

## **ATENÇÃO FARMACÊUTICA E O USO DE MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA**

Jose Bruno Rodrigues Meneghel<sup>1</sup> Ana Julia Chioquetti Queiros<sup>1</sup> Renato Paschoal Prado<sup>2</sup>  
Ricardo Silveira Leite<sup>2</sup> Edson Hideaki Yoshida<sup>2</sup> Thais Hora Paulino Estanagel<sup>2</sup> Mariana Donato  
Pereira<sup>3</sup> Nathalia Serafim dos Santos<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduando do Curso de Farmácia do Centro Universitário Sudoeste Paulista– Itapetininga/SP;

<sup>2</sup>Docente do Centro Universitário Sudoeste Paulista – Itapetininga/SP.

<sup>3</sup>Docente Do Centro Universitário Max Planck – Indaiatuba/SP.

### **RESUMO**

O câncer de mama é o resultado de uma multiplicação desenfreada e acelerada das células alteradas, assim tendo como resultado o surgimento de neoplasias malignas que tem a capacidade de atingir tecidos próximos e acarretar metástase ou tumores, com o surgimento de nódulos nas mamas. O farmacêutico é o profissional com papel fundamental no tratamento das pacientes com essa patologia, pois possui conhecimento sobre os medicamentos antineoplásicos e suas respectivas ações no organismo da mulher. O objetivo deste trabalho é identificar e avaliar criticamente, através de uma revisão da literatura, a atenção farmacêutica e o uso de medicamentos antineoplásicos no tratamento do câncer de mama. O método de busca para identificação dos estudos foi a seleção de artigos que foram exploradas nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e livros acadêmicos. O método de inclusão foi artigos no período de 2004 a 2019, usando os descritores câncer de mama, antineoplásicos e tratamento medicamentoso. A pesquisa foi realizada de fevereiro a novembro de 2019. Os resultados obtidos foram de 74 artigos, sendo que 2 eram duplicatas e foram removidas, resultando em 72 estudos submetidos à triagem de título e resumo. Esta triagem inicial removeu 25 artigos. Posteriormente, com a leitura completa dos 47 artigos, foi excluído 10 artigos, os quais não possuíam informações relevantes sobre o tema, e 20 na análise de texto completa, resultando em 17 artigos selecionados para este estudo. Conclui-se que os antineoplásicos são de extrema importância no tratamento do câncer de mama, assim trazendo resultados positivos de uma sobrevida ao paciente que está a usar o medicamento, mas vale ressaltar que ainda necessita de mais estudos relacionados a esses medicamentos, suas propriedades terapêuticas e suas ações toxicológicas.

Palavra-chave: Câncer de mama. Antineoplásicos. Tratamento medicamentoso.

### **INTRODUÇÃO**

A atenção farmacêutica, de acordo com Farina e colaboradores (2009), é uma prática na qual o farmacêutico se relaciona diretamente com o paciente, para suprir as necessidades que estão ligadas aos medicamentos e ao tratamento, afim de ter uma melhora significativa no quadro de saúde do paciente.

O farmacêutico vai poder realizar um acompanhamento/seguimento junto com o paciente, que pode ser descrito: em uma avaliação das necessidades dos pacientes para com o medicamento; uma elaboração de um plano de seguimento, que vai se ter em sua composição a meta do tratamento farmacológico que o paciente irá realizar, junto com intervenções apropriadas; e por fim realizar uma análise para determinar os reais resultados no paciente (FARINA, 2009).

De acordo com Lobato e colaboradores (2019), o farmacêutico oncológico através da atenção farmacêutica vai tentar reduzir ao máximo os efeitos colaterais relacionados ao tratamento que o paciente vai se submeter. O farmacêutico vai ajudar a evitar os erros como sobredosagem, seleção inadequada do medicamento, que irão causar problemas relacionados ao medicamento (PRM), onde a adesão do tratamento, e a qualidade de vida do paciente são comprometidas. Desse modo, o farmacêutico deve estar sempre atento para que isso não ocorra, afim de conseguir uma melhor segurança e efetividade da farmacoterapia aplicada.

