



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Inês Isabel da Silva Fernandes Duarte

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Novas Abordagens ao Cancro da Mama Triplo Negativo” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Abrunheiro e do Professor Doutor Alcino Leitão, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Fevereiro de 2021



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Inês Isabel da Silva Fernandes Duarte

Relatório de Estágio e Monografia intitulada "Novas Abordagens ao Cancro da Mama Triplo Negativo" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Dra. Ana Abrunheiro e do Professor Doutor Alcino Leitão, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Fevereiro, 2021

Inês Isabel da Silva Fernandes Duarte, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2014227045, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Novas Abordagens ao Cancro da Mama Triplo Negativo” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 10 de fevereiro de 2021.

Inês Isabel da Silva Fernandes Duarte

(Inês Isabel da Silva Fernandes Duarte)

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Alcino Leitão, na qualidade de meu orientador, pela disponibilidade e ajuda incansável que tornaram esta monografia possível.

À Dra. Ana Abrunheiro e a toda a equipa da farmácia Dias Amaral, por toda a amizade, paciência e carinho. Por todos os ensinamentos que me transmitiram, o meu muito obrigada.

Aos meus pais por sempre me apoiarem e acompanharem em todos os momentos. Ao meu pai, por todo o esforço e dedicação. À minha mãe, por ser o melhor exemplo de força e resiliência. Obrigada por tornarem este sonho possível.

Às minhas amigas, obrigada por me acompanharem nos bons e maus momentos de toda esta jornada. Guardo comigo todos os momentos partilhados que tornaram esta viagem incrível.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, por me ter feito crescer tanto.

*“A vida não é tanto
Sobre as metas,
Sobre o sucesso ou sobre
A linha de chegada.
É muito mais sobre
A pessoa que te tornas
Ao longo da caminhada.”*

Sofia de Castro Fernandes

ÍNDICE

PARTE I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	9
Introdução	10
Contextualização da Farmácia	11
Análise SWOT	12
A. ANÁLISE INTERNA	13
I. PONTOS FORTES	13
a) Integração na Equipa da Farmácia	13
b) Participação em Tarefas Diárias da Farmácia	13
c) Prestação de Serviços Farmacêuticos	15
d) Relação Farmacêutico-Utente	16
II. PONTOS FRACOS	16
a) Associação entre nomes comerciais e respetivo princípio ativo.....	16
B. ANÁLISE EXTERNA	17
III. OPORTUNIDADES	17
a) Localização da Farmácia	17
b) Aprendizagem contínua	17
c) Sistema informático.....	18
d) Dinamismo	18
IV. AMEAÇAS	19
a) Falta de consciencialização da população para a utilização do MSRM	19
b) Situação atual associada à pandemia Covid-19	19
CASOS CLÍNICOS	20
Caso Clínico 1	20
Caso Clínico 2	21
Caso Clínico 3	21
Caso Clínico 4.....	22
Conclusão	22

PARTE II - Monografia – Novas Abordagens no Cancro da Mama Triplo Negativo

Resumo	24
Abstract	25
Lista de Abreviaturas	26
1. Introdução	28
2. Epidemiologia	29
3. Classificação e Histologia do Cancro da Mama Triplo Negativo	30
4. Especificidades e Desafios do Cancro da Mama Triplo Negativo	31

5. Novas Abordagens no cancro da mama triplo negativo	33
5.1 Imunoterapia	34
5.2 Inibidores Poli-ADP-ribose polimerase	35
5.3 Terapia à base de conjugados anticorpo-fármaco Anti-Top2.....	36
6. Terapias emergente no cancro da mama triplo negativo	37
6.1 Inibidores do recetor de androgénio	37
6.2 Inibidores da via PI3K/AKT/mTOR	38
6.3 Proteína cinase ativada por AMP.....	41
6.4 Recetores tirosina-cinase.....	42
6.4.1 Inibidor do recetor do fator de crescimento epidermal	42
6.4.2 Inibidores do fator de crescimento endotelial vascular	43
6.5 Recetor de estrogénio beta.....	43
7. O Farmacêutico no Ensaio Clínico	44
8. Conclusão	45
9. Referências Bibliográficas.....	47

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Representação do maior número de casos de cancro, por país, em ambos os sexos e todas as idades.....	29
Figura 2: Taxa de incidência e mortalidade associadas ao cancro, em 2020, a nível mundial, em ambos os sexos e todas as idades.....	30
Figura 3: Representação esquemática dos subtipos de cancro da mama triplo negativo.....	31
Figura 4 Ilustração gráfica dos alvos terapêuticos da imunoterapia, inibição PARP e conjugado anticorpo-fármaco no cancro da mama triplo-negativo	34
Figura 5: Estrutura química do <i>sacituzumab govetican</i>	37
Figura 6: Representação esquemática da cascata PI3K/AKT/mTOR.....	39
Figura 7: Estrutura química de alguns dos inibidores PI3K/AKT/mTOR sob investigação para o tratamento do cancro de mama triplo-negativo.....	40
Figura 8: Representação esquemática da consequência da ativação do AMPK.....	42
Figura 9: Gráfico representativo do número de ensaios clínicos registados, ao longo do tempo, desde o ano de 2000 até dia 2 de fevereiro de 2021.....	45

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Esquematização da contextualização da Farmácia Dias Amaral.	11
Tabela 2: Sistematização dos aspetos positivos e negativos abordados.....	12
Tabela 3: Resumo dos fármacos aprovados pela FDA para o tratamento do CMTN.....	33

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



FARMÁCIA
DIAS AMARAL

&

POSTO
FARMACÊUTICO
VISO

Orientadora: Dra. Ana Abrunheiro

Lista de Abreviaturas

DCI	Denominação Comum Internacional
DGS	Direção Geral de Saúde
FC	Farmácia Comunitária
FDA	Farmácia Dias Amaral
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamento não sujeito a receita médica
MSRM	Medicamento sujeito a receita médica
OTC	Produtos de venda livre, do inglês <i>Over the Counter</i>
SWOT	<i>Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>

Introdução

O exercício profissional do farmacêutico tem como objetivo primário a saúde e o bem-estar do doente, desempenhando as suas funções tendo sempre presente o elevado grau de responsabilidade que a ela está associado e o dever ético de a praticar com a maior diligência, zelo e competência. [1]

Ao longo de todo o percurso académico na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, com o objetivo de obter o grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, adquirimos todo o conhecimento técnico-científico necessário para o desempenhar da profissão, que finda com o estágio curricular em farmácia comunitária (FC).

É ao longo do estágio curricular que somos confrontados com a real importância da farmácia comunitária, como agente de saúde, enfatizando o papel determinante junto do utente. A área da FC é a face mais visível da profissão, sendo o primeiro local onde o utente se desloca para solucionar questões relacionadas com a sua saúde e bem-estar, revelando-se cada vez mais, a posição privilegiada do farmacêutico em áreas como gestão da terapêutica, administração de medicamentos, determinação de parâmetros, identificação de pessoas em risco, deteção precoce de diversas doenças e promoção de estilos de vida mais saudáveis. [2]

Aquando da escolha do local para realizar o estágio em FC, a escolha recaiu sobre a Farmácia Dias Amaral (FDA), sob orientação da Dra. Ana Abrunheiro. Durante todo o estágio fui privilegiada por contar com toda a equipa técnica, constituída por doze elementos.

O presente relatório de estágio será elaborado segundo uma análise crítica e criteriosa desta experiência enquanto estagiária sob a forma de análise **SWOT**, focando-se nos pontos fortes (**Strengths**), fracos (**Weaknesses**), oportunidades (**Opportunities**) e ameaças (**Threats**) das atividades cumpridas no decorrer do estágio (Tabela 2).

Contextualização da Farmácia

Tabela I: Esquematização da contextualização da Farmácia Dias Amaral.

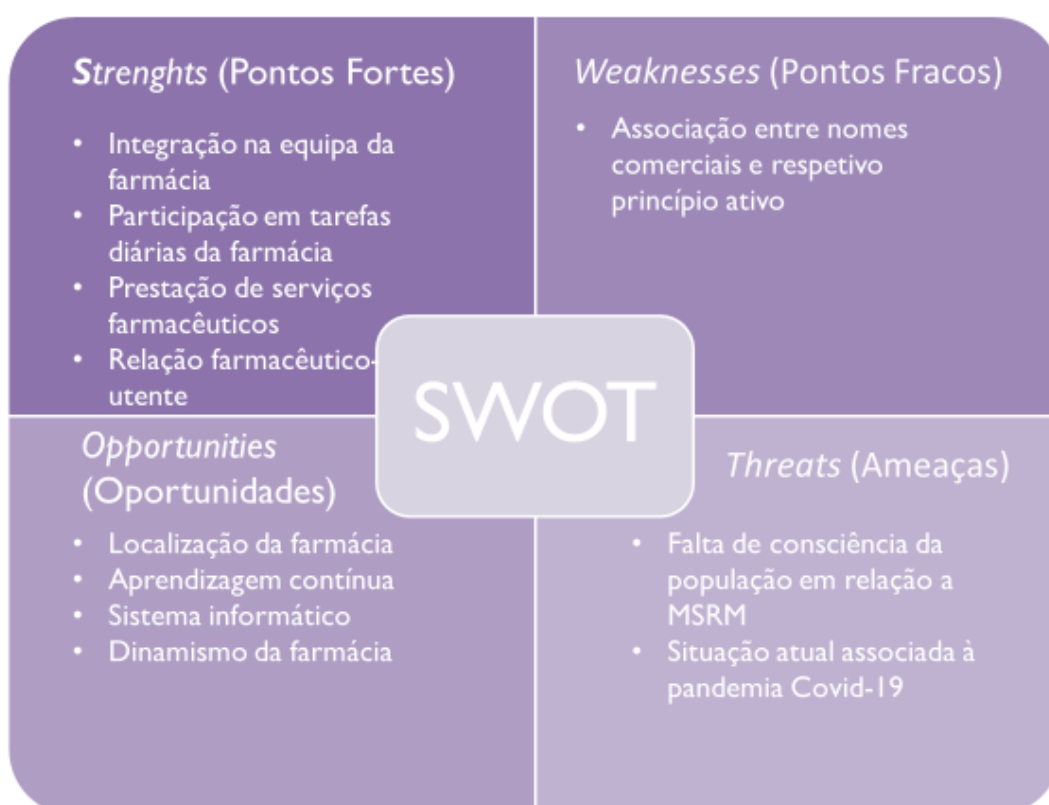
Farmácia Dias Amaral

Localização	Rua Angelino Gomes Ferrão n.º 272, Arazede	
Horário de Funcionamento	Segunda a Sexta das 8h às 21h Sábado, Domingos e Feriados das 8h às 20h	
Direção Técnica	Dra. Dora Pereira	
Equipa	Farmacêuticos	Dra. Ana Abrunheiro, Dra. Dora Pereira, Dra. Juliana Ribeiro, Dra. Maria Ferreira, Dr. Nuno Abrunheiro
	Técnicos de Farmácia	Dra. Isabel Santos, Dra. Beatriz Garrote, Dra. Adriana Gomes, Dra. Joana Inácio, Dra. Fábica Mendes, Dra. Sofia Costa
	Técnico ajudante de farmácia	D. Paula
Público alvo	População heterogénea a nível de literacia. Apresenta uma maior afluência de pessoas idosas e polimedicadas. A maioria dos utentes, são fidelizados e frequentam a farmácia várias vezes por semana.	

Análise SWOT

A análise SWOT revela-se uma ferramenta útil na gestão e planeamento estratégico de uma empresa. Esta análise é realizada a dois níveis (interno e externo). Internamente realça os pontos fortes (*Strengths*) e os pontos fracos (*Weaknesses*) do estágio e externamente realça as oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*).

Tabela 2: Sistematização dos aspetos positivos e negativos abordados.



