposta imune

O sistema imunológico elimina os tumores por reconhecer antígenos tumorais, desempenhando um papel ativo importante no desenvolvimento, progressão e controlo do cancro da mama (Emens, 2018); é capaz de reconhecer e erradicar células tumorais, o que se designa por imunovigilância. Os Linfócitos T Citotóxicos reconhecem o complexo Ag-MHC I estranho e matam as células tumorais; algumas células tumorais ao escapar do reconhecimento e resposta dos Linfócitos T Citotóxicos regulam negativamente a expressão de MHC I, desta forma, as células Natural Killer reconhecem células com baixa expressão de MHC I (Barzaman *et al.*, 2020).

Vários ensaios clínicos realizados testaram vacinas contra o cancro da mama em combinação com quimioterapia de baixa dose, para abrandar a supressão mediada por células T reguladoras, ou em combinação com quimioterapia de dose completa, para reduzir a carga tumoral (Emens, 2018).

As vacinas contra o cancro da mama estão a ser projetadas para induzir ou amplificar uma população de células T específicas do cancro que podem reconhecer e levar à sua extinção, ou seja, as vacinas incluem antígenos específicos para o tumor e são detetados como estranhas pelo sistema imunológico. Uma grande desvantagem das vacinas testadas até agora é a sua potência devido aos antígenos (Emens, 2018).

### 7.2.13. Anticorpos monoclonais

A prevenção biológica, conhecida principalmente como anticorpos monoclonais para o cancro da mama, foi desenvolvida para melhorar a qualidade de vida em pacientes com cancro da mama (Sun *et al.*, 2017). Os anticorpos monoclonais são preparados em laboratório e usados isoladamente ou em combinação com radioterapia e quimioterapia (Akram *et al.*, 2017).

O mecanismo de ação da conjugação anticorpo-fármaco envolve três etapas, ligação do anticorpo ao antígeno alvo, endocitose do complexo na célula tumoral e degradação, ou seja, libertação do fármaco (Barzaman *et al.*, 2020).

O trastuzumab é um conjugado anticorpo-fármaco cujos efeitos positivos sobre o cancro da mama HER2+ foram confirmados, no entanto pode levar à metástase cerebral, pois pode facilmente atravessar a barreira hematoencefálica (Barzaman *et al.*, 2020). O trastuzumab interrompe o ciclo celular durante a fase G1 pela inibição da proliferação, inibição da expressão de proteínas relacionadas à clivagem do bloqueador da quinase dependente de ciclina (Derakhshani *et al.*, 2020).

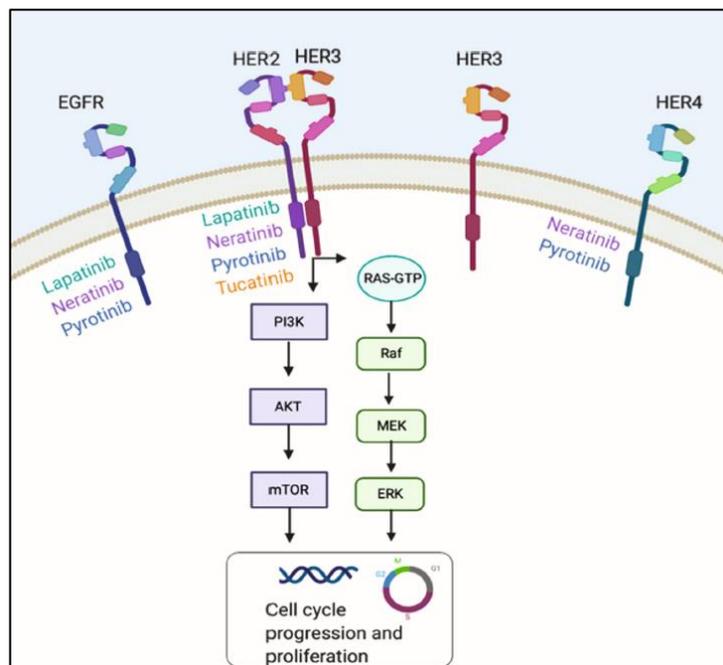
Semelhante ao trastuzumab, o pertuzumab, outro anticorpo monoclonal humanizado, pode-se ligar à porção extracelular do HER2; a combinação pertuzumab, trastuzumab e docetaxel foi aprovada para o tratamento de cancro da mama HER2+ (Sun *et al.*, 2017). O pertuzumab é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante anti-HER2 (Oh *et al.*, 2020).