Segundo Dantas e colaboradores (2009), o câncer é uma das maiores causas de morte no planeta, sendo uma doença caracterizada pela mudança genética que ocorre no ácido desoxirribonucleico (DNA) das células. A carcinogênese pode ocorrer de múltiplas formas, onde irão se envolver dezenas ou centenas de genes, que irão sofrer mutações pelos possíveis motivos: perda ou quebra de cromossomos, mutação genética, instabilidade genômica e ampliações genicas.

O câncer de mama é o resultado de uma multiplicação desenfreada e acelerada das células alteradas, assim tendo como resultado o surgimento de neoplasias malignas que tem a capacidade de atingir tecidos próximos e acarretar metástase ou tumores, com o surgimento de nódulos nas mamas. Esse tipo de câncer pode ser notado pelas mulheres em seu autoexame, com a presença de nódulos que surgem na mama, o qual apresenta uma forma indefinida, porém com uma rigidez anormal, o que o tornando possível de ser identificado por uma modificação da mama (CARDOSO, 2016).

O câncer de mama pode ser causado por múltiplos fatores como: o alcoolismo, alterações hormonais, lesões mamarias e pôr fim a questão da hereditariedade, sendo esse o que requer maior atenção. Mulheres que tem alterações nos genes breast cancer 1 (BRCA1) que se localiza no braço longo do cromossomo 17 na posição 21 (17q21), possui uma chance de 87% de manifestação de um carcinoma de mama, e também terá uma maior chance de desenvolver um segundo tumor se viver até os 70 anos, com uma porcentagem de 65%, já as que possuem mutações no gene breast cancer 2 (BRCA2) que se localiza no braço longo no cromossomo 13 na posição 12.3 (13q12.3), terão uma chance de 85% de desenvolvimento de câncer de mama ao longo de sua vida (DANTAS et al., 2009; COELHO et al., 2018).

Segundo Kosjek; Heath (2011), medicamentos antineoplásicos irão ser utilizados no tratamento dos pacientes com neoplasia. Normalmente são utilizados por meio da quimioterapia, sendo medicamentos que tem como sua principal função evitar o crescimento e a proliferação das células neoplásicas no organismo.

Segundo Katzung e colaboradores (2014), os antineoplásicos podem ser divididos em classes, sendo elas: fármacos alquilantes, antimetabólitos,

antibióticos antitumorais, os fármacos a base hormonal e os anticorpos monoclonais. Os fármacos alquilantes irão agir transferindo seus agentes alquila para dentro da célula, assim gerando morte celular, mas seus efeitos colaterais irão atingir tecidos de crescimento acelerado, como a medula óssea e trato gastrointestinal, além também de ser possível observar uma alta taxa de náuseas e vômitos como efeitos colaterais nos pacientes submetidos ao tratamento. Essa classe é potencialmente carcinogênica, e é possível observar um risco de neoplasias secundárias, tais como a leucemia.

As células neoplásicas são mais suscetíveis a classe dos antineoplásicos antimetabólitos ou seus análogos estruturais das bases nitrogenadas, uma vez que as células neoplásicas possuem várias diferenças metabólicas quantitativas em comparação as células normais. Ainda é possível observar certa diferença entre as células normais, ou seja, o metabolismo das células alteradas é mais intenso, dessa maneira são mais sensíveis aos antimetabólitos, agindo bioquimicamente na síntese do DNA, formando ligações cruzadas interfilamentadas, sendo que essas ligações produzem danos ao DNA, assim levando a célula a interromper sua replicação, porém seus efeitos tóxicos mais comuns são as náuseas e vômitos (ALMEIDA et al., 2005).

Uma outra classe de medicamentos são os antibióticos antitumorais, onde as pesquisas realizadas na classe dos antimicrobianos acabou resultando em descobertas de produtos que podem ser capazes de inibir o crescimento de células tumorais. Eles vem sendo utilizados no tratamento do câncer de mama, seu mecanismo de ação se resume em se ligar ao DNA por bases que eles tem alta afinidade, com isso impedindo que o Ácido ribonucleico (RNA) e DNA sejam sintetizados, ou seja, eles irão impedir a clivagem dos filamentos de DNA, assim impedindo a replicação dos mesmos (KATZUNG et al., 2014).