A. ANÁLISE INTERNA

I. PONTOS FORTES

a) Integração na Equipa da Farmácia

A vasta equipa da FDA é constituída por um total de doze elementos. É uma equipa jovem, dinâmica, atualizada e pró-ativa, destacando-se pelo espírito de entreatajuda, vasto conhecimento farmacêutico, responsabilidade, companheirismo e profissionalismo. Desde o primeiro dia de estágio, toda a equipa, sem exceção, considerou-me parte desta e demonstrou total disponibilidade para me acompanhar e esclarecer qualquer questão, sempre com grande amabilidade. O companheirismo vivido dentro da FDA, que tanto caracteriza a equipa técnica, contribuiu para um bom ambiente no grupo de trabalho, o que me motivou especialmente no desempenho das minhas funções enquanto estagiária.

b) Participação em Tarefas Diárias da Farmácia

As tarefas de um farmacêutico da área da FC são bastante diversas, envolvendo não só o atendimento ao público com também várias funções a nível de gestão da farmácia. Durante o meu período de estágio tive oportunidade de desempenhar funções a vários níveis, o que contribuiu bastante para uma aprendizagem mais diversificada a fim de melhor me preparar para encarar um futuro de quotidiano de farmacêutico comunitário. Entre todas as tarefas, destaco as seguintes:

1) Reposição de Lineares: Desde o início do estágio, a reposição e preparação de lineares fez parte integrante das minhas atividades. Neste contexto foi-me explicado toda a organização da FDA, que se encontra dividida por áreas, desde a dermocosmética até à veterinária. Também aquando da preparação de lineares, foram-me transmitidas todas as técnicas de *Marketing*. À semelhança dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso, aqui destaca-se a criação de zonas quentes e zonas frias assim como a pré-disposição de produtos específicos na linha de visão do utente. Este conjunto de tarefas demonstrou-se útil aquando do atendimento, pois desenvolvi uma maior rapidez na identificação e localização de produtos, o que permitiu ter mais confiança e segurança durante o aconselhamento e dispensa de OTCs.

2) Receção e Confirmação de Encomendas: A receção e aprovisionamento de encomendas permitiram efetuar uma triagem dos produtos integrantes do *stock* da FDA, contribuindo assim para uma familiarização com os princípios ativos, nomes comerciais e formas farmacêuticas. Na fase da receção de encomendas é essencial todo o controlo do

produto rececionado assim como da documentação que o acompanha. Este controlo consiste na avaliação da embalagem secundária, verificação do prazo de validade, preço e ainda verificação efetivamente dos produtos contidos na fatura (tendo atenção a trocas ou ausência de produtos). Nesta fase fui também confrontada com o termo de “reservas” de produtos e como proceder em relação a tal. Após a confirmação e receção da encomenda, segue-se a fase da arrumação. Na fase inicial do estágio, esta etapa foi crucial de modo a conhecer o local de armazenamento dos produtos. De relatar que o *back-office* da FDA, é organizado segundo a forma farmacêutica do produto.

Este conjunto de tarefas foi bastante importante, principalmente na fase inicial do estágio, pois permitiu obter um conhecimento da organização da farmácia, a sua vasta gama de produtos e como funciona todo o trabalho do *back-office*, para que aquando do atendimento ao público este fosse mais rápido e eficiente.

3) Programa de recolha de medicamentos ValorMed: A ValorMed é uma sociedade sem fins lucrativos responsável pela gestão de resíduos de embalagens vazias assim como medicamentos fora do prazo de validade. [3] A FDA tem nas suas instalações um contentor dedicado a este fim, no qual os utentes se deslocam à farmácia e colocam neste todos os medicamentos que já não utilizam ou que ultrapassaram o seu prazo de validade. Quando o contentor está cheio é necessário proceder ao seu pedido de recolha, encaminhado pelos distribuidores sendo, posteriormente, reciclados ou incinerados. Ao longo do estágio tive oportunidade de perceber a quantidade de utentes que entrega os seus medicamentos para este fim, assim como efetuar o pedido de recolha.

4) Dispensa de medicação para Lares de Idosos: A FDA tem parceria com algumas instituições no concelho de Montemor-o-velho e arredores. Semanalmente, as responsáveis pela medicação das instituições fazem chegar à farmácia as receitas de cada utente, indicando a medicação em falta assim como a quantidade desejada. Acompanhar todo este processo revelou-se bastante positivo ao longo do estágio, familiarizando-me com todo o processo inerente ao processamento de receitas, assim como as terapêuticas mais prescritas.

5) Posto Farmacêutico do Viso: Durante o período de estágio foi possível ter contacto direto com o Posto Farmacêutico do Viso, tanto na transferência de medicamentos e produtos, como também ter contacto com o atendimento e gestão do posto farmacêutico. Uma vez que o Posto Farmacêutico é dependente da FDA, as encomendas e entregas são realizadas através da farmácia. O Posto Farmacêutico situa-se no Viso, Liceia, cujo horário de funcionamento é de segunda a sábado das 9-13h e das 14-20h. Os recursos humanos são dois

dos elementos da equipa da FDA que intercalam ao mês. O Posto encontra-se num edifício pequeno, constituído por uma sala de atendimento com dois balcões, um gabinete de aconselhamento, uma casa de banho e um pequeno armazém/escritório. Pelo que foi possível observar, o bom funcionamento do Posto depende da gestão de *stocks* realizada pelos funcionários, sendo esta efetuada pela encomenda a de distribuidores por grosso, mas também à FDA.

c) Prestação de Serviços Farmacêuticos

Numa era em que o mercado farmacêutico é gradualmente mais competitivo e completo, e dadas as novas necessidades dos utentes, é essencial criar ações de modo a promover um estilo de vida saudável, promovendo a sua saúde e bem-estar, complementando com o aconselhamento farmacêutico. Neste sentido, a FDA dispõe aos seus utentes vários serviços farmacêuticos. Tais como: determinação de parâmetros físicos (pressão arterial, IMC) e de parâmetros bioquímicos (glicémia e perfil lipídico). No final, os valores são registados num cartão fornecido ao utente de modo a permitir, não só ao utente, como também ao profissional de saúde um acompanhamento mais personalizado. Devido a toda a situação atual devido à pandemia de Covid-19, a FDA também dispõe aos seus utentes testes rápidos serológicos à Covid-19. Estes testes realizam-se pela deteção do anticorpo, e efetuam-se por punção capilar.

Durante o estágio foi-me concedida a oportunidade de realizar várias medições tanto da pressão arterial, como do perfil lipídico completo e testes rápidos à Covid-19, aplicando sempre os conhecimentos adquiridos durante todo o percurso académico, como valores de referência e conselhos práticos. Na minha opinião, todos os serviços farmacêuticos prestados pela farmácia permitem uma aproximação entre o utente e o farmacêutico. O acompanhamento diário como, promoção de um estilo de vida saudável, a prática de exercício físico e uma alimentação equilibrada, sempre que necessário, confere uma enorme responsabilidade ao farmacêutico revelando assim o seu papel extremamente importante junto da população.

Para além dos serviços oferecidos à população por profissionais da farmácia, a FDA oferece outros serviços tais como administração de vacinas e injetáveis, determinação semi-quantitativa do antigénio específico da próstata, análise sumária à urina, consultas de nutrição e cuidados de nível um na prevenção e tratamento do pé diabético. Regularmente são efetuados rastreios e aconselhamento gratuitos de carácter dermatológico, a nível do cuidado da pele, cabelo.

d) Relação Farmacêutico-Utente

Para além do elevado grau de responsabilidade e profissionalismo, o elemento chave na FDA é a simpatia e disponibilidade para com o utente por toda a equipa da FDA, que caracteriza este espaço de saúde aproximando-o do utente. Sabendo que o papel do farmacêutico vai muito mais além da cedência de medicamentos sujeitos a receita médica, a proximidade entre o profissional de saúde e o utente é bem visível no ambiente vivido na farmácia. Utentes fidelizados deslocam-se regularmente à farmácia na procura de respostas às suas várias questões de carácter clínico e terapêutico assim como para partilhar a evolução do seu estado de saúde. Durante todo o período de estágio pude observar de perto toda a estima que os utentes têm pela equipa da farmácia.

II. PONTOS FRACOS

a) Associação entre nomes comerciais e respetivo princípio ativo

Ao longo de todo o percurso académico, a formação relativa aos medicamentos disponíveis no mercado para o tratamento de várias patologias, é fundamentalmente pela DCI, ou princípio ativo, resultando numa reduzida capacidade de associação de nomes comerciais aos respetivos princípios ativos. A dificuldade em associar os nomes comerciais dos medicamentos às respetivas substâncias ativas revelou-se uma das minhas fragilidades aquando do atendimento. Esta dificuldade foi reforçada por muitas vezes os utentes se referirem à sua medicação pelo nome comercial, o que se mostrou uma barreira na comunicação. Neste aspeto, o sistema informático *4Digital Care* revelou uma grande utilidade, na medida que permitia rapidamente consultar este tipo de informação.

B. ANÁLISE EXTERNA

III. OPORTUNIDADES

a) Localização da Farmácia

A FDA situa-se na rua Angelino Gomes Ferrão, em Arazede, num edifício novo, com grande espaço. É constituída por dois andares, o rés-chão, ocupado pela área de atendimento, dois gabinetes de aconselhamento e um espaço de armazenamento dos principais medicamentos e o primeiro andar, reservado para o armazém, o laboratório, o escritório, a sala de convívio/balneários e a casa de banho. Na área de atendimento existem seis balcões equipados com computadores e todo o material necessário para realizar um atendimento personalizado. Uma particularidade da FDA é que os balcões não apresentam caixas registadores, existe uma caixa automática comum que efetua os registos e trocos automaticamente.

Previamente designada por Farmácia Ferrão, a FDA situa-se numa das principais ruas de Arazede, encontrando-se numa zona privilegiada. Para além de estar situada num local de fácil acesso e de ter estacionamento disponível, localiza-se estrategicamente perto da escola primária, de algumas instituições, do centro de saúde de Arazede assim como bastantes instalações comerciais.

A FDA contempla um grande número de utentes fidelizados assim como ocasionais. Os utentes fidelizados são na sua maioria de uma faixa etária mais idosa, e por isso procurando muitas vezes a farmácia como primeira escolha nas suas questões relacionadas com a sua saúde. Sendo assim, uma das maiores oportunidades da FDA é a grande procura de aconselhamento por parte dos utentes.

b) Aprendizagem contínua

É durante o estágio curricular que consolidamos todo o conhecimento adquirido ao longo de todo o plano de estudos de MICE. É também durante o estágio que conseguimos aplicar todo o conhecimento fruto das várias unidades curriculares, conduzindo assim ao correto desempenho das funções de um farmacêutico da área comunitária. O estágio curricular proporciona-nos a oportunidade de aplicar todo o conhecimento em contexto real, e assim perceber o real papel do farmacêutico junto da comunidade. A nível pessoal, considero o estágio parte essencial do plano de estudos de MICE, dando a oportunidade de combater algumas lacunas a nível de conhecimento e aprendizagem, assim como desenvolver capacidades de comunicação e fortalecer a confiança, pontos essenciais num farmacêutico. Em termos de duração, na minha opinião, a duração do estágio foi adequada. Os cinco meses que estive na

área da farmácia comunitária proporcionaram-me a oportunidade de integrar o dia-a-dia de um farmacêutico, sendo os primeiros meses de maior insegurança, mas capaz de terminar com segurança e confiança necessária para desempenhar as funções sozinha.

c) Sistema informático

Ao longo da formação adquirida de unidades curriculares pertencentes ao plano de estudos de MICF, fomos familiarizados com o sistema informático *Sifarma 2000*[®] conhecendo algumas das suas funcionalidades, já que é este o mais utilizado por todo o país. Na FDA, o sistema informático utilizado é o *4Digital Care*[®]. Este sistema informático é bastante intuitivo e fácil de trabalhar. É considerado por mim uma oportunidade, pois para além de saber funcionalidades do *Sifarma 2000*[®] resultantes do percurso académico, o estágio demonstrou-se, mais uma vez, fundamental por poder dar a conhecer outro sistema informático.

O *4Digital Care*[®] é uma ferramenta importantíssima, já que diminui grande parte dos erros, aumenta a produtividade e facilita as tarefas dos farmacêuticos e técnico demonstrando-se essencial em todas as tarefas realizadas na farmácia

d) Dinamismo da farmácia

Toda a equipa da FDA é jovem, dinâmica, simpática, acessível e flexível. Verificou-se estas qualidades da equipa nas atividades dinamizadas para os utentes da farmácia. Todos os meses a farmácia realiza rastreios, dias dedicados a certas patologias e ainda dias dedicados a marcas de dermocosmética e suplementação. Ao longo do estágio curricular surgiu oportunidade de participar em algumas destas atividades. Destaco o rastreio da insuficiência venosa, ecografias 4D e ainda as várias marcas de dermocosmética promovidas. Considero uma oportunidade da FDA, visto que para além de permitir uma formação mais completa permite também conhecer melhor alguns produtos em foco, facilitando um aconselhamento personalizado.