No caso do cancro da mama com HER2 o tratamento padrão é uma terapia combinada de anticorpo monoclonal anti HER2, ou seja, trastuzumab, pertuzumab e quimioterapia. O tratamento do cancro da mama TN é mais desafiador em comparação com outros cancros da mama e o tratamento padrão é a quimioterapia enquanto o tratamento alternativo poderá ser a quimioterapia combinada, ou seja, quimioterapia e bevacizumab, um anticorpo monoclonal humanizado recombinante contra o fator vascular (VEGF) (Barzaman *et al.*, 2020).

#### **7.2.14. Inibidores da tirosina quinase**

Os inibidores de tirosina quinase tem a vantagem de administração oral, múltiplos alvos e menor cardiotoxicidade em comparação com anticorpos monoclonais intravenosos (Xuhong *et al.*, 2019).

As terapias direcionadas a HER de espectro mais amplo também mostraram bons níveis de eficácia em mulheres com cancro da mama HER2+. O lapatinib, um inibidor duplo das tirosinas quinases EGFR (HER1) e HER2, como demonstrado na Figura 5, em combinação com capecitabina, demonstrou prolongar a sobrevida livre de progressão mediana em relação à capecitabina isolada, após terapia baseada em trastuzumab. O neratinib, um inibidor irreversível de HER1, HER2 e HER4, demonstrado na Figura 5, melhora a taxa de sobrevida livre de progressão da doença invasiva em 2 anos, em relação ao placebo, quando administrado após quimioterapia e terapia adjuvante baseada em trastuzumab para mulheres com cancro da mama HER2+ (Oh *et al.*, 2020); este é o único inibidor da tirosina quinase aprovado para o cancro da mama em estágio inicial, é frequentemente utilizado em pacientes com tumores de alto risco RH+ e HER2+ mas o seu uso costuma ser limitado devido à alta incidência de diarreia (Schlam *et al.*, 2021). O lapatinib foi inicialmente estudado em cenários de metástase em ensaios de fase I, em pacientes com cancro da mama HER2 avançado (Schlam *et al.*, 2021).



**Figura 5:** Mecanismo de ação dos inibidores da tirosina quinase. (Adaptado de: Schlam e Swain (2021)).

### 7.2.15. Inibidores de poli(adenosina difosfato-ribose) polimerase

O poli(adenosina difosfato-ribose) polimerase (PARP) é essencial para reparar o ADN quando ele é danificado. Em células normais, as quebras das ligações são reparadas por recombinação homóloga sem erros. Os inibidores de PARP são usados em cancros da mama metastáticos, quando há defeitos na via de recombinação homóloga devido à falha funcional do BRCA. Os inibidores de PARP induzem letalidade sintética ao impedir o reparo por excisão de bases; olaparib, talazoparib, rucaparib, niraparib e veliparib são cinco inibidores de PARP atualmente disponíveis (Lee *et al.*, 2020).

O olaparibe, um inibidor de PARPs, foi aprovado para o tratamento de pacientes com cancro da mama metastático HER2-negativo, previamente tratados com quimioterapia no modo neoadjuvante, adjuvante ou configuração metastática; o talazoparib é considerado o inibidor de PARPs mais potente para o tratamento de agente único em doenças em contexto neoadjuvante; outros inibidores PARPs, niraparib, rucaparib, veliparib, ainda estão em avaliação clínica em cancro da mama tanto em monoterapia quanto em diferentes combinações. Estudos mostraram que os inibidores PARPs são capazes de inibir o crescimento celular e promover a morte das células do cancro da mama (Cocco *et al.*, 2020).

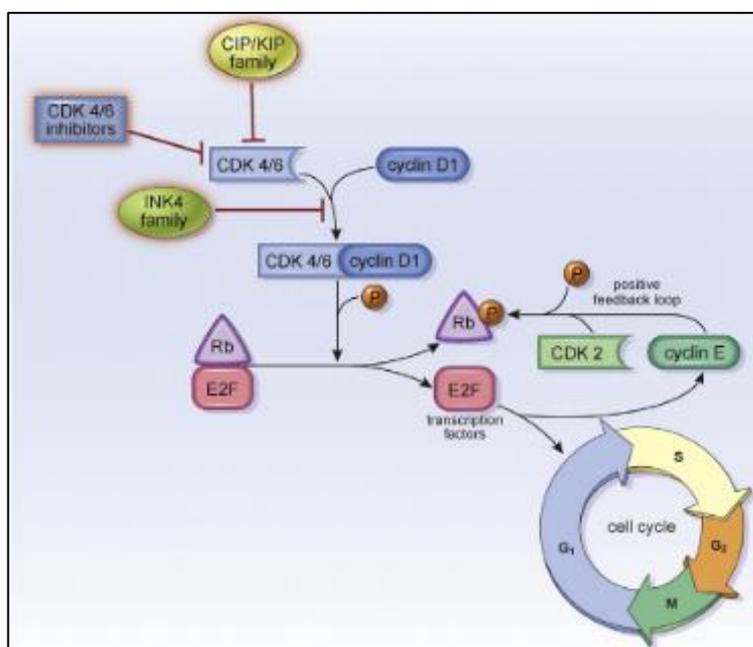
### 7.2.16. Inibidores de CDK4/6

A manutenção da homeostase tecidual depende de dois processos fisiológicos principais, a divisão celular e a morte. Com estes mecanismos, as células são capazes de

responder ao dano tecidual e proliferar de acordo com as necessidades do tecido, evitando a proliferação excessiva e limitando um potencial cancro (Piezzo *et al.*, 2020).