Segundo Almeida e colaboradores (2005) os antineoplásicos a base de hormônios não são citotóxicos, por isso devem entrar numa classe especial. Esses medicamentos são dependentes de ligações dos hormônios e seus receptores citoplasmáticos específicos. O resultado das ligações vai promover a síntese do RNA mensageiro que vai ser de extrema importância para o desenvolvimento de proteínas necessárias para o crescimento e multiplicação celular. Os agentes antitumorais irão agir da mesma maneira mas ao invés de provocar o crescimento celular, vai interferir ou bloquear esses processos, dessa maneira diminuindo o crescimento celular das células tumorais, como por exemplo, são usados hormônios sexuais para o tratamento de cânceres mamários e de próstata, pois eles são reguladores da proliferação desses tecidos, então dessa maneira o câncer pode ser inibido ou alterado pelo tratamento do equilíbrio hormonal.

Os Anticorpos monoclonais podem ser definidos por proteínas que irão se ligar a certos antígenos específicos, com isso eles tem um alto poder de especificidade com as células tumorais, graças a característica única, eles vêm sendo amplamente utilizados para os tratamentos com antineoplásicos (CORDEIRO et al., 2014). Essa classe pode ser dividida em quiméricos, humanizados ou humanos. Os anticorpos monoclonais que são classificados como quiméricos são formados por sequencias de aminoácidos que tem sua origem do ser humano e também possuem sequencias de murina. Já os que são humanizados a maior parte dele é composto por aminoácidos humanos, sendo

que somente 5% da sua composição contem agente de origem murina. Os anticorpos humanos possuem uma sequência 100% humana (TORRES et al., 2018). Segundo Goodman e colaboradores (2012) os anticorpos monoclonais agem no corpo bloqueando os receptores das superfícies das células e recrutando células do sistema imunológico e de complemento para o complexo antígeno-anticorpo, normalmente eles são específicos a um único receptor. O sistema imune tem uma participação na função de evitar as falhas na transmissão genética, eles podem ser de origem hereditária ou aleatória, com o tratamento com os anticorpos monoclonais o organismo tem uma preparação muito maior para resistência e controle da proliferação de células tumorais através de seu fortalecimento (TORRES et al., 2018)

O Paclitaxel é um medicamento que pode ser usado no tratamento do câncer de mama já avançado, agindo com alta toxicidade no fuso mitótico, alterando sua polimerização, assim fazendo que a célula tenha um desequilíbrio e acabe interrompendo a sua divisão celular pela inibição da mitose. O paclitaxel é um fármaco que tem sua metabolização quase inteira pelo fígado no sistema hepático P450, por isso em pacientes que sofrem de disfunções hepáticas devem ter seu tratamento monitorado com mais cuidado e as doses relacionadas ao medicamento devem ser diminuídas conforme o tratamento avança, porém seus principais efeitos de toxicidade aguda irão se apresentar como náuseas, vômitos, hipotensão e arritmias (KATZUNG et al., 2014).

Segundo Glicorov e colaboradores (2004) um dos medicamentos usados no tratamento de pacientes com câncer de mama é o Docetaxel, este medicamento se encaixa na mesma classe de medicamentos que o paclitaxel, pertencentes ao grupo dos alcaloides naturais, sendo uma classe de antineoplásicos encontrados direto na natureza. O docetaxel é um taxano semissintético, sendo utilizado na segunda linha de câncer de mama avançado, podendo apresentar em sua toxicidade aguda efeitos colaterais como a hipersensibilidade, e de forma mais tardia pode apresentar neurotoxicidade e retenções de líquido, podendo ser também utilizado em outros tipos de câncer tais como: câncer de pulmão de células pequenas e câncer gástrico (KATZUNG et al., 2014).

Segundo Teles e colaboradores (2017) um fármaco vastamente utilizado no tratamento de câncer de mama da classe dos alquilantes é a ciclofosfamida, assim como todos os medicamentos da sua classe, ele vai impedir a replicação celular danificando o DNA da célula. Esse medicamento pode ser utilizado em conjunto a outros quimioterápicos, assim como os medicamentos da classe dos alquilantes a ciclofosfamida vai provocar uma mielosupressão, mas também pode acabar apresentando outros efeitos colaterais tais como complicações cardiovasculares e nefrotoxicidade.