IV. AMEAÇAS

a) Falta de consciencialização da população para a utilização do MSRM

Foram diversos os atendimentos em que os utentes se deslocavam à farmácia, em prol de adquirirem medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), muitas vezes medicamentos pertencentes a grupos fortemente controlados, e sem prescrição médica. Os utentes revelaram uma falta de compreensão quando a venda destes era negada, alegando sempre já terem tomado previamente ou serem recomendados por pessoas da sua confiança. Mesmo após explicação da importância do uso consciente do medicamento e mostrando alternativas para as suas necessidades com medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), os utentes demonstravam descontentamento. A solução deste tipo de situações passa por ações de formação e trabalho de educação comunitária de modo a combater o uso inconsciente da medicação.

b) Situação atual associada à pandemia Covid-19

O ano de 2020 será para sempre marcado pela pandemia associada a um novo coronavírus (Covid-19). Este vírus está a ter repercussões a nível mundial, quer a nível social como económico. Apesar do meu estágio curricular ter iniciado em setembro de 2020, várias foram as situações em que o estágio esteve ameaçado pela presença do vírus. Felizmente, o estágio por nenhum momento foi suspenso. No entanto, foram várias as atividades que foram suspensas, tais como ações de formação. Além disso, este novo coronavírus veio alterar o quotidiano vivido no ambiente da farmácia comunitária. O menor número de entregas por parte dos fornecedores, a adaptação do espaço de atendimento ao público tendo em vista as normas da *Direção Geral de Saúde (DGS)*, foram resultado da pandemia associada ao Covid-19. De um modo geral, o novo coronavírus afetou todas as tarefas da farmácia comunitária, evidenciando a capacidade de adaptação e resiliência da equipa.

CASOS CLÍNICOS

Caso Clínico I

Uma utente do sexo feminino desloca-se à farmácia, requisitando um dos seus serviços, a medição do nível de colesterol. No seguimento do atendimento, foram colocadas algumas questões como: “Faz algum tipo de medicação habitualmente?”, “Costuma ter os níveis de colesterol elevados?”, “Faz o rastreio regularmente?”. Na primeira questão, a doente revelou que não fazia nenhuma medicação regularmente, afirmando, no entanto, que a sua médica de família queria instituir uma terapêutica, pois costuma ter os valores altos.

Encaminhei, então, a senhora ao gabinete da farmácia de modo a prestar o serviço farmacêutico solicitado. Fiz então a medição através de uma punção capilar.

No final da medição, o valor de colesterol total era de 224 mg/dl. Sabendo que o valor de referência relativamente ao nível de colesterol total deve-se encontrar num valor inferior a 190 mg/dl, a senhora apresentava um valor superior ao desejado. [4] Perante este resultado questionei sobre os seus hábitos tabágicos, a sua dieta e ainda sobre o fator hereditariedade, pois todos estes são fatores que podem levar ao aumento do valor do colesterol total. Alertei também para o facto de o colesterol total ser uma das principais causas de doença coronária, como enfarte do miocárdio. Assim, aconselhei a ter uma dieta saudável, visto que a senhora admitiu que não tinha cuidado com a sua alimentação. No seguimento do atendimento, aconselhei a senhora a levar Cholesfytol®. Cholesfytol® é um suplemento alimentar à base levedura do arroz vermelho e hidroxitirosol. A levedura do arroz vermelho tem evidência demonstrada na manutenção dos níveis de colesterol LDL, enquanto o hidroxitirosol apresenta evidência na proteção do colesterol LDL contra danos oxidativos. [5]

Para além do aconselhamento do suplemento alimentar, foi também aconselhado a adoção de um estilo de vida saudável, evitando o *stress* e incorporando caminhadas na sua rotina, e uma alimentação rica e variada.

Passado cerca de um mês, a utente desloca-se novamente à farmácia, com o intuito de averiguar novamente o seu nível de colesterol total. Desta vez, os resultados mostraram-se mais baixos, apresentando 200 mg/dl. Apesar da clara redução do valor do colesterol total, foi aconselhado à utente a continuar com a adoção do estilo de vida saudável assim como os cuidados com a sua alimentação.

Caso Clínico 2

Uma utente adulta dirige-se à sua farmácia com sintomas associados a uma infeção urinária. Referindo sintomatologia associada a infeções urinárias como o aumento da frequência das micções, com ardor, mas sem vestígios de sangue. Referiu que costuma fazer este tipo de infeções frequentemente, requerendo assim antibiótico (fosfomicina), pois já tinha feito no passado. Como não apresentava receita médica, não lhe foi cedido o medicamento, alertando para o uso consciente dos antibióticos. Tendo em atenção toda a sintomatologia da senhora, aconselhei Cistisil[®], um suplemento alimentar à base de produtos naturais, como o Arando Vermelho (*Vaccinium macrocarpon*), Cavalinha (*Equisetum arvense*), Uva Ursina (*Arctostaphylos uva-ursi*) e FOS (*Fruto-oligosacáridos*). Este suplemento está indicado nos sintomas ligeiros de infeções urinárias. Recomendei a toma de um comprimido de 12 em 12 horas. [6]

Para além da recomendação de Cistisil[®], aconselhei ainda a utente a fazer um suplemento à base de vitamina C, neste caso recomendei Vitacê[®]. Indique uma suplementação à base desta vitamina, pois existe evidência que esta inibe o crescimento bacteriano pela acidificação da urina. Recomendei uma toma diária apenas. Reforcei ainda a ingestão de água ao longo do dia assim como o uso de um gel íntimo adequado em vez do gel de duche corporal.

Caso Clínico 3

Uma utente do sexo feminino, idosa, apresenta-se na farmácia com queixas de prurido, mau odor e corrimento vaginal. Após algumas perguntas, a senhora revela que sente alguma secura vaginal e que não utiliza nenhum gel íntimo adequado. Mostrando-se muito nervosa, refere que tal nunca lhe tinha acontecido. Perguntei ainda se recentemente tinha feito alguma terapia à base de antibióticos, ao qual me respondeu que sim.

Assim, face a esta sintomatologia, percebi de que se tratava de uma candidíase vaginal, provocada pela toma do antibiótico. Recomendei Gyno-Pevaryl[®] 150 mg (3 óvulos), um antimicótico vulvovaginal, para aplicar uma vez por dia, e a toma diária de um comprimido do suplemento Floradela[®] que associa duas estirpes de Lactobacilos que existem naturalmente na flora vaginal da mulher saudável. Em adição aconselhei um gel íntimo adequado, visto que o gel corporal não respeita o pH da zona íntima, podendo assim causar desequilíbrios a nível da flora. Como referia alguma secura vaginal, sugeri o Vagisan[®], um creme vaginal hidratante, podendo aplicar várias vezes ao dia. [7]

Caso Clínico 4

Uma utente do sexo feminino, com cerca de 50 anos desloca-se à farmácia com a finalidade de adquirir um creme de dia, que previamente lhe tinham cedido uma amostra na farmácia. Perguntei à senhora se realizava alguma rotina diária, ao qual me respondeu que não. Adverti para a importância de instituir uma rotina de cuidados diários da pele, incluindo limpeza e hidratação. Inquiri a senhora sobre o seu estado da pele, fazendo perguntas chave como: “*Ao final do dia sente a pele a repuxar?*”. A senhora afirmou que sim, confirmando que tinha então um tipo de pele seca. Visto que a senhora queria um creme de dia com propriedades antienvhecimento (Premier Cru, o creme rico da marca Caudalie®) aconselhei também a combinar com um creme de contorno de olhos, pois estamos perante uma pele madura. Neste caso, aconselhei o creme de contorno de olhos da mesma linha do creme rico, pois a senhora demonstrou-se muito agradada com a amostra que lhe tinha sido cedida. Adverti também para a necessidade da limpeza da pele, tornando esta mais suave e luminosa. Assim, aconselhei uma espuma de limpeza da mesma marca que os restantes produtos (espuma de limpeza Fleur de Vigne).

Reforcei a necessidade de criar uma rotina, utilizando diariamente os produtos que lhe tinha cedido.

Conclusão

O estágio curricular em farmácia comunitária veio consolidar todo o conhecimento adquirido ao longo do percurso em MICF. Concluo que foi muito enriquecedor a nível de conhecimento, tanto prático, laboratorial, como a nível pessoal adquirindo novas ferramentas importantíssimas para exercer o meu papel enquanto futura farmacêutica. Com este estágio apercebi-me que o papel do farmacêutico vai muito além da cedência de medicação, sendo um importante pilar na comunidade.

Por fim, gostaria de deixar o maior agradecimento a toda a equipa de excelência que me acompanhou e ajudou ao longo dos cinco meses de estágio. Esta auxiliou-me em todas as situações necessárias, mostrando-se sempre prestável e disponível, transmitindo-me sempre a confiança necessária para desempenhar as minhas funções autonomamente. Desta forma, é com um profundo sentimento de agradecimento e apreço que relembro o tempo de estágio. Guardo comigo todo o conhecimento transmitido, com a responsabilidade de saber que será imprescindível ao longo de todo o meu percurso enquanto profissional de saúde.

PARTE II

MONOGRAFIA

“Novas Abordagens ao Cancro da Mama Triplo Negativo”

Orientador: Professor Doutor Alcino Leitão

Resumo

O cancro é uma das patologias emergentes e uma das principais causas de morte a nível mundial. Em especial, o cancro da mama, é a doença com a maior taxa de incidência no sexo feminino, com as taxas mais elevadas observadas na Ásia e na Europa.

O cancro da mama triplo negativo, é um subtipo de cancro da mama, que se insere numa gama heterógena de tumores. Este é caracterizado pela ausência de expressão do recetor de estrogénio, recetor de progesterona e recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2, dificultando assim uma terapêutica direcionada.

O cancro da mama triplo negativo é o subtipo de cancro da mama com pior prognóstico, maior propensão a metástases precoces e baixa taxa de sobrevivência, quando comparados a outros subtipos de cancro da mama. De momento, o tratamento desta doença é a quimioterapia, cirurgia em associação com radioterapia. É comum, nestes doentes, após resultados promissores da quimioterapia, desenvolverem-lhe resistência, apresentando depois uma progressão da doença mais rápida. Devido à falta de terapêuticas combinatórias direcionadas, os tratamentos alternativos não conseguem melhorar o prognóstico destes doentes. O cancro da mama triplo-negativo quimio-resistente desafia, assim, a capacidade de individualizar um tratamento eficaz para doentes com uma resposta incompleta ou que sofreram uma recidiva.

Esta monografia explora novas abordagens no tratamento do cancro da mama triplo negativo já aprovadas pelas entidades regulamentares, assim como as terapêuticas que se revelam promissoras em ensaios clínicos.

Palavras-Chave: cancro da mama; cancro da mama triplo negativo; subtipos moleculares; novas abordagens; terapêutica dirigida.

Abstract

Cancer is one of the emerging pathologies and a major cause of death worldwide. In particular, breast cancer is the disease with the highest incidence rate in females worldwide, with the highest rates observed in Asia and Europe.

Triple negative breast cancer is a subtype of breast cancer, which falls within a heterogeneous range of tumors. This is characterized by the absence of expression of the estrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor 2 receptor, thus hindering targeted therapy.

Triple negative breast cancer is the breast cancer subtype with the worst prognosis, greater propensity for early metastases and low survival rate, when compared to other breast cancer subtypes. At the moment, the treatment of this disease is chemotherapy, surgery in association with radiotherapy. It is common, in these patients, after promising results of chemotherapy, to develop resistance to it, later presenting a faster disease progression. Due to the lack of targeted combinatory therapies, alternative treatments are unable to improve the prognosis of these patients. Chemo resistant triple-negative breast cancer thus challenges the ability to individualize an effective treatment for patients with an incomplete response or who have experienced a relapse.

This monograph explores new approaches in the treatment of triple-negative breast cancer that have already been approved by regulatory bodies, as well as therapies that are promising in clinical trials.

Keywords: breast cancer; triple negative breast cancer; molecular subtypes; new approaches; targeted therapy.