Os inibidores CDK4/6 dependentes de ciclina (CDK) usados no tratamento do cancro da mama metastático interrompem os sinais hormonais intracelulares que estimulam a proliferação de células malignas (Scott *et al.*, 2017).

No ciclo celular, a ciclina D1 liga-se ao local catalítico de CDK4 ou CDK6 e serve para ativar a sua função quinase, depois é criado um complexo ciclina D1-CDK4/6 que fosforila a proteína Rb (Proteína do retinoblastoma), esta proteína atua como um supressor do tumor, retardando a progressão do ciclo celular para a fase S, e são libertados fatores de transcrição da fase G1 para S do ciclo celular, incluindo proteínas da família E2F, tal como demonstrado na Figura 6. Os inibidores da quinase dependentes de ciclina impedem a divisão celular descontrolada bloqueando a ligação de CDK4/6 à ciclina D (Scott *et al.*, 2017).



**Figura 6:** Inibidores CDK4/6 no ciclo celular. (Adaptado de: Scott, Lee e Abraham (2017)).

Foram realizados ensaios clínicos com eficácia demonstrada e perfil de toxicidade no cancro da mama (Piezzo *et al.*, 2020), e estão a ser desenvolvidos na clínica três inibidores de CDK4/6, palbociclib, ribociclib e abemaciclib (Patel *et al.*, 2018).

O palbociclib é associado à inibição do crescimento tumoral especificamente nas células luminais (Reinert *et al.*, 2018). O ribociclib demonstrou eficácia semelhante em combinação com tamoxifeno ou inibidor de aromatase como terapia de primeira linha em mulheres na pré-menopausa. Também foi demonstrado que a combinação de fulvestrant com o palbociclib, ribociclib ou abemaciclib dobrou a sobrevida livre de progressão em comparação com fulvestrant sozinho (Pandey *et al.*, 2019).

A desregulação da via ciclina D-CDK4/6-pRb representa um mediador chave da resistência endócrina no cancro da mama RH+, e a inclusão de inibidores de CDK4/6 em combinação com terapia endócrina nas diretrizes internacionais de tratamento, na terapia inicial e também após a progressão da doença depois da terapia endócrina, representa o avanço mais relevante no tratamento do cancro da mama RH+, HER2- ou metastático. As toxicidades são facilmente tratáveis e podem ser controladas com ajuste de dose, a toxicidade hematológica é observada nos três inibidores, sendo mais frequente com palbociclibe e ribociclibe (Piezzo *et al.*, 2020).

A ativação da via fosfoinositídeo 3-quinase (PI3K) ocorre com frequência no cancro da mama, levando potencialmente a resistências à terapia endócrina. A combinação de inibidores de PI3K e CDK4/6 supera a resistência. A combinação de palbociclib e inibidor duplo de mTOR quinase, inibiu sinergicamente a proliferação e induziu a parada do ciclo celular em G1 em linhas celulares de cancro da mama RH-negativo que expressam pRb (Piezzo *et al.*, 2020).

Os inibidores de CDK4/6 podem reprimir as células T reguladoras imunossupressoras (Tregs) e aumentar a resposta das células T efetoras ao aumentar o nível de citocinas (IL-2) no microambiente tumoral. Também foi demonstrado que o complexo ciclina D-CDK4 desempenha um papel na redução da expressão de PD-L1, ou seja, os inibidores CDK4/6 mostram benefício combinatório quando combinados com a terapia anti-PD-L1 (Piezzo *et al.*, 2020).

### 7.2.17. Inibidores PI3K

A PI3K é uma enzima ligada à membrana plasmática ativada por recetores de tirosina quinase e por recetores acoplados à proteína G (Miricescu *et al.*, 2020). A via de sinalização é ativada pela estimulação do recetor tirosina quinase, que por sua vez desencadeia a ativação do PI3K, seguida pela fosforilação do AKT e do complexo mTOR1. As PI3Ks são moléculas essenciais nesta cascata que, em última análise, leva ao crescimento de células cancerígenas (Costa *et al.*, 2018).