Atualmente, a classe dos anticorpos monoclonais vem apresentando uma alta efetividade no tratamento do câncer de mama. Uma das classes que podemos citar são os inibidores dos receptores Human epidermal growth Factor receptor 2 (HER2), o qual é um receptor que encontrado em alguns tipos de câncer de mama de origem mais agressiva, então nesses casos é utilizados uma terapia anti-HER2, que vem se mostrando um tratamento muito eficaz. O medicamento que vai ser utilizado nesse tratamento vai ser o Trastuzumabe, o qual é um anticorpo monoclonal humanizado, que vai ter sua ação direcionada para os receptores HER2. Vários estudos feitos indicam que quando esse tratamento é

usado com a primeira linha de tratamento contra o câncer de mama o retrocesso da doença é identificada de seis a oito semanas, mas ele também tem seus efeitos colaterais, que são, uma cardiotoxicidade no coração (TORRES et al., 2018).

## **METODOLOGIA**

### **Delineamento do estudo**

Trata-se de uma revisão da literatura sobre a atenção farmacêutica e o uso de medicamentos antineoplásicos no tratamento do câncer de mama

### **Método de busca para identificação dos estudos**

A busca e a seleção de artigos foram exploradas nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed); BVS (Biblioteca Virtual em saúde) e SCIELO (Scientific Electronic Library Online), com os seguintes descritores: Câncer de mama, Antineoplásicos, Tratamento medicamentoso. Foram coletados dados de fevereiro até junho de 2019.

Foram incluídos na pesquisa os artigos publicados no período de 2004 a 2019 que apresentaram o conteúdo relacionado a atenção farmacêutica e o uso de medicamentos antineoplásicos no tratamento do câncer de mama. Os critérios de exclusão foram: estudos e assuntos que não abordavam ao objetivo proposto do trabalho e medicamentos que não pertencentes a classe dos antineoplásicos.

### **Seleção dos estudos**

Inicialmente foram avaliados os títulos e resumos dos artigos recuperados na busca, visando identificar os estudos que atendessem aos critérios estabelecidos. Em seguida, foram avaliados os textos completos. Ambas as etapas foram realizadas por três revisores independentes (JBRM, NSS e RPP)<sup>1</sup> e as divergências superadas por consenso.

## **RESULTADOS E DISCUSSÕES**

### **Seleção dos estudos**

Um total de 74 registros foi identificado nas bases de dados, sendo que 2 duplicatas foram removidas resultando em 72 estudos submetidos à triagem de título e resumo. Esta triagem inicial removeu 25 artigos que não atenderam aos critérios de seleção, sobrando assim 47 para triagem de texto completo, 30 desses artigos foram excluídos após a análise de texto completa. Posteriormente com a leitura completa dos 17 artigos elegíveis, observou que todos atenderam aos critérios estabelecidos do trabalho

Na Tabela 1 encontra-se descrito os artigos selecionados para discussão. No fluxograma representado na Figura 3 ilustra o processo de seleção dos estudos.