Lista de Abreviaturas

ADC	Conjugado anticorpo-fármaco
ADP	Adenosina difosfato
AICAR	5-aminoimidazol-4-carboxiamida ribonucleótido
AKT	Proteína cinase B
AMPK	Proteína cinase ativada por AMP (do inglês, <i>AMP-activated protein kinase</i>)
AXL	<i>Anexelekto</i>
BL 1	Tipo basal 1
BL 2	Tipo basal 2
CMTN	Cancro da mama triplo negativo
DMC	Dimetoxicurcumina
EGF	Fator de crescimento epidermal
EGFR	Recetor de fator de crescimento epidermal
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HER2	Recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (do inglês, <i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IM	Imunomodelador
INPP4B	Inositol polifosfato 4-fosfatase tipo II (do inglês, <i>inositol polyphosphate-4 phosphatase type II B</i>)
LAR	Luminal com recetor de androgéneo
M	Mesenquimal
MSL	Mesenquimal tipo estaminal
mTOR	Alvo da rapamicina nas células de mamífero
NAD+	Nicotinamida adenina dinucleotídeo
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAM	Via de sinalização PI3K-Akt-mTOR
PARP	Poli-ADP-ribose polimerase
PD-1	Recetor de morte celular programada I
PD-L1	Ligando de morte celular programada I
PI3K	Fosfoinositídeo 3-cinase

PIP2	3,4-bifosfato de fosfatidilinositol
PIP3	3,4,5-trifosfato de fosfatidilinositol
PTEN	Fosfatase homóloga à tensina (do inglês, <i>phosphatase and tensin homolog</i>)
QT	Quimioterapia
RA	Recetor de Androgénio
RE	Recetor de estrogénio
REα	Recetor de estrogénio alfa
REβ	Recetor de estrogénio beta
RP	Recetor de progesterona
RT	Radioterapia
RTK	Recetores da tirosina cinase
TIL	Linfócitos infiltrantes de tumor
Trop 2	Antigénio trofoblasto 2 da superfície celular (do inglês, <i>trophoblast cell surface antigen 2</i>)
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
VEGFR	Recetor do fator de crescimento endotelial vascular

I. Introdução

Globalmente, o cancro é uma patologia com uma incidência crescente ao longo do tempo. O cancro da mama é a doença maligna mais comum no sexo feminino e uma das principais causas de morte entre este, registando 24,5% de casos registados mundialmente no ano de 2020. [9] A *International Agency for Research on Cancer (IARC)* relatou 2 261 419 novos casos de cancro da mama e 684 996 mortes, em 2020 com as taxas mais elevadas observadas na Ásia e na Europa. [11]

No cancro da mama triplo negativo (CMTN), o termo “triplo negativo” traduz ausência de expressão de recetores de estrogénio (RE), recetor da progesterona (RP) e recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2, do inglês *human epidermal growth factor receptor 2*). A ausência destes recetores faz prever a ineficácia das terapias convencionais do cancro da mama clássico. A combinação entre a cirurgia, quimioterapia (QT) e/ou radioterapia (RT) é a base de tratamento do CMTN. [10],[12] No entanto, muitas das vezes revela-se insuficiente face à agressividade deste subtipo de cancro da mama, tornando-se assim imperativo que se encontrem novas terapêuticas que sejam eficazes e seguras. [13]

O CMTN representa entre 15 a 20% dos cancros da mama invasivos, e é duas vezes mais comum em mulheres africanas do que em mulheres caucasianas, e ainda, mais comum em mulheres na pré-menopausa e portadoras da mutação no gene BRCA 1/2, sendo que mais de vinte por cento dos doentes possui esta mutação. Existe uma correlação entre a mutação BRCA1 e o desenvolvimento desta doença. [8],[9],[14]

Apesar de todas as terapias emergentes, o CMTN ainda é considerado uma doença órfã no que respeita a opções terapêuticas. A QT continua a ser a principal escolha de tratamento, normalmente à base de antraciclina, taxano e compostos de platina. [9] Estudos revelam que apenas um terço dos doentes respondem à quimioterapia, sendo assim imperativo novas abordagens. [13]

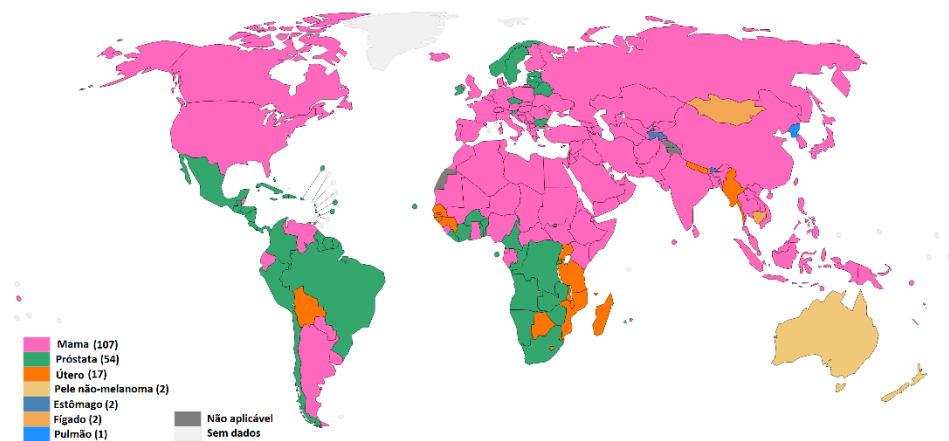


Figura 1: Representação do maior número de casos de cancro, por país, em ambos os sexos e todas as idades. (Adaptado de [15])

2. Epidemiologia

O cancro da mama é o cancro com maior taxa de incidência no sexo feminino, e apesar de todos os esforços, a sua incidência continua a aumentar. Segundo dados da IARC, da Organização Mundial da Saúde (OMS), esta doença representa globalmente o tipo de cancro com a maior taxa de incidência (48%). (Figura 2).

O CMTN compreende uma gama heterogénea de tumores com características biológicas, decurso clínico da doença, prognóstico e resposta terapêutica distintas. Vários estudos epidemiológicos revelam que o CMTN é mais propenso de ocorrer em mulheres caracterizadas por uma menarca em idade jovem, relação anca-cintura alta, maior número de filhos, tempo de amamentação curto, índice de massa corporal alto e ainda, mais comum entre mulheres na pré-menopausa. [16]

O CMTN é responsável por 15 a 20% dos cancros da mama invasivos. Mesmo assim, este é o que possui maior taxa de mortalidade num período de 5 anos após o diagnóstico. [17],[18]

O conhecimento das características histopatológicas e clínicas do CMTN é imprescindível no sentido de alcançar a melhor estratégia terapêutica.

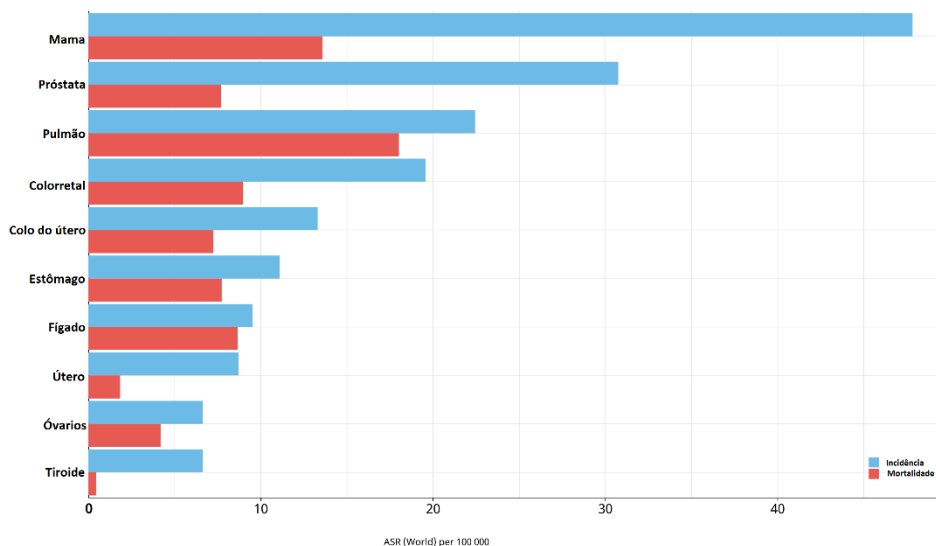


Figura 2: Taxa de incidência e mortalidade associadas ao cancro, em 2020, a nível mundial, em ambos os sexos e todas as idades. (Adaptado de [11])

3. Classificação e Histologia do Cancro da Mama Triplo Negativo

O CMTN é uma doença heterogénea e, durante as últimas décadas, surgiram várias classificações de acordo com o tipo histológico específico e com as características moleculares do tumor, que conduzem a diferentes prognósticos. [13]

Com base na classificação de Lehmann (2011), segundo a expressão de microarrays de DNA, o CMTN pode ser dividido em seis diferentes subclasses, de acordo com o seu padrão molecular: tipo basal 1 (BL1) e tipo basal 2 (BL2), mesenquimal (M), mesenquimal tipo estaminal (MSL), imunomodulador (IM), e luminal com recetor de androgénio (LAR). [19]

As duas primeiras subclasses (BL1 e BL2), têm um fenótipo altamente proliferativo, muitas vezes associados a mutação BRCA1/2. O tipo BL1 apresenta uma elevada expressão de proteínas reparadores do DNA. Por outro lado, o BL2 apresenta a característica particular do aumento dos níveis de fator de crescimento celular, assim como marcadores de diferenciação mioepitelial. As subclasses M e MSL, apresentam uma elevada expressão de genes que codificam reguladores da motilidade celular, invasão e diferenciação mesenquimal. A subclasse IM, apresenta elevada expressão génica na regulação da resposta imune, apresentação e processamento do antigénio, sugerindo que a imunoterapia possa ser eficaz neste subtipo. Por último, a subclasse LAR expressa níveis aumentados do recetor de androgénio (RA), com sensibilidade para antagonistas do RA, e apresenta ainda alterações nos genes da via PI3K. [13],[20]

À luz desta descoberta e sabendo que análises genómicas identificaram que vários destes tipos podem coexistir, o CMTN foi dividido em quatro subgrupos: BL1 (imuno-ativo); BL2 (imuno-supressor); M (incluindo MSL) e LAR. [21]

A classificação molecular do CMTN é um tema que gera discórdia. No entanto é possível afirmar que a subdivisão é crucial aquando do desenvolvimento de novas terapias. [13]

De entre todas as subclasses, a resposta à terapêutica convencional difere, bem como as taxas de recorrência e aparecimento de metástases. Dividindo o CMTN por características moleculares favorece a seleção da terapêutica utilizada, conduzindo a um tratamento direcionado e eficaz. [10],[22]

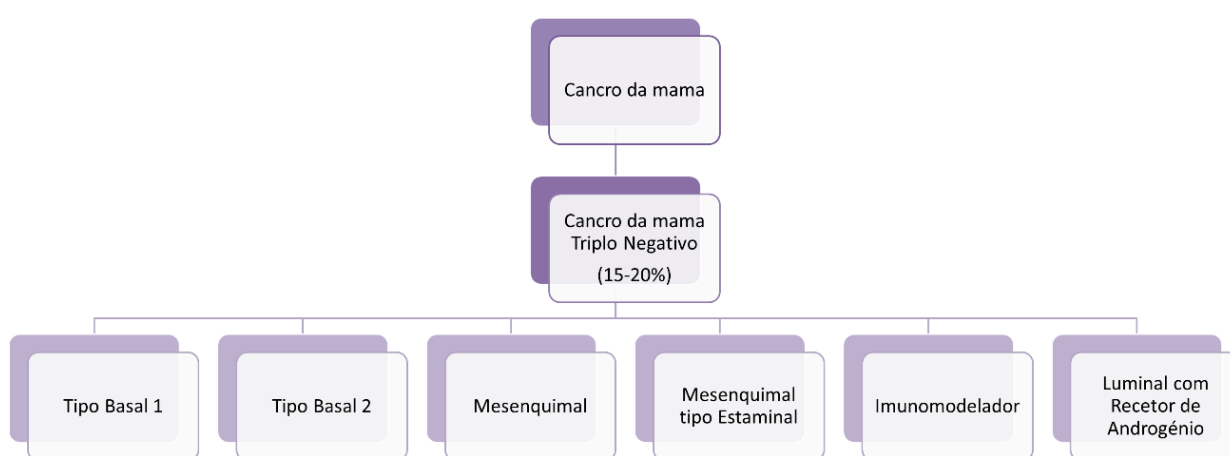


Figura 3: Representação esquemática dos subtipos de cancro da mama triplo negativo.

4. Especificidades e Desafios do Cancro da Mama Triplo Negativo

O CMTN é caracterizado por um mau prognóstico quando comparado com outros subtipos de cancro da mama, sendo este o mais agressivo.