A ativação da via PI3K/AKT/mTOR desempenha um papel fundamental na proliferação e sobrevivência, é um mecanismo adaptativo de resistência ao tratamento de cancro da mama RE+ e pode se correlacionar com um pior resultado em pacientes tratados com terapias endócrinas. De facto, PI3K, AKT e efetores *downstream* de mTOR podem fosforilar e ativam o RE na ausência de estrogênio, conferindo resistência às hormonas endócrinas. Múltiplos mecanismos ativam essa via no contexto de resistência endócrina, exemplo disso são mutações ativadoras em PI3K ou AKT quinases, perda da função PTEN (um supressor do

tumor que regula a ativação de PI3K/AKT), ativação das vias do receptor de fator de crescimento, como a via de IGF-1R. Na verdade, as mutações de PI3K ocorrem em mais de 30% dos cânceres da mama RE+ (Patel *et al.*, 2018).

A eficácia clínica de buparlisib, um antagonista de PI3K com atividade contra todas as isoformas de PI3K, já foi avaliada em um estudo de fase 3, os eventos adversos mais comuns foram aumento da alanina aminotransferase, aumento do aspartato aminotransferase, hiperglicemia e erupção cutânea. Este antagonista de PI3K está sob investigação para o tratamento do câncer da mama triplo negativo. O pictilisib é outro inibidor da PI3K com maior atividade de subunidade inibitória do que buparlisib, que mostrou um perfil de toxicidade favorável em histologia múltipla num ensaio de fase I, os eventos mais comuns foram náuseas, erupções cutâneas e fadiga. O alpelisib é um composto inibidor oral específico de PI3K de classe I, que mostrou evidências preliminares de atividade antitumoral para o tratamento do câncer da mama RH+ HER2- (Costa *et al.*, 2018).

A combinação de tamoxifeno com inibidores de PI3K aumenta os efeitos dos antiestrogênios, refletindo assim a influência da via PI3K/AKT na resistência endócrina adquirida (Miricescu *et al.*, 2020).

### 7.2.18. Inibidores Akt

A proteína quinase B ou também denominada de Akt, é uma serina/treonina quinase que apresenta três isoformas; Akt1, Akt2 e Akt3 (Jabbarzadeh Kaboli *et al.*, 2020).

A Akt é uma componente chave da via fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) que regula processos celulares fundamentais, incluindo sobrevivência, proliferação e diferenciação (Jabbarzadeh Kaboli *et al.*, 2020).

O ipatasertib é um inibidor de Akt, o único inibidor de Akt para o tratamento do câncer da mama triplo negativo em investigação clínica (Jabbarzadeh Kaboli *et al.*, 2020).

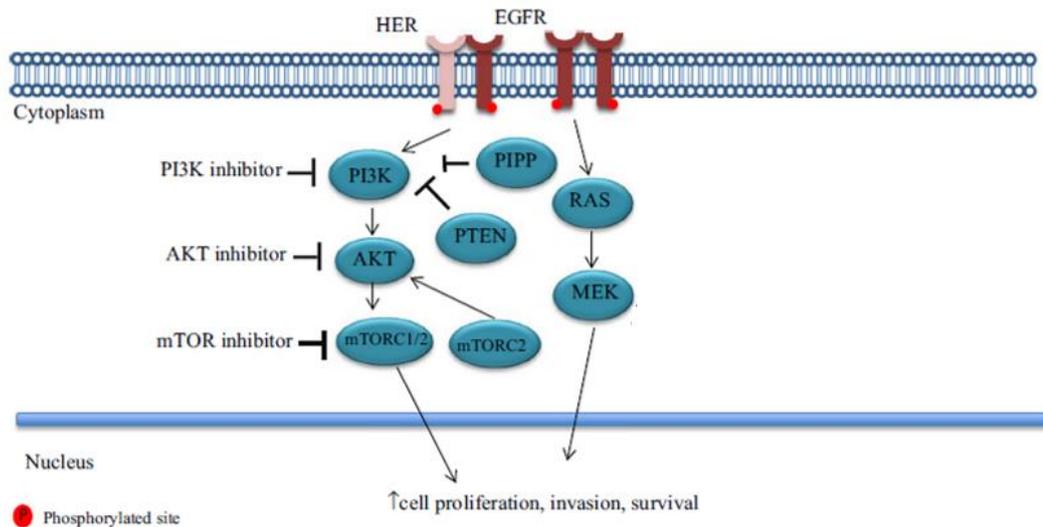
### 7.2.19. Inibidores mTOR

O complexo PI3K/AKT/mTOR é uma via de sinalização com papel importante em atividades celulares essenciais, tais como: metabolismo celular, crescimento celular, proliferação celular, apoptose e angiogênese, um ligante, por exemplo, insulina ou um fator de crescimento semelhante à insulina, liga a um receptor da membrana celular, como receptores para tirosina quinase ou receptores acoplados à proteína G. (Miricescu *et al.*, 2020).