---

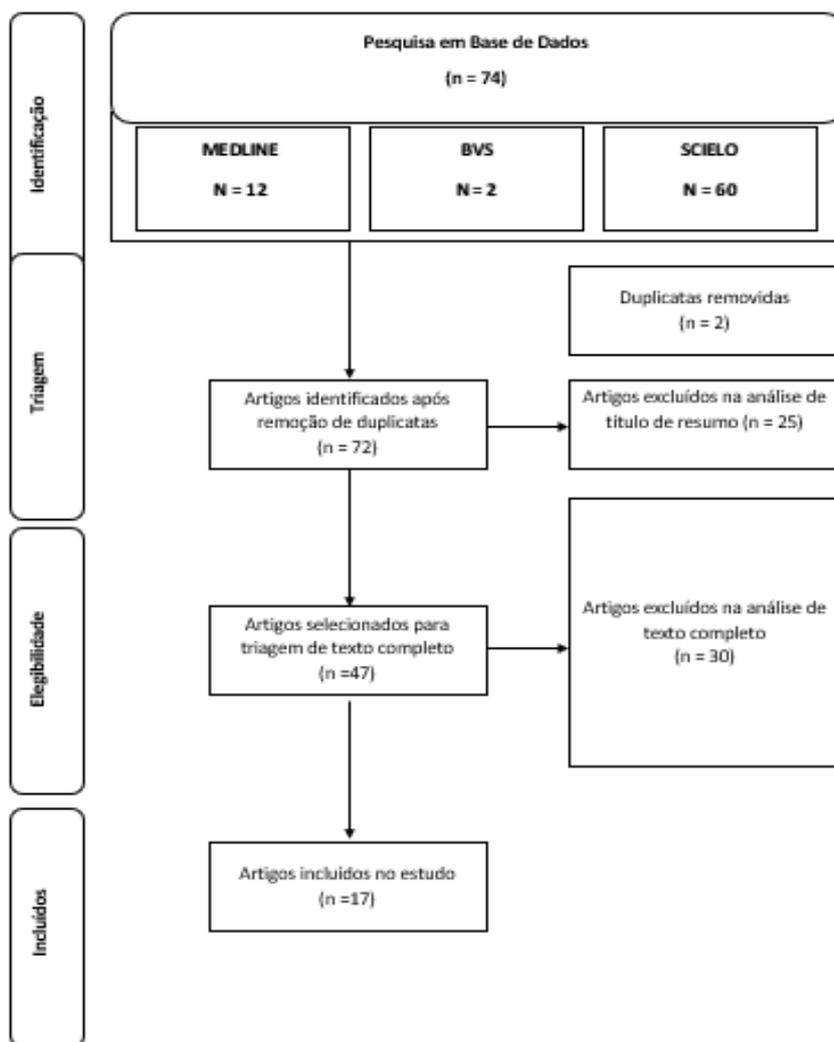
<sup>1</sup> JBRM: José Bruno Rodrigues Meneghel, discente de graduação de Farmácia do Centro Universitário Sudoeste Paulista. NSS: Nathalia Serafim dos Santos, docente permanente do Centro Universitário Sudoeste Paulista e orientadora do trabalho. RPP: Renato Paschoal Prado, docente do Centro Universitário Sudoeste Paulista e coorientador do trabalho.

**Tabela 1-** Total de artigos selecionados para discussão

AUTOR (ANO)	ARTIGO
GLIGOROV, J; LOTZ, J. 2004	Preclinical pharmacology of the taxanes: implications of the differences
ALMEIDA, V. L. et al., 2005	Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução.
TORRES LV et al. 2018	A Promissão dos Anticorpos Monoclonais como Ferramenta na Farmacoterapia do Câncer
CORDEIRO M. L. et al., 2014	Anticorpos monoclonais: implicações terapêuticas no câncer
TELES, K. A.et al., 2017	Rotina de administração de ciclofosfamida em doenças autoimunes reumáticas

Fonte: Elaboração Própria.

**Figura 1-** Fluxograma do processo de seleção do estudo das revisões da literatura



Fonte: Elaboração própria.

De acordo com o Conselho Regional de farmácia (CRF) foi realizada uma análise sobre o impacto do acompanhamento do farmacêutico no tratamento de pacientes, onde seus resultados mostram que o estado clínico de estabilidade dos pacientes foi aumentado consideravelmente de 27% para 54%. Além disso, também foi demonstrado que os PRM sempre estavam relacionados ao uso de medicamentos desnecessários, com isso podemos concluir que o acompanhamento do farmacêutico e a atenção farmacêutica sobre o tratamento do paciente pode afetar positivamente o resultado final do tratamento, melhorando os resultados obtidos, possibilitando observar que a atenção farmacêutica se torna indispensável para que o tratamento tenha sucesso.

Das classes de medicamentos disponíveis que podemos citar temos: Alquilantes, Antimetabolitos, antibióticos antitumorais, agentes hormonais e por último os fármacos anticorpos monoclonais (ALMEIDA et al., 2005, KATZUNG et al., 2014 e TORRES., et al 2018, INSTITUTO DO CÂNCER, 2018). Estas são classes de medicamentos usadas no tratamento de câncer de mama. Todas estas classes de medicamentos se mostraram eficientes, porém algumas podem apresentar efeitos colaterais mais potentes do que outras. Como por exemplo, os fármacos da classe dos alquilantes que podem acabar desenvolvendo mielosupressão, levando o paciente a desenvolver uma leucemia por também agir em tecidos de crescimento rápido como a medula óssea, sendo que um exemplo dessa classe de medicamentos será a ciclofosfamida, a qual é amplamente utilizada.