Para além do mau prognóstico, metástases cerebrais, hepáticas e pulmonares são mais frequentes no CMTN, normalmente dois a três anos após o diagnóstico, do que em qualquer outro subtipo luminal. Tornando-o assim, o subtipo com menor taxa de sobrevivência quando comparado com os outros subtipos de cancro da mama. [9],[16]

Sabendo que é o subtipo luminal com pior prognóstico, maior taxa de recidivas durante os primeiros três anos e menor probabilidade de sobrevivência após evento metastático, o que está na génese da agressividade deste tumor? Vários são os desafios que estão associados com o tratamento do CMTN, tais como: (i) indisponibilidade de agentes quimioterapêuticos eficazes; (ii) mau prognóstico; e (iii) falta de alvos terapêuticos. [23],[24]

i) Ineficácia dos agentes quimioterapêuticos utilizados

O mau prognóstico é uma das principais preocupações nos casos de CMTN, porque é refratário à terapia endócrina. Os protocolos de quimioterapia atuais incluem compostos de platina, antraciclinas e taxanos. Atualmente, os agentes padrão podem ser eficazes para um número limitado de doentes com CMTN, que apresentam quimiossensibilidade. No entanto, os doentes que se encontrem num estágio da doença mais avançado, geralmente respondem mal aos agentes quimioterapêuticos atuais. Mesmo em casos de doentes que respondem a regimes de quimioterapia padrão, a rápida progressão da doença é observada posteriormente, devido à resistência desenvolvida.

O desenvolvimento de resistência à quimioterapia desempenha um papel importante na metástase e na recorrência do cancro em doentes com CMTN. Foi relatado que a heterogeneidade e as células-tronco cancerígenas quimiorresistentes podem ser responsáveis pela resistência à quimioterapia em doentes com esta patologia, resultando em metástase e recorrência tumoral levando a então a uma taxa de mortalidade superior. A lacuna de tratamento criada pela indisponibilidade de uma terapia clinicamente eficiente e direcionada molecularmente tem sido uma grande preocupação. A identificação de novos alvos moleculares e agentes direcionados é uma necessidade urgente para doentes com CMTN. [23]

ii) Mau Prognóstico

O CMTN é considerado o subtipo de cancro da mama mais agressivo devido ao alto risco de metástase e recidivas. É uma doença fatal no qual a causa mais frequente de mortalidade está associada a metástases pulmonares. Foi observado, utilizando o sequenciamento do genoma completo, que a metástase pulmonar pode estar relacionada à expressão regulada positivamente do gene ENY2 no CMTN. Uma elevada população de células-tronco cancerígenas pode estar relacionada com a malignidade e a capacidade de invasão do CMTN. Continua sob estudo os mecanismos e vias associadas ao mau prognóstico deste subtipo, como também possíveis alvos terapêuticos eficazes e seguros.

Existem várias teorias que justificam a agressividade do CMTN. Alguns investigadores afirmam que pode estar associada à desregulação das respostas imunológicas envolvendo o fator necrose tumoral alfa e interleucina 1 β ; outros estudos reportam que poderá estar relacionado com o fenómeno de mimetismo vascular (formação de uma estrutura semelhante a um vaso que é independente da angiogénese).

Em suma, metástases, mau prognóstico e recorrência são os principais desafios a serem superados aquando do tratamento do CMTN.

iii) Falta de terapias direcionadas e alvos terapêuticos

Um dos maiores desafios associados à terapêutica do CMTN, é a falta de terapias direcionadas e eficazes. A ausência de PR, ER e HER2 torna o tratamento deste subtipo uma tarefa árdua pois estes são os principais alvos terapêuticos utilizados nos outros subtipos de cancro de mama.

De momento, estão a decorrer vários ensaios clínicos na avaliação de novos fármacos possíveis para o CMTN, que se revelam promissores. No entanto, poucos estão autorizados pelas autoridades regulamentares para o tratamento deste subtipo de cancro da mama.

Em suma, o tratamento deste subtipo de cancro da mama é uma necessidade urgente que depende do desenvolvimento de novas terapias que sejam seguras e eficazes.

5. Novas Abordagens no cancro da mama triplo negativo

Apesar de todas as características que tornam o CMTN um desafio no desenvolvimento de novos fármacos para terapias direcionadas, de momento já quatro novos fármacos foram autorizados pela *Food and Drug Administration* (FDA), encontrando-se sumarizados na Tabela 3.

Tabela 3: Resumo dos fármacos aprovados pela FDA para o tratamento do CMTN.

<i>Fármaco</i>	<i>Alvo</i>	<i>Data da aprovação</i>	<i>Descrição</i>
<i>Olaparib</i>	PARP 1/2	8 de janeiro de 2018	Aprovado para doentes com cancro da mama, HER2 negativo, metastizado, com mutação adquirida no gene BRCA 1 ou BRCA 2 que tenha sido previamente submetido a QT.
<i>Talazoparib</i>	PARP 1/2	16 de outubro de 2018	Aprovado para doentes com cancro da mama, HER2 negativo, com mutação no gene BRCA, em estágio avançado ou metastizado.
<i>Atezolizumab</i>	PD-L1	8 de março de 2019	Aprovado para doentes com CMTN avançado ou metastizado, irressecável e PD-L1 positivo.
<i>Sacituzumab-Govitecan</i>	TROP2	22 de abril de 2020	Aprovado para doentes com CMTN metastizado, que tenham recebido anteriormente, pelo menos duas terapias de QT.

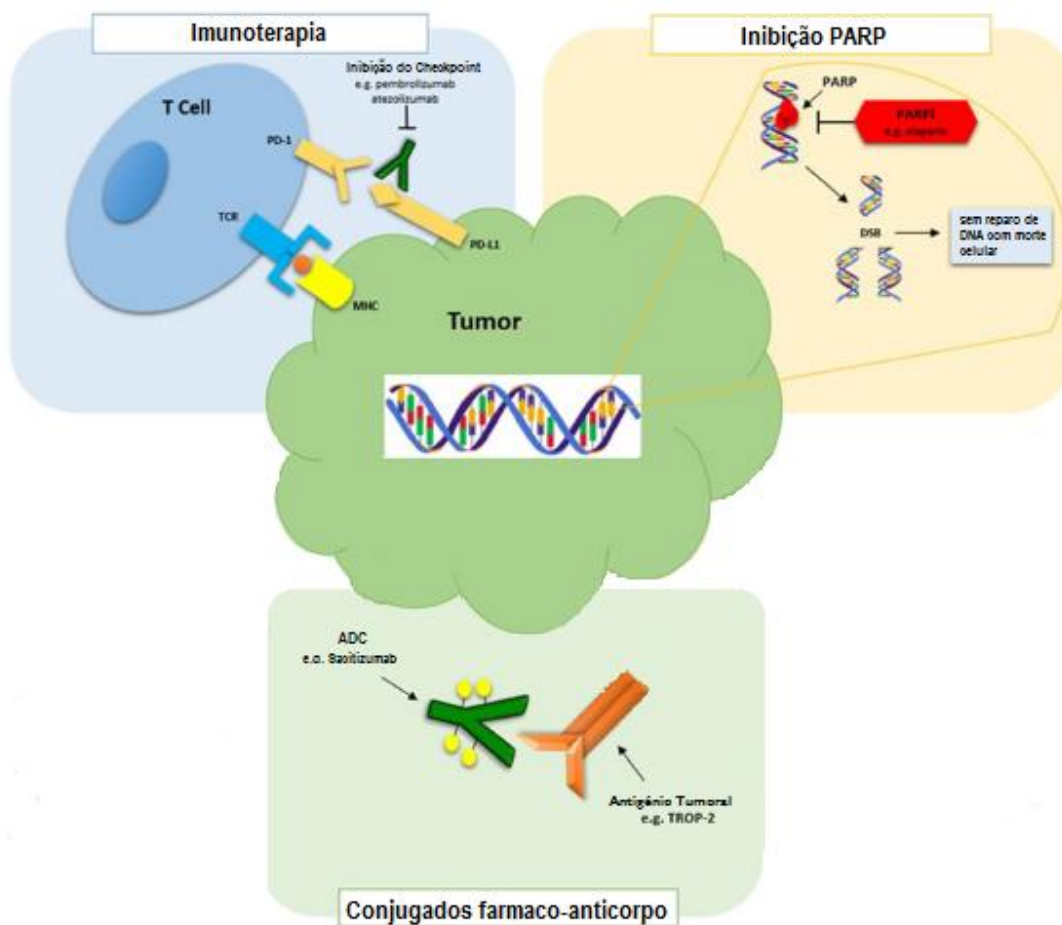


Figura 4: Ilustração gráfica dos alvos terapêuticos da imunoterapia, inibição PARP e conjugado anticorpo-fármaco no cancro da mama triplo-negativo. (Adaptado de [25])

5.1 Imunoterapia

A imunoterapia, revela-se como uma importante arma contra o CMTN. O sistema imunitário, por reconhecimento de antígenos associados ao tumor, suscita uma resposta imune contra este, sob certas condições. O CMTN apresenta certas características, como a presença de linfócitos infiltrantes de tumor (TILs), que são parte essencial da resposta imune. [13] [10] Estes níveis elevados são preditivos da existência de um sistema imunológico ativo no CMTN, permitindo, assim, maiores respostas patológicas completas à imunoterapia. [26]

Assim, a imunoterapia tem surgido como uma terapia promissora e com bom perfil de segurança. Os dois alvos mais estudados na imunoterapia são o recetor de morte programada

I (PDI) e o seu ligando (PD-LI), em que ambos participam numa importante etapa da resposta imunológica. [27]

O recetor PD-I é expresso na superfície das células T. Tanto os linfócitos como as células cancerígenas ligam-se ao recetor PD-I através do ligando, PD-LI. Este não é encontrado em células epiteliais ditas normais. Esta ligação conduz à inibição da ação das células T *killer* contra as células cancerígenas assim como a diminuição da produção de citocinas inflamatórias. Assim, as células T *killer* e as células cancerígenas interagem. Os inibidores de PD-I e PD-LI vão conseguir inibir os pontos de verificação imunológicos e assim melhoram a resposta imunológica induzida pelas células T *killer*. [16]

Em março de 2019, *atezolizumab* foi aprovado pela FDA, em combinação com *nab-paclitaxel* para doentes diagnosticados com CMTN avançado ou em estado metastático, irresssecável e PD-LI positivo, marcando assim a primeira utilização de inibidores de pontos de verificação imunológicos no CMTN. [10]

Outro fármaco em estudo é o *pembrolizumab*, para doentes diagnosticados com CMTN e PD-LI positivos. Este já obteve aprovação para outras formas de cancro. De momento, estão a decorrer ensaios clínicos para a sua aplicação no CMTN, em combinação com QT. [16],[28]

5.2 Inibidores Poli-ADP-ribose polimerase

Os genes BRCA1/2 são genes supressores de tumor bem conhecidos, cuja mutação implica um início precoce, o fator hereditariedade, incidência esporádica, maior agressividade e mau prognóstico no cancro da mama. Recentemente, os inibidores da poli-ADP-ribose polimerase (PARP), receberam aprovação por parte da FDA. De momento, o cancro da mama com mutação no gene BRCA1/2, estão sujeitos a terapias direcionadas anti-PARP, incluindo aproximadamente 19,5% correspondente ao CMTN. [29]

As proteínas BRCA1/2 normais são responsáveis pela reparação da cadeia de DNA, com a ajuda de proteínas adicionais, incluindo as enzimas PARP. A inibição de PARP1 ou PARP2, que são as enzimas PARP mais abundantes, conduz à acumulação de quebras irreparáveis na cadeia de DNA. [8]

A PARP-1 e PARP-2 encontram-se envolvidas no processo de reparação das cadeias de DNA pelo denominado restauro por excisão de bases. Estas ligam-se a porções de DNA danificado, predominantemente durante a fase S que é quando o DNA é exposto para replicação, e catalisam a conversão de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD⁺) em cadeias de adenosina difosfato (ADP) em proteínas com o objetivo do reparo do DNA. Os inibidores PARP são pequenas moléculas miméticas da nicotinamida que se ligam reversivelmente ao local NAD⁺

das PARP-1 e PARP-2, impedindo assim os processos de reparo de DNA e conduzindo à apoptose. [10] Como resultado, os tumores CMTN com mutações BRCA, são sensíveis à terapia com inibidor de PARP.