A via de sinalização é ativada pela estimulação do receptor da tirosina quinase, que por sua vez desencadeia a ativação do PI3K, seguida pela fosforilação do Akt e do complexo mTOR

(Costa *et al.*, 2018). Esta via é ativada em aproximadamente 30% a 40% dos cancros da mama, particularmente no subtipo RH+ (Pandey *et al.*, 2019).

O inibidor de mTOR everolimus foi aprovado pela FDA para o tratamento do cancro da mama RH+ em combinação com exemestano (Reinert *et al.*, 2018). Estudos demonstram que o everolimus inibiu o crescimento de células do cancro da mama humano através da regulação negativa das vias de sinalização PI3K/AKT/mTOR (Du *et al.*, 2018). Este análogo da rapamicina que inibe o complexo mTOR, envolvido na translocação do mARN, na síntese de proteínas e lípidos, promove o crescimento celular e a organização celular. A mTOR está a jusante de PI3K/AKT e contém dois complexos (mTORC1 e mTORC2) que funcionam de maneira diferente, apesar da sua estrutura semelhante: o mTORC1 promove a translocação do mARN, e a síntese proteica e a síntese lipídica, estimulando assim o crescimento celular, enquanto o mTORC2 está envolvido na fosforilação do AKT e na organização celular. (Miricescu *et al.*, 2020).



**Figura 7:** Alvos na via PI3K/AKT/mTOR para o desenvolvimento de medicamentos para o cancro da mama triplo negativo. (Adaptado de: Costa, Han e Gradishar (2018)).

## 8. Conclusão

O cancro da mama é a doença maligna mais comum no sexo feminino. Devido à discrepância de acesso às terapêuticas do cancro da mama entre os países desenvolvidos e os países em desenvolvimento conclui-se que a taxa de mortalidade é maior nos países em desenvolvimento.

Conforme as características moleculares do cancro, esta patologia é classificada em diferentes subtipos e existem terapias do cancro da mama direcionadas aos alvos terapêuticos específicos, isto significa que, o cancro da mama hormono-dependente beneficia de terapias hormonais direcionadas aos recetores hormonais, o cancro da mama HER2 utilizam anticorpos monoclonais humanizados e terapias direcionadas a HER e o cancro da mama triplo negativo a terapêutica sistémica vantajosa é a quimioterapia.

Deve existir uma ativa investigação científica na procura de novos modelos para prevenir, detetar, diagnosticar e tratar o cancro da mama. Todos os ensaios clínicos realizados devem sustentar eficácia e segurança. Atualmente existem em desenvolvimento vacinas contra o cancro da mama com resultados preliminares mas promissores que visam prevenir o cancro da mama triplo negativo, evitando a remoção cirúrgica.

Com o aumento da resistência às terapias já existentes para o tratamento do cancro da mama, é fundamental a contínua investigação e avanços em relação a terapias específicas, nomeadamente inibidores de vários alvos como é o caso dos inibidores PARP, inibidores da tirosina quinase, inibidores de CDK4/6 e inibidores da via PI3K/Akt/mTOR, ou seja, neste momento estas terapias pertencem também aos tratamentos de primeira linha de pacientes com cancro da mama.

Desta forma, estas novas terapias direcionadas podem ser combinadas com terapias já existentes, tal como, os moduladores seletivos do recetor de estrogénio, os inibidores de aromatase e os reguladores negativos seletivos de recetores de estrogênio.

Em suma, os alvos terapêuticos de previsão irão possibilitar a decisão do médico na terapêutica adequada a aplicar, quanto mais precocemente for diagnosticado o cancro da mama mais possibilidade de sobrevida principiando o tratamento para esta patologia numa fase inicial.