Os Antimetabolitos irão agir na síntese do DNA das células, inibindo a mesma, levando a célula a interromper sua replicação. Um exemplo de medicamento utilizado nessa classe é o capecitabina. Esse medicamento pode ser utilizado em conjunto com o docetaxel na realização do tratamento. Na classe dos antibióticos antitumorais está presente a doxorubicina como um medicamento para o tratamento do câncer de mama, agindo na síntese do DNA das células. Já com relação aos agentes hormonais, estes não apresentaram reações como os citados anteriormente, pois não se ligam ou interagem com o DNA das células, mas agem em receptores específicos de certos hormônios para realizar sua ação anticarcinogênica e impedem assim a replicação e multiplicação de células alteradas. Atualmente, a classe que mais vem se sobressaindo no tratamento são os anticorpos monoclonais, embora ainda seja muito pesquisado, mas vem sendo utilizado com mais frequência. Essa é uma classe que está em alta, por utilizar nanotecnologia em sua composição e que está tendo resultados positivos no mercado, uma vez que eles são mais específicos, assim diminuindo significativamente os efeitos adversos e aumentando sua eficácia (CORDEIRO et al., 2014). Todos os antineoplásicos tem o mesmo objetivo, impedir o avanço da doença, além de dar uma sobrevida maior ao paciente. Entretanto, de acordo com os estudos realizados, é possível concluir que a classe dos anticorpos monoclonais tem se mostrado o medicamento mais indicado, tanto pelo seus menores efeitos colaterais apresentados, quando comparados aos medicamentos que são utilizados na quimioterapia convencional, mas também pela sua eficácia que de acordo com os estudos acabou se mostrando melhor no tratamento do câncer de mama.

Por outro lado, os medicamentos mais comuns no tratamento de câncer de mama são o placitaxel, docetaxel e a ciclofosfamida (KATZUNG et al., 2014;

GLICOROV et al., 2004; TELES et al., 2017). O placitaxel e o docetaxel são de grande ajuda, ambos pertencem a mesma classe de medicamentos dos alcaloides. O docetaxel, diferente do placitaxel que é 100% natural, é um semissintético. Esses medicamentos irão agir da mesma forma, mas seus efeitos colaterais podem divergir. Também é possível destacar a ciclofosfamida que pertence à classe dos alquilantes, esse agente químico se mostrou eficiente no tratamento do câncer de mama, mas apresenta efeitos colaterais perigosos, como a possibilidade do desenvolvimento de um câncer secundário. Contudo, todos os medicamentos acima se mostraram efetivos no tratamento do câncer de mama, mesmo com seus efeitos colaterais.

Além disso, o trastuzumabe apresentou uma eficácia maior que seus concorrentes no tratamento de câncer de mama. Segundo estudos que foram realizados em pacientes que realizavam o tratamento com estes anticorpos monoclonais, apresentaram uma sobrevida maior em relação ao que não estavam utilizando essa classe de medicamentos. Portanto, é possível observar que essa classe de medicamentos vem tendo um sucesso maior no tratamento do câncer de mama (TORRES et al., 2018).

### **CONCLUSÃO**

Com esse estudo foi possível observar de como o câncer vem sendo uma doença que afeta a humanidade a muito tempo, e de como o farmacêutico pode vir a ser uma figura importante no tratamento e prevenção da doença, como foi mostrado com pesquisas que a atenção farmacêutica tem um grande impacto no tratamento, o tornando mais suscetível ao sucesso .

Os antineoplásicos se mostraram medicamentos com eficiência, mesmo com seus efeitos colaterais, é indiscutível que sua presença no tratamento do câncer de mama é indispensável, hoje é possível observar que com os avanços tecnológicos e da medicina, essa classe de medicamento vem sendo aprimorada, melhorando sua seletividade e diminuindo seus efeitos colaterais.

Diante do exposto, ainda é necessário novos estudos que evidenciam quais os melhores medicamentos que podem ser usados no tratamento do câncer de mama, mostrando suas vantagens e desvantagens de cada um dos medicamentos utilizados.