A terapia à base de inibidores PARP, atua de forma sinérgica em tumores com a mutação BRCA, pois para além de conduzir à apoptose, aumenta também a sensibilidade à QT. E por isso, estes inibidores apenas estão aprovados quando a mutação no gene BRCA está presente. Em 2018, a FDA aprovou a utilização de *olaprib* e *talazoparib*, no tratamento do cancro da mama, que tenha a mutação BRCA, previamente submetido a QT. Marcando assim a utilização segura e eficaz de inibidores PARP no tratamento no CMTN. [10]

5.3 Terapia à base de conjugados anticorpo-fármaco Anti-Top2

Uma das terapias também aprovada pela FDA é a terapia à base de conjugados anticorpo-fármaco (ADCs). Os ADCs são anticorpos monoclonais altamente seletivos com ligação a agentes citotóxicos, projetados para entregar estes agentes citotóxicos às células tumorais que expressam a proteína específica, enquanto minimizam a toxicidade para os tecidos normais subjacentes. Estes agentes citotóxicos têm como alvo a tubulina ou DNA, e são altamente eficazes por si só, no entanto, apresentam uma maior janela terapêutica quando conjugados com anticorpos direcionados. Além dos seus efeitos citotóxicos diretos, estes agentes também demonstram potencializar a imunidade anti tumoral, induzindo a maturação de células dendríticas e a infiltração de células T, conforme demonstrado por um aumento de TILs. [30] Os ADCs são compostos por três elementos bem definidos: um anticorpo direcionado a um antígeno tumoral, uma carga citotóxica altamente potente e um ligando entre os dois primeiros componentes. O mecanismo mais apelativo dos ADCs é o fornecimento seletivo do fármaco a uma célula cancerígena. O fármaco é administrado por via intravenosa para evitar o efeito de primeira passagem. Este encontra e liga-se aos antígenos alvo, após isso o complexo fármaco-antigénio sofre internalização com a célula via endocitose mediada por recetor. [31] *Sacituzumab govitecan* é um composto conjugado anticorpo-fármaco aprovado para tumores sólidos. Este conjugado foi desenvolvido pela conjugação específica do local do metabolito ativo do irinotecan, SN-38 (govitecano), a um anticorpo monoclonal humano (hRS7) contra o antígeno trofoblasto 2 da superfície celular (Trop-2, do inglês *trophoblast cell surface antigen 2*). O SN-38 está ligado covalentemente ao hRS7 via ligante CL2A hidrolisável. O Trop-2 é sobre-expresso em muitos tumores sólidos e tem expressão limitada em tecidos saudáveis. Assim, a ação do *sacituzumab govitecan-hziy* resulta na quebra na cadeia de DNA, estimula a morte celular e ainda bloqueia a replicação do DNA nas células cancerígenas. [8], [32]

O conjugado *sacituzumab govitecan-hziy* foi aprovado pela FDA a 22 de abril de 2020 para o tratamento de CMTN metastizado que receberam, pelo menos, duas terapias anteriores de QT. [33]

O *trastuzumab deruxtecan* e *ladiratuzumab vedotin*, são outros ADCs que se encontram em ensaios clínicos com resultados promissores. [34]

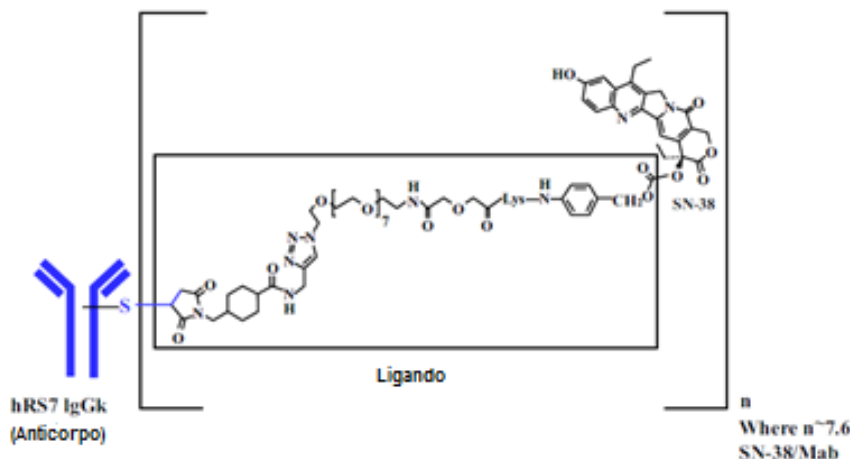


Figura 5: Estrutura química do *sacituzumab govitecan*. (Adaptado de [33])

6. Terapias emergente no cancro da mama triplo negativo

Para além das terapêuticas já aprovadas pela FDA, existem muitas outras em ensaios clínicos que se revelaram promissoras.

6.1 Inibidores do recetor de androgénio

O recetor de androgénio (RA) é um recetor hormonal esteroide que pertence à família dos recetores nucleares. Desta família fazem parte os recetores de estrogénio (RE), progesterona (RP), glucocorticoides e mineralocorticoides. O RA é expresso em cerca de 70 a 90% dos cancros da mama, e sua expressão varia entre 10% a 50% no CMTN.

Este recetor é um fator de transcrição que controla genes específicos envolvidos em processos celulares distintos, e muitas vezes opostos: pode estimular ou inibir tanto a proliferação quanto a apoptose celular, dependendo das vias de sinalização envolvidas. [35]

Assim sendo, a correlação entre a expressão de RA e o prognóstico do CMTN é controversa. Nos Estados Unidos e na Nigéria, a expressão de RA está associada a um bom prognóstico,

por outro lado, nos doentes de outros países como a Noruega e Índia já esta associado a um mau prognóstico. [8]

O subtipo molecular LAR, entre todos os subtipos de CMTN, é o subtipo molecular que mais expressa RA.

A terapêutica alvo com agentes antagonistas do RA, como a *bicalutamida*, consegue inibir a proliferação, invasão e migração em várias linhagens celulares do CMTN. [9]

Estudos pré-clínicos conseguiram demonstrar que a *enzalutamida* promove a apoptose de células cancerígenas tanto no subtipo LAR, como noutros subtipos de CMTN. Sugerindo que poderá ser usado mesmo nos tumores que não têm uma elevada expressão de RA. [36]

O subtipo molecular LAR, está muitas vezes associado a uma mutação na via PIK3CA, o que indica que este subtipo seja sensível a terapias à base da inibição da via PI3K/mTOR. Como resultado, está associado a um efeito sinérgico entre terapias à base de inibidores de RA e inibidores da PI3K. Lehmann demonstrou que, em associação, os inibidores de RA demonstram uma atividade anti proliferativa adicional. [9]

Em suma, combinando terapêuticas à base de RA com outras terapêuticas poderá conduzir a avanços significativos no subtipo molecular LAR. No entanto, o uso de inibidores de RA no cancro da mama continua limitado e sob estudos, e é principalmente utilizado no cancro da próstata.

6.2 Inibidores da via PI3K/AKT/mTOR

A via de sinalização PI3K/AKT/mTOR (via PAM) é uma das mais importantes e está envolvida na quimiorresistência e sobrevivência do CMTN. Especula-se que esta via desempenhe um papel importante na transformação maligna e tem sido considerada um potencial alvo molecular para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos no tratamento do CMTN. [23]

No geral, a regulação positiva da sinalização da via PAM no CMTN induz resistência à quimioterapia, ao tratamento hormonal e ao tratamento direcionado a HER2.

Um dos principais componentes da via PAM é o fosfoinosítideo 3-cinase (PI3K), esta é uma molécula heterodimérica de uma grande família de cinases lipídicas. O PI3K é composto por uma subunidade catalítica (p110) e uma reguladora (p85). A via de sinalização de PI3K é ativada como resultado da ligação de um fator de crescimento ou ativação do recetor tirosina cinase associadas à membrana (RTKs). A ativação do RTK leva ao recrutamento da subunidade p85 e subsequente mudança conformacional, permitindo que a subunidade p110 catalise a fosforilação de 3,4-bifosfato de fosfatidilinositol (PIP2) em 3,4,5-trifosfato de fosfatidilinositol

(PIP3). A PIP3 apresenta um local de ligação para AKT (proteína cinase B), ativando-a. A ativação da AKT leva à síntese de proteínas e ao crescimento celular ao ativar o alvo da rapamicina nas células de mamífero (mTOR). O mTOR ativado origina dois complexos funcionalmente distintos: o complexo mTORC1 e mTORC2. O mTORC1 medeia os efeitos estimuladores do crescimento do mTOR, ativando a tradução proteica. Este também está envolvido na síntese e no metabolismo de lipídios. Em contraste, o mTORC2 medeia a ativação da AKT. [23]

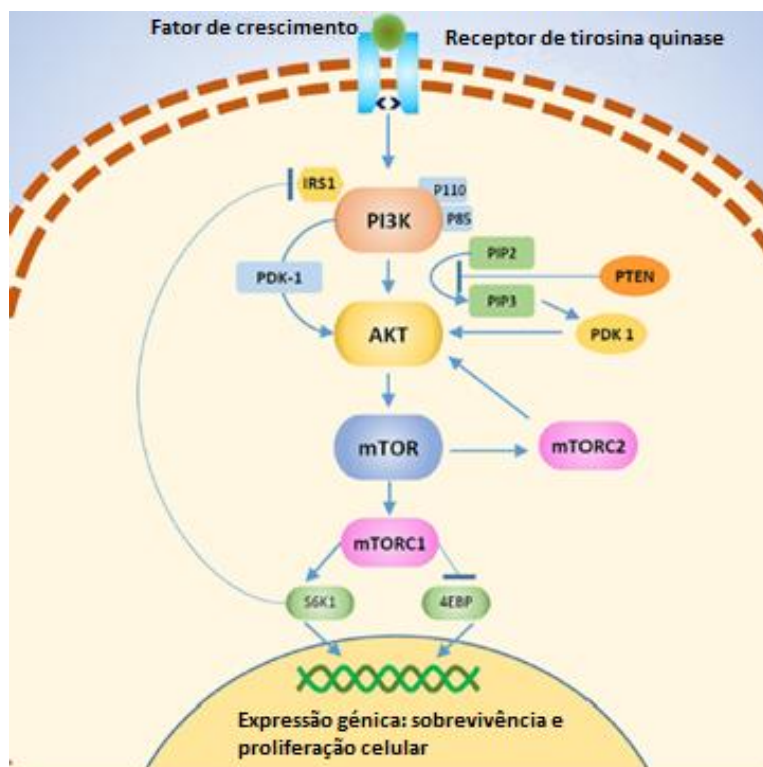


Figura 6: Representação esquemática da cascata PI3K/AKT/mTOR. (Adaptado de [23])

Esta via pode ser regulada negativamente pela fosfatase homóloga à tensina (PTEN, do inglês *phosphatase and tensin homolog*), esta é a principal proteína que controla negativamente a PI3K ao converter PIP3 em PIP2. Outro supressor de tumor, é o inositol polifosfato 4-fosfatase tipo II (INPP4B, do inglês *inositol polyphosphate-4-phosphatase type II B*), que também desfosforila PIP3 em PIP2 e regula os níveis de PIP3. [17],[23]

No caso particular do CMTN, mutações nos genes da PTEN e/ou INPP4B estão na gênese de uma atividade anômala na cascata PI3K-Akt-mTOR. Estas mutações são mais frequentes no CMTN do que em qualquer outro subtipo de cancro da mama.