## 9. Bibliografia

- Akbari, M. E., [et al.] - **Saving the Breast Saves the Lives of Breast Cancer Patients.** *Int J Surg Oncol.* Vol. 2020. (2020). p. 8709231. ISSN: 2090-1402
- Akram, Muhammad, [et al.] - **Awareness and current knowledge of breast cancer.** *Biological Research.* Vol. 50. n.º 1 (2017). p. 33. Disponível em <https://doi.org/10.1186/s40659-017-0140-9>. ISSN: 0717-6287
- Anestis, A., [et al.] - **Androgen Receptor in Breast Cancer-Clinical and Preclinical Research Insights.** *Molecules.* Vol. 25. n.º 2 (2020). ISSN: 1420-3049
- Arici, S., [et al.] - **The Clinical Importance of Androgen Receptor Status in Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Turkish Patients with Local and Locally Advanced Breast Cancer.** *Oncol Res Treat.* Vol. 43. n.º 9 (2020). p. 435-440. ISSN: 2296-5270
- Barzaman, K., [et al.] - **Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments.** *Int Immunopharmacol.* Vol. 84. (2020). p. 106535. ISSN: 1567-5769
- Breast cancer - **Oncotype DX Tests.** [Consultado a 15 de junho 2023] Disponível em: <https://www.breastcancer.org/screening-testing/oncotype-dx>
- Castaneda, S. A.; Strasser, J. - **Updates in the Treatment of Breast Cancer with Radiotherapy.** *Surg Oncol Clin N Am.* Vol. 26. n.º 3 (2017). p. 371-382. ISSN: 1055-3207
- Christopoulos, P. F., [et al.] - **The Role of the Androgen Receptor Signaling in Breast Malignancies.** *Anticancer Res.* Vol. 37. n.º 12 (2017). p. 6533-6540. ISSN: 0250-7005
- Cocco, S., [et al.] - **Biomarkers in Triple-Negative Breast Cancer: State-of-the-Art and Future Perspectives.** *Int J Mol Sci.* Vol. 21. n.º 13 (2020). ISSN: 1422-0067
- Costa, R. L. B.; Han, H. S.; Gradishar, W. J. - **Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in triple-negative breast cancer: a review.** *Breast Cancer Res Treat.* Vol. 169. n.º 3 (2018). p. 397-406. ISSN: 0167-6806
- Liga portuguesa contra o cancro da mama - **Cancro da mama.** [Consultado a 26 de junho 2023] Disponível em: <https://www.ligacontracancro.pt/cancro-da-mama/>
- Derakhshani, A., [et al.] - **Overcoming trastuzumab resistance in HER2-positive breast cancer using combination therapy.** *J Cell Physiol.* Vol. 235. n.º 4 (2020). p. 3142-3156. ISSN: 0021-9541

- Du, L., [et al.] - **Everolimus inhibits breast cancer cell growth through PI3K/AKT/mTOR signaling pathway.** *Mol Med Rep.* Vol. 17. n.º 5 (2018). p. 7163-7169. ISSN: 1791-2997
- Emens, Leisha A. - **Breast Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes.** *Clinical Cancer Research.* Vol. 24. n.º 3 (2018). p. 511-520. Consult. em 6/27/2023. Disponível em <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-3001>. ISSN: 1078-0432
- Fallah, Y., [et al.] - **MYC-Driven Pathways in Breast Cancer Subtypes.** *Biomolecules.* Vol. 7. n.º 3 (2017). ISSN: 2218-273x
- Gasco, M., [et al.] - **SERMs in chemoprevention of breast cancer.** *Eur J Cancer.* Vol. 41. n.º 13 (2005). p. 1980-9. ISSN: 0959-8049
- Gerratana, L., [et al.] - **Androgen receptor in triple negative breast cancer: A potential target for the targetless subtype.** *Cancer Treat Rev.* Vol. 68. (2018). p. 102-110. ISSN: 0305-7372
- Gonzalez-Ericsson, P. I., [et al.] - **The path to a better biomarker: application of a risk management framework for the implementation of PD-L1 and TILs as immuno-oncology biomarkers in breast cancer clinical trials and daily practice.** *J Pathol.* Vol. 250. n.º 5 (2020). p. 667-684. ISSN: 0022-3417
- Haldosén, L. A.; Zhao, C.; Dahlman-Wright, K. - **Estrogen receptor beta in breast cancer.** *Mol Cell Endocrinol.* Vol. 382. n.º 1 (2014). p. 665-672. ISSN: 0303-7207
- Harbeck, N.; Gnant, M. - **Breast cancer.** *Lancet.* Vol. 389. n.º 10074 (2017). p. 1134-1150. ISSN: 0140-6736
- Huss, Linnea, [et al.] - **Vitamin D receptor expression in invasive breast tumors and breast cancer survival.** *Breast Cancer Research.* Vol. 21. n.º 1 (2019). p. 84. Disponível em <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1169-1>. ISSN: 1465-542X
- Iwamoto, T., [et al.] - **Biomarkers of neoadjuvant/adjuvant chemotherapy for breast cancer.** *Chin Clin Oncol.* Vol. 9. n.º 3 (2020). p. 27. ISSN: 2304-3865
- Jabbarzadeh Kaboli, P., [et al.] - **Akt-targeted therapy as a promising strategy to overcome drug resistance in breast cancer - A comprehensive review from chemotherapy to immunotherapy.** *Pharmacol Res.* Vol. 156. (2020). p. 104806. ISSN: 1043-6618
- Jafari, S. H., [et al.] - **Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers.** *J Cell Physiol.* Vol. 233. n.º 7 (2018). p. 5200-5213. ISSN: 0021-9541

- Jahan, S.; Karim, M. E.; Chowdhury, E. H. - **Nanoparticles Targeting Receptors on Breast Cancer for Efficient Delivery of Chemotherapeutics.** *Biomedicines*. Vol. 9. n.º 2 (2021). ISSN: 2227-9059
- Kerr, A. J., [et al.] - **Adjuvant and neoadjuvant breast cancer treatments: A systematic review of their effects on mortality.** *Cancer Treat Rev*. Vol. 105. (2022). p. 102375. ISSN: 0305-7372
- Kowalczyk, W., [et al.] - **Steroid Receptors in Breast Cancer: Understanding of Molecular Function as a Basis for Effective Therapy Development.** *Cancers (Basel)*. Vol. 13. n.º 19 (2021). ISSN: 2072-6694
- Krishnamurti, U.; Silverman, J. F. - **HER2 in breast cancer: a review and update.** *Adv Anat Pathol*. Vol. 21. n.º 2 (2014). p. 100-7. ISSN: 1072-4109
- Kuhl, H.; Schneider, H. P. - **Progesterone--promoter or inhibitor of breast cancer.** *Climacteric*. Vol. 16 Suppl 1. (2013). p. 54-68. ISSN: 1369-7137
- Lee, A.; Moon, B. I.; Kim, T. H. - **BRCA1/BRCA2 Pathogenic Variant Breast Cancer: Treatment and Prevention Strategies.** *Ann Lab Med*. Vol. 40. n.º 2 (2020). p. 114-121. ISSN: 2234-3806
- Lewis-Wambi, J. S.; Jordan, V. C. - **Treatment of Postmenopausal Breast Cancer with Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs).** *Breast Dis*. Vol. 24. (2005). p. 93-105. ISSN: 0888-6008
- Li, G.; Hu, J.; Hu, G. - **Biomarker Studies in Early Detection and Prognosis of Breast Cancer.** *Adv Exp Med Biol*. Vol. 1026. (2017). p. 27-39. ISSN: 0065-2598
- Liao, D. J.; Dickson, R. B. - **c-Myc in breast cancer.** *Endocr Relat Cancer*. Vol. 7. n.º 3 (2000). p. 143-64. ISSN: 1351-0088
- Liao, W. S., [et al.] - **Targeting EGFR of triple-negative breast cancer enhances the therapeutic efficacy of paclitaxel- and cetuximab-conjugated nanodiamond nanocomposite.** *Acta Biomater*. Vol. 86. (2019). p. 395-405. ISSN: 1742-7061
- Miricescu, D., [et al.] - **PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Breast Cancer: From Molecular Landscape to Clinical Aspects.** *Int J Mol Sci*. Vol. 22. n.º 1 (2020). ISSN: 1422-0067
- Molina, L., [et al.] - **GPER-1/GPR30 a novel estrogen receptor sited in the cell membrane: therapeutic coupling to breast cancer.** *Expert Opin Ther Targets*. Vol. 21. n.º 8 (2017). p. 755-766. ISSN: 1472-8222

- Noh, S.; Kim, J. Y.; Koo, J. S. - **Metabolic differences in estrogen receptor-negative breast cancer based on androgen receptor status.** *Tumour Biol.* Vol. 35. n.º 8 (2014). p. 8179-92. ISSN: 1010-4283
- Oh, Do-Youn; Bang, Yung-Jue - **HER2-targeted therapies — a role beyond breast cancer.** *Nature reviews. Clinical oncology.* Vol. 17. n.º 1 (2020). p. 33-48. ISSN: 1759-4774
- Pandey, K., [et al.] - **Molecular mechanisms of resistance to CDK4/6 inhibitors in breast cancer: A review.** *Int J Cancer.* Vol. 145. n.º 5 (2019). p. 1179-1188. ISSN: 0020-7136
- Park, Y. R., [et al.] - **Absence of estrogen receptor is associated with worse oncologic outcome in patients who were received neoadjuvant chemotherapy for breast cancer.** *Asian J Surg.* Vol. 43. n.º 3 (2020). p. 467-475. ISSN: 1015-9584
- Patel, H. K.; Bihani, T. - **Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and selective estrogen receptor degraders (SERDs) in cancer treatment.** *Pharmacol Ther.* Vol. 186. (2018). p. 1-24. ISSN: 0163-7258
- Perkins, M. S.; Louw-du Toit, R.; Africander, D. - **Hormone Therapy and Breast Cancer: Emerging Steroid Receptor Mechanisms.** *J Mol Endocrinol.* Vol. 61. n.º 4 (2018). p. R133-r160. ISSN: 0952-5041
- Piezzo, Michela, [et al.] - **Targeting Cell Cycle in Breast Cancer: CDK4/6 Inhibitors.** *International Journal of Molecular Sciences.* Vol. 21. n.º 18 (2020). p. 6479. Disponível em <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/18/6479>. ISSN: 1422-0067
- Proietti, C. J.; Cenciarini, M. E.; Elizalde, P. V. - **Revisiting progesterone receptor (PR) actions in breast cancer: Insights into PR repressive functions.** *Steroids.* Vol. 133. (2018). p. 75-81. ISSN: 0039-128x
- Rigiracciolo, D. C., [et al.] - **IGF-1/IGF-1R/FAK/YAP Transduction Signaling Prompts Growth Effects in Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) Cells.** *Cells.* Vol. 9. n.º 4 (2020). Disponível em [https://mdpi-res.com/d\\_attachment/cells/cells-09-01010/article\\_deploy/cells-09-01010-v3.pdf?version=1607313541](https://mdpi-res.com/d_attachment/cells/cells-09-01010/article_deploy/cells-09-01010-v3.pdf?version=1607313541). ISSN: 2073-4409
- Schlam, Ilana; Swain, Sandra M. - **HER2-positive breast cancer and tyrosine kinase inhibitors: the time is now.** *npj Breast Cancer.* Vol. 7. n.º 1 (2021). p. 56. Disponível <https://doi.org/10.1038/s41523-021-00265-1>. ISSN: 2374-4677

- Scott, S. C.; Lee, S. S.; Abraham, J. - **Mechanisms of therapeutic CDK4/6 inhibition in breast cancer.** *Semin Oncol.* Vol. 44. n.º 6 (2017). p. 385-394. ISSN: 0093-7754
- Secreto, G.; Girombelli, A.; Krogh, V. - **Androgen excess in breast cancer development: implications for prevention and treatment.** *Endocr Relat Cancer.* Vol. 26. n.º 2 (2019). p. R81-r94. ISSN: 1351-0088
- Shagufta, [et al.] - **Recent progress in selective estrogen receptor downregulators (SERDs) for the treatment of breast cancer.** *RSC Med Chem.* Vol. 11. n.º 4 (2020). p. 438-454. ISSN: 2632-8682
- Shah, C., [et al.] - **Novel radiation therapy approaches for breast cancer treatment.** *Semin Oncol.* Vol. 47. n.º 4 (2020). p. 209-216. ISSN: 0093-7754
- Strasser-Weippl, Kathrin; Goss, Paul E. - **Prevention of Breast Cancer Using SERMs and Aromatase Inhibitors.** *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia.* Vol. 8. n.º 1 (2003). p. 5-18. Disponível <https://doi.org/10.1023/A:1025727103811>. ISSN: 1573-7039
- Sun, Y. S., [et al.] - **Risk Factors and Preventions of Breast Cancer.** *Int J Biol Sci.* Vol. 13. n.º 11 (2017). p. 1387-1397. ISSN: 1449-2288
- Swaby, R. F.; Sharma, C. G.; Jordan, V. C. - **SERMs for the treatment and prevention of breast cancer.** *Rev Endocr Metab Disord.* Vol. 8. n.º 3 (2007). p. 229-39. ISSN: 1389-9155
- Vasiliou, S. K.; Diamandis, E. P. - **Androgen receptor: A promising therapeutic target in breast cancer.** *Crit Rev Clin Lab Sci.* Vol. 56. n.º 3 (2019). p. 200-223. ISSN: 1040-8363
- Veronesi, U., [et al.] - **Breast cancer.** *Lancet.* Vol. 365. n.º 9472 (2005). p. 1727-41. ISSN: 0140-6736
- Vranic, S., [et al.] - **PD-L1 status in breast cancer: Current view and perspectives.** *Semin Cancer Biol.* Vol. 72. (2021). p. 146-154. ISSN: 1044-579x
- Winters, S., [et al.] - **Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening.** *Prog Mol Biol Transl Sci.* Vol. 151. (2017). p. 1-32. ISSN: 1877-1173
- Xuhong, J. C., [et al.] - **Mechanism, safety and efficacy of three tyrosine kinase inhibitors lapatinib, neratinib and pyrotinib in HER2-positive breast cancer.** *Am J Cancer Res.* Vol. 9. n.º 10 (2019). p. 2103-2119. ISSN: 2156-6976

Yip, C. H.; Rhodes, A. - **Estrogen and progesterone receptors in breast cancer.** *Future Oncol.* Vol. 10. n.º 14 (2014). p. 2293-301. ISSN: 1479-6694

Zhu, C., [et al.] - **PI3K/Akt and MAPK/ERK1/2 signaling pathways are involved in IGF-I-induced VEGF-C upregulation in breast cancer.** *J Cancer Res Clin Oncol.* Vol. 137. n.º 11 (2011). p. 1587-94. ISSN: 0171-5216