Atualmente, uma nova geração de inibidores da mTORC2 específicos, tal como o *everolimus*, demonstraram efeitos terapêuticos quando combinados com QT. Este inibidor encontra-se

na fase II dos ensaios clínicos. Também vários inibidores duplos da PI3K e da mTOR, como *dactolisib*, *gedatolisib* e *samotolisib*, estão também a ser estudados de modo a avaliar o seu efeito terapêutico no CMTN. O fármaco *alpelisib*, é um inibidor da PI3K, aprovado em maio de 2019 pela FDA para o cancro da mama em estágio avançado. Este encontra-se na fase III de ensaios clínicos, de modo a avaliar a sua eficácia quando combinado com *nab-paclitaxel*, em doentes com CMTN avançado. De momento, encontram-se vários inibidores em estudo. Alguns deles têm a sua estrutura química representada na Figura 7. [10]

Em suma, a cascata PI3K/AKT/mTOR encontra-se frequentemente hiperativa no CMTN e representa um alvo para muitos fármacos emergentes, com ensaios a decorrer para aferir o seu potencial terapêutico individual e em combinação potencialmente sinérgica com a quimioterapia padrão, ou com outros fármacos em desenvolvimento, tais como os inibidores PARP. [37]

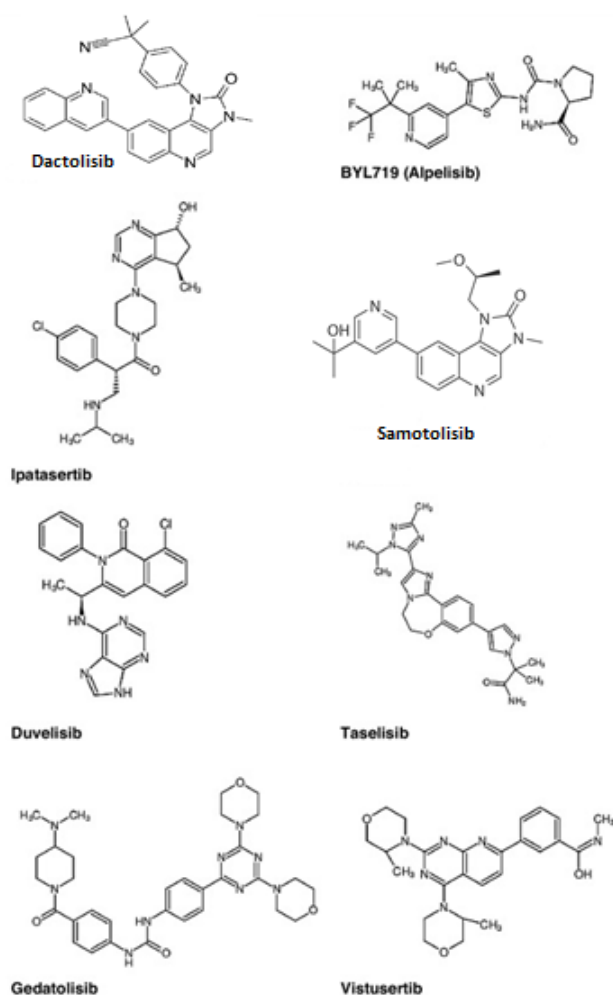


Figura 7: Estrutura química de alguns dos inibidores PI3K/AKT/mTOR sob investigação para o tratamento do cancro de mama triplo-negativo. (Adaptado de [23])

6.3 Proteína cinase ativada por AMP

A proteína cinase ativada por AMP (AMPK, do inglês *AMP-activated protein kinase*) é um sensor de energia metabólica crucial que regula a resposta do metabolismo de proteínas e lipídios às mudanças no fornecimento de energia. Muitos estudos demonstraram que a inibição das vias de sinalização do AMPK influencia significativamente o crescimento tumoral e a sobrevivência de doentes com CMTN. O AMPK tem um nível de expressão relativamente alto no CMTN em comparação com outros subtipos de cancro da mama. [9] Uma consequência direta da ativação do AMPK é a inibição da via do mTOR, um importante regulador positivo na proliferação celular, desempenhando assim um importante papel no crescimento celular.

Para além do controlo da doença diabetes *mellitus* tipo 2, existe evidência que a metformina consegue reduzir o risco de cancro da mama. A metformina consegue ativar a via AMPK inibindo o complexo I da cadeia respiratória mitocondrial, resultando assim na supressão de mTOR e assim diminuindo a proliferação celular. As linhas celulares CMTN são mais sensíveis à metformina que linhas celulares não CMTN. Embora a metformina tenha demonstrado a sua eficácia *in vitro*, esta linha terapêutica ainda se encontra em ensaios clínicos. [9]

O composto 5-aminoimidazol-4-carboxiamida ribonucleótido (AICAR) é um composto ativador do AMPK, no entanto, com um mecanismo distinto do da metformina. O AICAR, através da ativação da fosforilação do AMPK, promove a inibição do crescimento celular e inibe também a migração e invasão para outras células. [9]

A dimetoxicurcumina (DMC), é um análogo estrutural da curcumina, que tem atividade terapêutica anti-inflamatória, antioxidante e anti tumoral. A DMC não tem efeito farmacocinético no tecido mamário saudável e o maior efeito citotóxico deste composto é sob o CMTN quando comparado com outros subtipos de cancro da mama. Shackelford demonstrou que a DMC suprime a proliferação celular no CMTN e inibe vias de sinalização carcinogénicas por via da fosforilação do AMPK. Além disso, a fosforilação de AMPK mediada por DMC promove a degradação de EGFR, que exprime níveis altos no CMTN e desempenha um papel na promoção de tumores.

Assim, vários ativadores do AMPK, tais como a metformina, AICAR e DMC demonstram o seu efeito sob o CMTN.

Assim, existe evidência que corrobora a teoria que a ativação do AMPK possa ser utilizada como um supressor metabólico do cancro. Podemos presumir que a ativação do AMPK pode neutralizar o desenvolvimento do cancro por meio da reprogramação do metabolismo celular e visando um dos componentes essenciais necessários para a progressão do tumor. Portanto, é plausível considerar o AMPK como um alvo terapêutico promissor para o CMTN. [38]

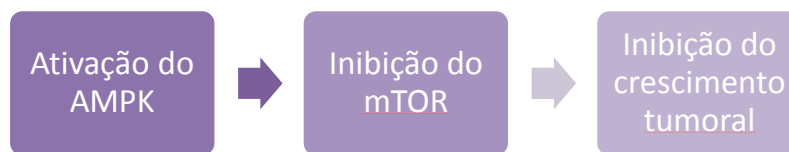


Figura 8: Representação esquemática da consequência da ativação do AMPK.

6.4 Recetores tirosina cinase

Os alvos dos recetores tirosina cinase (RTK) incluem o recetor do fator de crescimento epidermal (EGFR) e o recetor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR). Estes medeiam a sinalização transmembranar e controlam várias cascatas de transdução de sinal, como a via PI3K. Os níveis destes recetores costumam estar elevados no cancro da mama e estão relacionados com uma maior agressividade. O bloqueio de sinais mediados por RTK demonstrou um potencial alvo terapêutico no CMTN. [39]

6.4.1 Inibidor do recetor do fator de crescimento epidermal

O recetor do fator de crescimento epidermal (EGFR) faz parte de uma família de glicoproteínas transmembranares com um domínio tirosina cinase. Este ativa vias de transdução de sinal, desempenhando um papel importante na proliferação celular e na inibição da apoptose. [40]

A ativação/amplificação do EGFR está presente em aproximadamente entre 13 a 78% no CMTN, este valor é superior a qualquer outro subtipo de cancro da mama. Em teoria, a inibição de EGFR por anticorpos monoclonais anti-EGFR como *cetuximab* e/ou inibidores de moléculas pequenas de EGFR são eficazes no tratamento do CMTN. Infelizmente, os ensaios clínicos não mostraram que o *cetuximab* seja uma terapia eficaz para o CMTN. [41]

A resistência do CMTN ao bloqueio do EGFR pode ser devido à dimerização do EGFR com outro recetor da tirosina cinase, o *anexelekto* (AXL), palavra grega para “descontrolado”. que pode contornar o efeito da inibição do EGFR e manter a ativação do mTOR nas células CMTN. Em vez de inibir EGFR, o bloqueio de AXL demonstrou um bom efeito contra o crescimento tumoral. Um inibidor de AXL, o *bemcentinib*, está em ensaios clínicos de fase II em doentes com CMTN avançado. [10]

6.4.2 Inibidores do fator de crescimento endotelial vascular

Os inibidores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), também são considerados um potencial alvo terapêutico pois, o VEGFR desempenha um importante papel na angiogénese. [42]

Esta refere-se ao processo de formação de novos vasos a partir de uma vasculatura pré-existente. Este processo é regulado por diferentes vias de transdução de sinal que envolvem diversos fatores, tal como o VEGF. Este é o mais importante fator angiogénico conhecido. A angiogénese é fundamental para o crescimento tumoral, pois permite um maior aporte de nutrientes, que se traduz num aumento da proliferação celular. [43]

Assim, de modo a impedir a proliferação celular, os inibidores do VEGF, vão bloquear a neovascularização.

A expressão de VEGF é superior no CMTN em comparação com outros subtipos de cancro da mama, o que indica a hipótese destes inibidores serem eficazes. O aumento da expressão de VEGF está associado a um pior prognóstico.

Ensaio clínico a *bevacizumab*, um anticorpo anti-VEGF, demonstraram resultados positivos na resposta patológica. Apesar dos resultados positivos, estudos recentes não mostraram diferença significativa na taxa de sobrevivência. [8]

De momento, estão a decorrer vários ensaios clínicos a estes inibidores em combinação com QT e em combinação com imunoterapia. [10]

6.5 Recetor de estrogénio beta

Os recetores de estrogénio alfa e beta ($RE\alpha$ e $RE\beta$) são fatores de transcrição ativados por um ligando, e desempenham papéis diferentes na regulação gênica e mostram padrões de distribuição em tecidos específicos. O recetor de estrogénio beta ($RE\beta$) apresenta uma expressão elevada no tecido mamário saudável. Normalmente, os níveis de expressão de $RE\beta$ diminuem durante a carcinogénese da mama, alterando desde a expressão mais alta em tecidos saudáveis, até a ausência completa em tumores avançados.

O $RE\beta$ demonstrou atividade supressora de tumor em diversas situações. No entanto, o papel $RE\beta$ na progressão do cancro da mama ainda precisa ser estudado, visto demonstrar efeitos opostos tanto como proliferativo e inibidor do CMTN. Estes resultados contraditórios justificam-se pela existência de várias isoformas. Estas diferenças também podem ocorrer pois a expressão de $RE\beta$ pode estar ou não associada a $RE\alpha$.

No entanto, foi demonstrado que este recetor é expresso no CMTN, alterando de quinze a trinta por cento. De momento, ainda são precisos mais estudos para confirmar a influência no prognóstico e decurso desta doença oncológica. [44]

7. O Farmacêutico no Ensaio Clínico

O farmacêutico é considerado um especialista do medicamento, salvaguardando a saúde e o bem-estar do doente. Para um novo medicamento estar disponível no mercado, tem de passar por rigorosos ensaios clínicos. Um ensaio clínico, de acordo com a definição da Lei 21/2014 de 16 abril, é “Qualquer investigação conduzida no ser humano destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança e eficácia.” [45]

Até ao dia dois de fevereiro de dois mil e vinte e um, estavam registados 365 829 ensaios clínicos a decorrer. [46] É de notar que este valor tem tido um crescimento exponencial ao longo dos anos. O que se revela uma réstia de esperança para todas as doenças, para além do CMTN, que aguardam desesperadamente por uma terapêutica eficaz e segura.

A investigação de novos fármacos começa com a identificação do alvo terapêutico e a molécula química eficaz no alvo estudado. Terminando com ensaios clínicos averiguando a farmacodinâmica, farmacocinética, efeitos terapêuticos e reações adversas ao novo medicamento.

O farmacêutico, enquanto especialista do medicamento, é um profissional de saúde competente e responsável, sendo importante a sua presença em todos as etapas de um ensaio clínico. Assim, torna-se imprescindível o papel farmacêutico no ramo da investigação científica inerente ao desenvolvimento de novos fármacos.

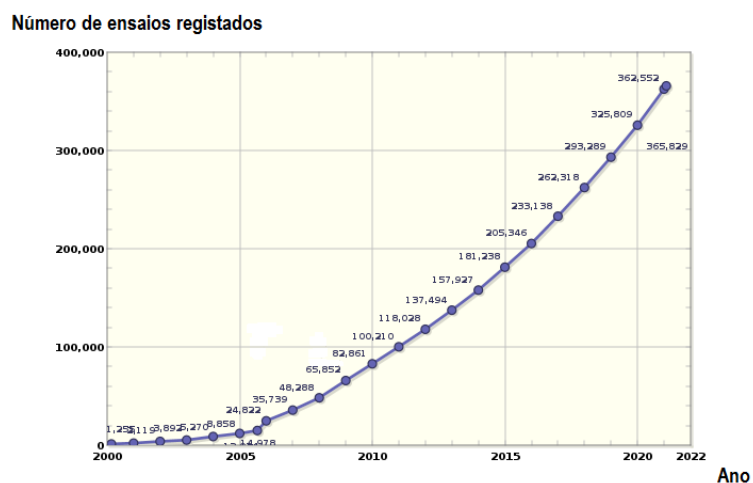


Figura 9: Gráfico representativo do número de ensaios clínicos registrados, ao longo do tempo, desde o ano de 2000 até dia 2 de fevereiro de 2021. (Adaptado de [46])

8. Conclusão

O cancro da mama é a doença maligna mais comum no sexo feminino e uma das principais causas de morte entre este. O cancro da mama divide-se em diversos subtipos, com características moleculares distintas, e consequentemente decurso clínico também distinto. Entre estes subtipos, encontra-se o CMTN, o mais letal e agressivo subtipo.

Doentes diagnosticados com CMTN não beneficiam de terapias hormonais ou anticorpos anti-HER2, visto que este tumor não expressa recetores de estrogénio, progesterona e HER2. Assim, a quimioterapia, cirurgia associada ou não à radioterapia é principal modalidade de tratamento. Inicialmente, os doentes com CMTN mostravam resultados positivos à quimioterapia, no entanto, após o tratamento é evidente o pior prognóstico devido à resistência. Assim, tornou-se imperativo a descoberta de novas terapias direcionadas e eficazes.

O maior desafio aquando do desenvolvimento de novas terapias direcionadas recai sobre a heterogeneidade intra e intertumoral do CMTN. Esta heterogeneidade a nível molecular define o curso clínico da doença, sendo também responsável pelos resultados insatisfatórios na maioria dos ensaios clínicos em investigação.

Assim, a mais recente classificação molecular do CMTN em subtipos consoante as suas características desempenha um importante papel aquando no desenvolvimento de terapias direcionadas.

Porém, neste momento estão a decorrer vários ensaios clínicos que se revelam promissores a novos fármacos dirigidos a alvos específicos, com o intuito de serem instituídos de acordo

com o fenótipo específico da doença. Destacam-se os inibidores PARP, para doentes com a mutação no gene BRCA; a imunoterapia, particularmente nos casos associados a elevada infiltração linfocítica no leito tumoral (presença de TILs) ou elevada expressão de PD1 e PD-L1; e ainda conjugados anticorpo-fármaco, como o caso do *sacituzumab-govitecan* aprovado pela FDA. Também ainda em fase de desenvolvimento é possível destacar os inibidores da tirosina cinase, inibidores do recetor de andrógeno, os inibidores da via PI3K-Akt-mTOR e ainda a ativação do AMP.

Em suma, é claro o esforço da comunidade científica na procura de novas terapias, sendo possível afirmar que, num futuro próximo novas abordagens terapêuticas serão combinadas com o tratamento sistémico disponível atualmente, conduzindo ao objetivo final de combater a agressividade do CMTN.

9. Referências Bibliográficas

- [1] Decreto-Lei n.º 131/2015 de 4 de Setembro. Diário da República; Série I, N.º 173 (2015) 7010-7048.
- [2] ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária**. [Consultado a 01 de dezembro de 2020]. Disponível na Internet em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/>
- [3] VALORMED - **Quem Somos**. [Consultado a 20 de dezembro de 2020]. Disponível na internet em: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
- [4] NORMA 019/2011 - Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto. Lisboa: DGS 2011.
- [5] “Cholesfytol.” - **Cholesfytol**. [Consultado a 6 de janeiro de 2021]. Disponível na internet em: <https://cholesfytol.pt/>
- [6] “SILFARMA.” - **Cistisil** [Consultado a 10 de janeiro de 2021]. Disponível na internet em: <https://silfarmaplus.pt/produto/cistisil/>
- [7] INFARMED - **Resumo das características do medicamento Gyno-Pevaryl** [Consultado a 17 de janeiro de 2021]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
- [8] GUPTA, Gagan K. *et al.* - **Perspectives on triple-negative breast cancer: Current treatment strategies, unmet needs, and potential targets for future therapies**. *Cancers*. . ISSN 20726694. 12:9 (2020) 1–33. doi: 10.3390/cancers12092392
- [9] CAO, Lu; NIU, Yun - **Triple negative breast cancer: special histological types and emerging therapeutic methods**. *Cancer Biology and Medicine*. . ISSN 20953941. 17:2 (2020) 293–306. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2019.0465
- [10] BAI, Xupeng *et al.* - **Triple-negative breast cancer therapeutic resistance: Where is the Achilles’ heel?** *Cancer Letters*. . ISSN 0304-3835. 497:October 2020 (2021) 100–111. doi: 10.1016/j.canlet.2020.10.016
- [11] INTERNATIONAL AGENCY OF CANCER RESEARCH - **Breast cancer - The Global Cancer Observatory -2020**. [Consultado a 10 de Janeiro de 2021]. Disponível na Internet: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars>
- [12] FURLANETTO, Jenny *et al* - **Optimal Systemic Treatment for Early Triple-**

Negative Breast Cancer. Breast Care (Basel). (2020) 217–226. doi: 10.1159/000508759

[13] DIANA, Anna *et al.* - **Early triple negative breast cancer: Conventional treatment and emerging therapeutic landscapes.** Cancers. . ISSN 20726694. 12:4 (2020) 1–25. doi: 10.3390/cancers12040819

[14] LEHMANN, Brian D *et al.* - **Triple-Negative Breast Cancer: Molecular Subtypes and New Targets for Therapy.** American Society of Clinical Oncology Education Book. (2020).

[15] INTERNATIONAL AGENCY OF CANCER RESEARCH - **Breast cancer - The Global Cancer Observatory -2020.** [Consultado a 10 de janeiro de 2021]. Disponível na Internet: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map>

[16] DAMASKOS, Christos *et al.* - **Triple-negative breast cancer: The progress of targeted therapies and future tendencies.** Anticancer Research. . ISSN 17917530. 39:10 (2019) 5285–5296. doi: 10.21873/anticancerres.13722

[17] MCCANN, Kelly E.; HURVITZ, Sara A.; MCANDREW, Nicholas - **Advances in Targeted Therapies for Triple-Negative Breast Cancer.** Drugs. . ISSN 11791950. 79:11 (2019) 1217–1230. doi: 10.1007/s40265-019-01155-4

[18] MIR, Manzoor Ahmad; QAYOOM, Hina; MEHRAJ, Umar - **Targeting Different Pathways Using Novel Combination Therapy in Triple Negative Breast Cancer.** Curr Cancer Drug Targets (2020) 586-602. doi: 10.2174/1570163817666200518081955

[19] MEDINA, Mauricio A. *et al.* - **Triple-negative breast cancer: A review of conventional and advanced therapeutic strategies.** International Journal of Environmental Research and Public Health. . ISSN 16604601. 17:6 (2020) 1–32. doi: 10.3390/ijerph17062078

[20] LEHMANN, Brian D. *et al.* - **Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies.** The Journal of Clinical Investigation. (2011) 2750-67. doi: 10.1172/JCI45014DS1

[21] GARMPIIS, Nikolaos *et al.* - **Molecular Classification and Future Therapeutic Challenges of Triple-negative Breast Cancer.** In Vivo. (2020) 1715–1727. doi: 10.21873/invivo.11965

[22] WU, Song-Yang *et al.* - **Triple-negative breast cancer: new treatment strategies in the era of precision medicine.** Sci. China Life Sci. (2020). doi:

10.1007/s11427-020-1714-8.

[23] KHAN, Mohammad A. *et al.* - **PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors in triple-negative breast cancer: a review on drug discovery and future challenges.** *Drug Discovery Today*. . ISSN 18785832. 24:11 (2019) 2181–2191. doi: 10.1016/j.drudis.2019.09.001

[24] NEDELJKOVI, Milica - **Mechanisms of Chemotherapy Resistance in Triple-Negative Breast Cancer - How We Can Rise to the Challenge.** *Cells*. (2019). doi: 10.3390/cells8090957.

[25] LYONS, Tomas G. - **Targeted Therapies for Triple-Negative Breast Cancer.** *Current Treatment Options in Oncology*. . ISSN 15346277. 20:11 (2019). doi: 10.1007/s11864-019-0682-x

[26] DIANA, Anna *et al.* - **Triple-Negative Breast Cancers : Systematic Review of the Literature on Molecular and Clinical Features with a Focus on Treatment with Innovative Drugs.** *Current Oncology Reports*. (2018). doi: 10.1007/s11912-018-0726-6.

[27] JIA, Hongyan *et al.* - **Immunotherapy for triple-negative breast cancer: Existing challenges and exciting prospects.** *Drug Resistance Updates*. ISSN 1368-7646. 32:July (2017) 1–15. doi: 10.1016/j.drug.2017.07.002

[28] KWAPISZ, Dorota - **Pembrolizumab and atezolizumab in triple-negative breast cancer.** *Cancer Immunology, Immunotherapy*. ISSN 1432-0851. 1:0123456789 (2020). doi: 10.1007/s00262-020-02736-z

[29] LEE, Jin Sun *et al.* - **Neoadjuvant treatment for triple negative breast cancer: Recent progresses and challenges.** *Cancers*. ISSN 20726694. 12:6 (2020). doi: 10.3390/cancers12061404

[30] TRAY, Nancy *et al.* - **Antibody-drug conjugates in triple negative breast cancer.** *Future Oncology*. ISSN 17448301. 14:25 (2018) 2651–2661. doi: 10.2217/fon-2018-0131

[31] NAGAYAMA, Aiko *et al.* - **Novel antibody–drug conjugates for triple negative breast cancer.** *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. . ISSN 17588359. 12:2020) 1–12. doi: 10.1177/1758835920915980

[32] FENN, Kathleen M. *et al.* - **Sacituzumab govitecan: Antibody-drug conjugate in triple negative breast cancer and other solid tumors.** *Drugs Today (Barc)*. 55:9 (2020)

575–585. doi: 10.1358/dot.2019.55.9.3039669

[33] SYED, Yahiya Y. - **Sacituzumab Govitecan: First Approval.** *Drugs.* . ISSN 11791950. 80:10 (2020) 1019–1025. doi: 10.1007/s40265-020-01337-5

[34] LYONS, Tomas G.; TRAINA, Tiffany A. - **Emerging Novel Therapeutics in Triple-Negative Breast Cancer. Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance.** *Advances in Experimental Medicine and Biology.* (2019) 377–399. doi: 10.1007/978-3-030-20301-6

[35] GERRATANA, L. *et al.* - **Androgen receptor in triple negative breast cancer: A potential target for the targetless subtype.** *Cancer Treatment Reviews.* . ISSN 15321967. 68:June (2018) 102–110. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.06.005

[36] XU, Meng *et al.* - **Prognostic Significance of Androgen Receptor Expression in Triple Negative Breast Cancer : A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Clinical Breast Cancer.* . ISSN 1526-8209. 20:4 (2020) e385–e396. doi: 10.1016/j.clbc.2020.01.002

[37] COSTA, Ricardo L. B. *et al.* - **Targeting the PI3K / AKT / mTOR pathway in triple - negative breast cancer : a review.** *Breast Cancer Research and Treatment.* . ISSN 1573-7217. 169:3 (2018) 397–406. doi: 10.1007/s10549-018-4697-y

[38] CAO, Wei *et al.* - **AMP-activated protein kinase : a potential therapeutic target for triple-negative breast cancer.** *Breast Cancer Research.* (2019) 1–10.

[39] BUTTI, Ramesh *et al.* - **Receptor tyrosine kinases (RTKs) in breast cancer : signaling , therapeutic implications and challenges.** *Molecular Cancer.* *Molecular Cancer.* (2018) 1–18.

[40] SILVA, Jesse Lopes DA *et al.* - **Triple negative breast cancer: A thorough review of biomarkers.** *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* . ISSN 18790461. 145:August 2019 (2020) 102855. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.102855

[41] JHAN, Jing-Ru *et al.* - **Triple-negative breast cancer and the potential for targeted therapy.** *Pharmacogenomics.* (2017) 1595–1609.

[42] SPORIKOVA, Zuzana *et al.* - **Genetic Markers in Triple-Negative Breast Cancer.** *Clinical Breast Cancer.* ISSN 19380666. 18:5 (2018) e841–e850. doi: 10.1016/j.clbc.2018.07.023

[43] GREGÓRIO, Ana C. *et al.* - **Therapeutic Implications of the Molecular and**

Immune Landscape of Triple-Negative Breast Cancer. *Pathol Oncol Res.* (2018) 701–716. doi: 10.1007/s12253-017-0307-2

[44] SELLITTO, Assunta *et al.* - **Insights into the Role of Estrogen Receptor β in Triple-Negative Breast Cancer.** *Cancers.* (2020) 1–28.

[45] Lei n.º 21/2014 de 16 de Abril, da Assembleia da República. Diário da República, série I, n.º 75 de 16 de Abril de 2014. 26 Diretiva 2001/20/CE de 4 de Abril de 2001, do Parlamento Europeu e do Conselho. Jornal Oficial das Comunidades Europeias, L. 121/34.

[46] CLINICAL TRIALS - **Trends** . [Consultado a 2 de fevereiro de 2021] Disponível na internet em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends>