



Faculdade Santo Agostinho
REVISTA
SAÚDE
[em foco]

www4.fsanet.com.br/revista

Revista Saúde em Foco, Teresina, v. 4, n. 1, art. 6, p. 67-93, jan./jul.2017

ISSN Eletrônico: 2358-7946

<http://dx.doi.org/10.12819/rsf.2017.4.1.6>

**Estudo do Perfil Farmacocinético e Farmacodinâmico das Substâncias Utilizadas no
Tratamento do Câncer de Mama**

**Study Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of the Substances Used in Breast
Cancer Treatment**

Anna Clara Araújo Escórcio

Graduação em Farmácia pela Faculdade Santo Agostinho
E-mail: annaclaraesc@outlook.com

Ianny Karolynne Silva Macedo

Graduação em Farmácia pela Faculdade Santo Agostinho
E-mail: iannyk18@hotmail.com

Joubert Aires Sousa

Doutor em BioSaúde pela Universidade Luterana do Brasil
E-mail: airesjoubert@yahoo.com.br

Endereço: Anna Clara Araújo Escórcio

Rua professor Antônio Lopes 544, centro,
Piripiri-PI

Endereço: Ianny Karolynne Silva Macedo

Rua Oeiras, ed. américa 2411, bairro São Pedro
Teresina-PI

Endereço: Joubert Aires Sousa

Quadra 83. casa 13 Parque Piauí, Teresina-PI

**Editor-Chefe: Dr. Tonny Kerley de Alencar
Rodrigues**

**Artigo recebido em 10/11/2016. Última versão
recebida em 22/12/2016. Aprovado em 23/12/2016.**

**Avaliado pelo sistema Triple Review: a) Desk Review
pelo Editor-Chefe; e b) Double Blind Review
(avaliação cega por dois avaliadores da área).**

Revisão: Gramatical, Normativa e de Formatação.



RESUMO

Atualmente, o câncer de mama é um problema de saúde pública, não só em países desenvolvidos como os Estados Unidos e alguns da Europa Ocidental, mas também nos subdesenvolvidos, como é o caso do Brasil. Entre os fatores de risco destacam-se: o fator genético, faixa etária acima de 40 anos, sexo feminino, tabagismo, alimentação, menopausa tardia (acima de 50 anos), entre outros. Objetivo- investigar o perfil farmacocinético e farmacodinâmico das substâncias utilizadas no tratamento do câncer de mama. Metodologia trata-se de uma revisão integrativa de literatura, na qual foi escolhido o tema, objetivo geral e específico e as palavras-chave para conduzir esta pesquisa. Realizou-se uma consulta por artigos científicos, selecionados através de busca nas bases de dados, Scielo, Lilacs, Pubmed e Drugbank. A busca nas bases de dados foi realizada utilizando as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde. Os critérios de inclusão para os estudos encontrados foram a abordagem do tratamento farmacológico do câncer de mama, que relate as substâncias com melhor perfil farmacodinâmico e farmacocinético; foram excluídos artigos que não abordem a temática estabelecida e aqueles publicados antes de 2005. Os resultados foram colhidos através de uma base de dados específica para fármacos (DRUGBANK), que foram agrupados em tabelas e gráficos. A partir da análise de uma lista de referências de 70 artigos científicos, selecionaram-se trabalhos publicados entre 2005 e 2015 e que estavam dentro dos critérios de inclusão, nas quais observou que os SERM's são a classe mais utilizada, e o Tamoxifeno é o medicamento que mais se destaca, pois pode ser usado na pré e pós menopausa.

Palavra chaves: Câncer de Mama. Antineoplásico. Tamoxifeno. Inibidores da Aromatase.

ABSTRACT

Currently, breast cancers a publichealth problem, not only in developed countries like the United States and some of Western Europe, but also in developing as in the case of Brazil. Among the risk factors they are: the genetic factor, age over 40, female, smoking, nutrition, late menopause (over 50 years), among o thers. Purpose – to investigate the pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of the substances used in the treatment of breast cancer. Methodology it is an integrative literature view, in which the theme was chosen, general and specific purpose and keywords to conduct this research. Held a consultation by selected scientific articles through search in data bases, Scielo, Lilacs, Pubmed and Drugbank. The search in the data bases was performe dusing the terminologies enrolled in Health Sciences Descriptors created by the Virtual Health Library. Inclusion criteria for the studies found were the pharmacological treatment of breast cancer approach to report the substances with best pharmacodynamics and pharmacokinetic profile, articles were excluded not address the established the me and those published before 2005. The results were collected through a database-specific drugs (drugbank), which were grouped in tables and graphs. From the analysis of a list of 70 scientific articles references, selected works published between 2005 and 2015 and who were within their clusion criteria, where these noted that the SERM 's is the most widely used class and Tamoxifen is the drug that stands out because it can be used in pre and post menopause.

Key words: Breast Cancer. Antineoplastic. Tamoxifen. Aromatase Inhibitors.

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, o câncer de mama é um problema de saúde pública, não só em países desenvolvidos como os Estados Unidos e alguns da Europa Ocidental, mas também nos subdesenvolvidos como é o caso do Brasil. Nas décadas de 60 e 70, a Organização Mundial de Saúde (OMS) observou um aumento de dez vezes nas taxas de incidência no Registro de Câncer de Base Populacional de diversos continentes. No Brasil, as mulheres que residem em grandes centros como São Paulo, Rio Grande do Sul e Rio de Janeiro têm como primeira causa de morte o Câncer de Mama. Devido 50% dos diagnósticos serem tardios, as taxas de mortalidade continuam elevadas, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) (GEBRIM; QUADROS, 2006).

A glândula mamária é facilmente suscetível a mutações, as quais podem ser desencadeadas por vários fatores, dentre eles o fator genético, faixa etária acima de 40 anos, sexo feminino, tabagismo, alimentação, menopausa tardia (acima de 50 anos), entre outros. Como diagnóstico, a mamografia é o método mais indicado, após os 40 anos rotineiramente em mulheres sem fatores de risco (SOUZA *et al.*, 2013)

Mesmo o Câncer de Mama sendo diagnosticado precocemente, este não deixa de ser a principal causa de mortalidade por neoplasia no Brasil e no Mundo, tendo as maiores taxas de incidência nos países desenvolvidos. Estando presente em homens e mulheres, a neoplasia mamária acomete mais frequentemente o sexo feminino, alterando a qualidade de vida do paciente (PRADA; ANGEL; RÍOS, 2014).

No Câncer de Mama são usados principalmente três tipos de tratamento: cirurgia, radioterapia e quimioterapia, buscando erradicar a doença. O tratamento combinado mais utilizado é cirúrgico, seguido da aplicação de radioterapia, visando destruir todas as células tumorais. Já a técnica quimioterápica visa a destruição de células neoplásicas, preservando as células normais (TIEZZI, 2007).

Para o tratamento farmacológico do Câncer de Mama existem dois grupos de medicamentos com diferentes mecanismos de ação. No primeiro estão inclusos os SERM's (Moduladores Específicos dos Receptores de Estrogênio), os AI (Inibidores da Aromatase), agonistas de GnRH e fitoestrógenos. Já no segundo grupo estão presentes os inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2), os retinóides, as estatinas, o anticorpo monoclonal contra HER-2, os inibidores do receptor tirosinaquinase e os inibidores da telomerase (OLIVEIRA; ALDRIGHI; RINALDI, 2006).

Os mecanismos de ação dos SERM's se baseia na ligação do fármaco ao receptor tumoral para estradiol, criando uma competição com o hormônio. Sendo o Tamoxifeno o medicamento que mais se destaca, pois pode ser usado na pré e pós menopausa. Assim como todo medicamento, possui efeitos colaterais, onde o aumento do risco de câncer de endométrio e fenômenos tromboembólicos os mais relevantes (LEAL; CUBERO; GIGLIO. 2010).

Segundo Leal, Cubero e Giglio (2010), os AI agem catalisando a conversão de androstenediona em estrona e de testosterona em estradiol. Essa classe tem grande afinidade a folículos ovarianos e a tecidos como o mamário normal e tumoral e não apresenta os efeitos colaterais citados como mais relevantes do Tamoxifeno, mas possuem outros, como dores musculoesqueléticas, irritação, artralgia, entre outros.

2 METODOLOGIA

2.1 Tipo de Estudo

O presente estudo caracteriza-se como um estudo de revisão de literatura, que consiste em identificar, obter e consultar a bibliografia e outras matérias que sejam úteis para os objetivos do mesmo, do qual se deve retirar e selecionar as informações relevantes e necessárias sobre o problema da pesquisa (SAMPIERI, 2006).

A revisão integrativa inclui a análise de pesquisas relevantes que dão suporte para a tomada de decisão e a melhoria da prática clínica, possibilitando a síntese do estado do conhecimento de um determinado assunto, além de apontar lacunas do conhecimento que precisam ser preenchidas com a realização de novos estudos (MENDES, 2008).

2.2 Coleta de Dados

O levantamento dos dados, foram realizados por meio de artigos científicos publicados nos periódicos indexados nas bases de dados eletrônicas: BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), DEC's (Descritores em Ciências da Saúde), PubMed e DRUGBANK, no período entre agosto e novembro de 2015. Essas bases foram escolhidas por oferecerem um maior número de artigos a respeito do tema abordado, além do fato de estas bases de dados disponibilizarem periódicos em português, inglês e espanhol.

2.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

Como estratégias de busca, as palavras-chave utilizadas foram: “Câncer de Mama”, “Anti-neoplásico”, “Tamoxifeno”, “Inibidores da Aromatase”. Que constam no DEC’s.

Como critérios de inclusão foram utilizados artigos científicos relacionados ao tema “Tratamento Farmacológico do Câncer de Mama” publicados no período de 2005 a 2015. Este período foi escolhido, devido ao aumento do interesse e do número de publicações acerca desse assunto. Ainda como critérios de inclusão foram selecionadas publicações em português, inglês e espanhol.

Ficaram excluídos estudos publicados fora do período estabelecido, e artigos que não contemplem a temática abordada.

2.4 Avaliação e Interpretação dos Dados

A realização desta pesquisa decorreu em várias etapas: escolha do tema, escolha do período, levantamento bibliográfico, leitura dos artigos científicos, seleção e interpretação dos estudos analisados, finalizando com a produção do texto.

Foram inicialmente encontrados 70 artigos científicos. Os artigos foram submetidos à avaliação de duplicidade e, posteriormente, ao processo de leitura dos resumos, no sentido de selecionar aqueles que contemplassem a temática abordada, os 50 artigos selecionados seriam submetidos à leitura de caráter analítico, com a análise integral do texto.

Foram feitas anotações dos pontos essenciais e os dados relevantes de cada texto, para se cumprir os objetivos que se pretendia alcançar com a pesquisa desenvolvida.

2.5 Apresentação dos Dados

Os resultados foram organizados em tabelas e gráficos pelo programa Excel 2010, bem como apresentados a porcentagem de artigos presentes em cada revista, o ano do artigo, o tipo de estudo, as classes mais utilizadas, e os fármacos com melhor perfil farmacocinético e farmacodinâmico.

2.6 Aspectos Éticos

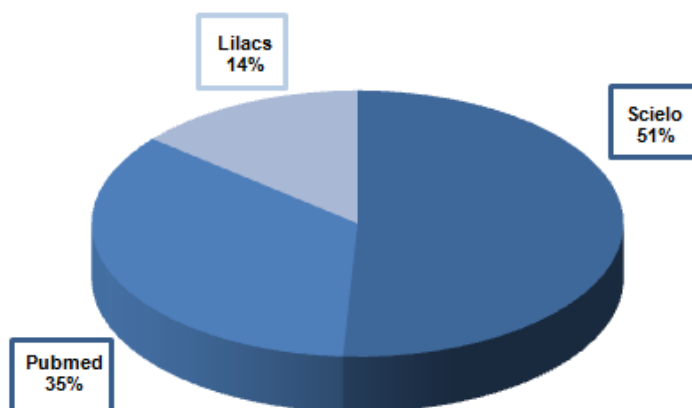
Por se tratar de revisão de literatura, o presente trabalho não necessitou da submissão ao Comitê de Ética e Pesquisa Científica, segundo a Resolução 466/12 que trata sobre pesquisas com seres humanos e animais, por não preencher os critérios tocantes exigidos pela mesma, ficando assim isenta da necessidade de submissão à Plataforma Brasil.

3 RESULTADOS

Atualmente, a definição científica de câncer refere-se ao termo neoplasia, especificamente aos tumores malignos, como sendo uma doença caracterizada pelo crescimento descontrolado de células transformadas. Existem quase 200 tipos que correspondem aos vários sistemas de células do corpo, os quais se diferenciam pela capacidade de invadir tecidos e órgãos, vizinhos ou distantes (ALMEIDA, 2005, p.118).

Visando à caracterização dos artigos selecionados sobre o tratamento farmacológico do Câncer de Mama, estabeleceram-se as variáveis: base de dados, ano, tipo de estudo e periódicos, como sendo relevantes para apreciação das produções científicas da temática pesquisada, como seguem adiante, expostas através de gráficos.

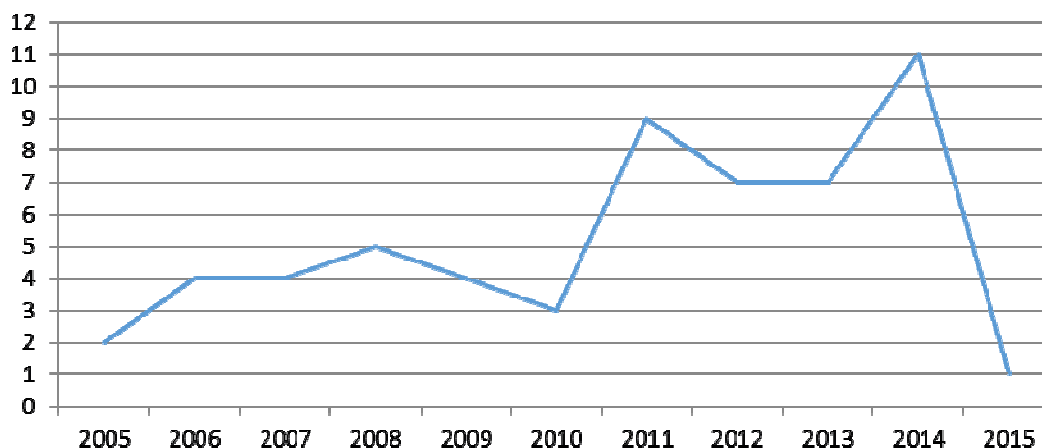
Gráfico 1 – Análise das produções científicas quanto à base de dados



Fonte: Pesquisa direta.

No que diz respeito às bases de dados utilizadas para a pesquisa, o SciELO concentrou mais da metade dos artigos selecionados (51%), PubMed com (35%), LILACS com (14%) das publicações.

Com o avanço da tecnologia de informação e comunicação e o aumento da produção científica, surgiram as bases de dados que funcionam como suportes informacionais compostos de artigos e trabalhos científicos elaborados por organizações especializadas, nas diversas áreas do conhecimento. As bases de dados textuais são aquelas que, além de incluir todas as informações dadas numa base referencial, dão acesso imediato ao texto completo do artigo, tais como as bases PubMed, SciELO e LILACS.

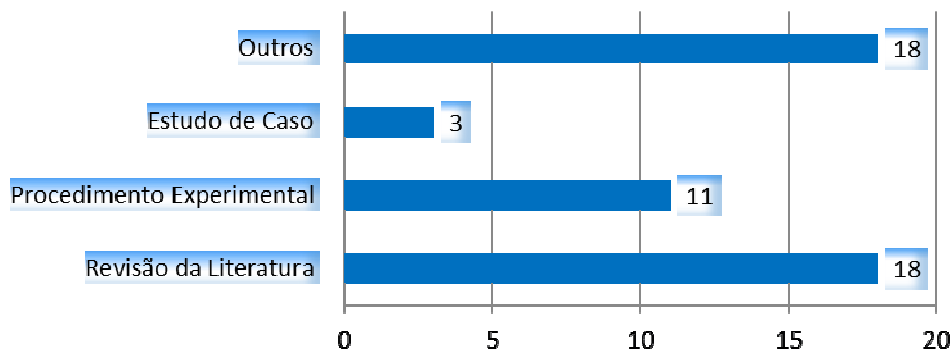
Gráfico 2 – Distribuição das produções científicas segundo o período de publicação

Fonte: Pesquisa direta.

O ano de 2014 foi o ano que mais teve publicações, no total de 10, seguido dos anos de 2011 (09), 2012 (07), 2013 (04), 2008 (02), 2006 (04), 2009 (04), 2007 (03), 2010 (03), 2005 (01) e 2015 (03), totalizando 50 artigos científicos estudados.

Diante do alto crescimento da taxa de incidência e mortalidade por Câncer de Mama no Brasil e no mundo, tornam-se cada vez mais necessários estudos específicos sobre essa enfermidade; no entanto, o resultado da análise nos permitiu identificar que em relação ao período de publicação no último ano, houve um decréscimo no número de produções científicas voltadas a esse público, não correspondendo a essa atual realidade.

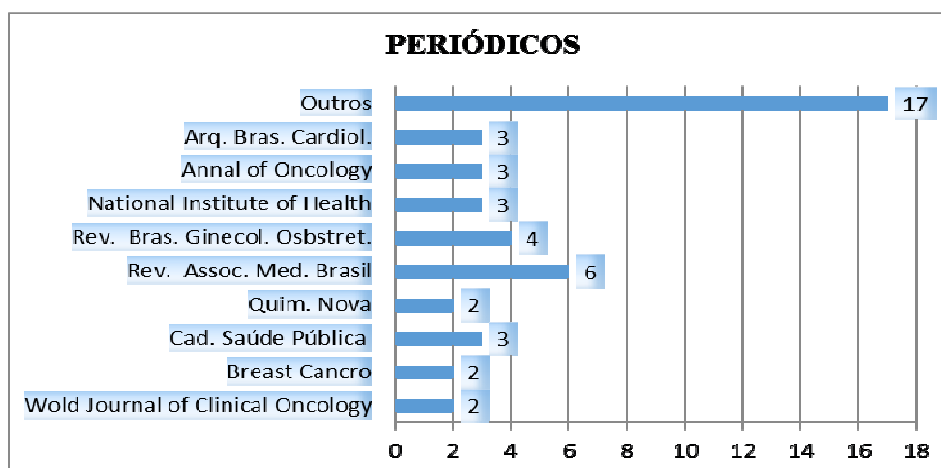
Um dos grandes desafios de uma profissão é desenvolver um corpo de conhecimento sólido que possa fundamentar e nortear a prática. Com o aumento do número de cursos de pós-graduação e com o estímulo à produção científica, observa-se um crescimento das publicações nas áreas de saúde. Além disso, a implementação da prática baseada em evidências, como uma abordagem para subsidiar decisões clínicas, tem demandado a análise criteriosa da literatura existente. Nesse contexto, estudos que sintetizam a informação científica produzida podem contribuir para o desenvolvimento científico da área, tanto no campo da pesquisa quanto da clínica.

Gráfico 3 – Análise das produções científicas quanto ao tipo de estudo

Fonte: Pesquisa direta

Todos os artigos publicados selecionados foram referenciados e submetidos à classificação do tipo de delineamento empregado, a partir de critérios predefinidos. Os resultados mostraram as seguintes frequências: Revisão de literatura (18 artigos), Procedimento experimental (11 artigos), Estudo de caso (03 artigos) e outros tipos de estudos corresponderam a 18 artigos.

Pôde-se evidenciar um predomínio sobre a revisão de literatura, que é caracterizada pela análise e síntese da informação disponibilizada por todos os estudos relevantes publicados sobre um determinado tema.

Gráfico 4 – Distribuição das produções científicas por periódicos

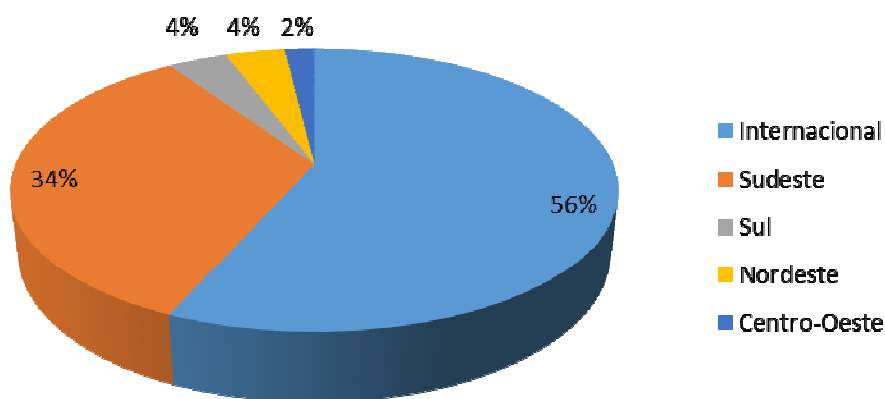
Fonte: Banco de Dados: LILACS, PubMed e SciELO.

Dentre uma grande diversidade de periódicos onde foram encontrados os artigos selecionados, 6 pertencem a Revista Associação Médica Brasileira, 4 artigos pertencem à Revista Brasileira de Ginecologia Obstetra, 3 artigos a Revista Arq. Brasileira de Cardiologia,

3 artigos a Annal of Oncology, 3 à National Institute of Hearth, 3 à Cardiologia de Saúde Pública, 2 á Química Nova, 2 à Breast Cancro e 2 à Wold Journal of Clinical Oncology. Os outros 17 artigos foram publicados em outros periódicos da saúde.

Um dos grandes desafios de uma profissão é desenvolver um corpo de conhecimento sólido que possa fundamentar e nortear a prática. Com o aumento do número de cursos de pós-graduação e com o estímulo à produção científica, observa-se um crescimento das publicações nas áreas de saúde em determinados periódicos. Nesse contexto, estudos que sintetizam a informação científica produzida podem contribuir para o desenvolvimento científico da área, tanto no campo da pesquisa quanto da clínica.

Gráfico 5 – Distribuição das publicações científicas, segundo a região demográfica



Fonte: Pesquisa direta.

De acordo com a região geográfica de publicação, destacam-se os internacionais, com 30 artigos (56%), seguido das regiões Sudeste, com 18 artigos (34%), Sul, com 02 artigos (4%), Nordeste, com 024 artigos (4%) e Centro-Oeste, com 01 artigo (2%). Não foram identificadas publicações da região Norte do país.

A descoberta da cura para doenças do câncer de mama é um desafio atual da ciência. Cientistas do mundo inteiro estão trabalhando no desenvolvimento de pesquisas. Como revela o gráfico acima, o Brasil concentra maiores grupos de pesquisa na região Sudeste, seguido de crescente número de pesquisadores na região Sul. Mas, apesar do crescimento progressivo em ciência e tecnologia e aumento do número de pesquisadores, com a criação de novas universidades, a proporção de pesquisadores na população brasileira mostra que o país está longe da média mundial, pois em outros países concentram melhores indicadores de desenvolvimento científico e investimento em pesquisas.

Tabela 1 – Perfil Farmacodinâmico dos SERM's (Moduladores Específicos dos Receptores de Estrogênio)

SERMS	MECANISMO DE AÇÃO	EFEITOS
TAMOXIFENO	Antagoniza receptores de estrogênio (RE)	Tromboembolismo, câncer no endométrio, dificuldades respiratórias e convulsões.
RALOXIFENO	Antagoniza receptores de estrogênio (RE)	Fogachos, Edema periférico, Espasmos musculares, tromboembolismo venoso.
TOREMIFENO	Antagoniza receptores de estrogênio (RE)	Rubor, suores, hemorragia uterina, leucorreia, fadiga, náuseas, erupção cutânea, prurido, tonturas e depressão
CLOMIFENO	Antagoniza receptores de estrogênio (RE)	Incluem náuseas, vômitos, rubor vasomotor, visão turva, manchas ou flashes, escotoma, o alargamento do ovário com dor pélvica ou abdominal.
BAZEDOXIFENO	Antagoniza receptores de estrogênio (RE)	Espasmos musculares, ondas de calor, reação alérgica, boca seca, aumento de triglicéridos, aumento das enzimas hepáticas, inchaço das mãos, pés e pernas, sonolência, coágulo de sangue na perna.

Fonte: Pesquisa direta.

Tabela 2 – Perfil Farmacodinâmico dos IA (Inibidores da Aromatase)

INIBIDORES DA AROMATASE	MECANISMO DE AÇÃO	EFEITOS
AMINOGLUTETIMIDA	Inibe a aromatase, que é essencial para a geração de estrogênios a partir da androstenodiona e testosterona.	Depressão respiratória, hipoventilação, hipotensão, choque hipovolêmico devido à desidratação, sonolência, letargia, coma, ataxia, tonturas, fadiga, náuseas e vômitos.
FORMESTANO	Inibe a aromatase, que é essencial para a geração de estrogênios a partir da androstenodiona e testosterona.	Prurido, exantema, letargia, sonolência, cefaleia, edema da perna, sangramento vaginal ou de escape.
ANASTROZOL	Inibe a aromatase; inibe a conversão de androgênios em estrogênios.	Ondas de calor, astenia, artralgia, dor de cabeça, náusea e lesões na pele com vermelhidão.
EXEMESTANE	Inibe a aromatase; inibe a conversão de androgênios em estrogênios.	Convulsão.
LETROZOL	Inibe a aromatase; inibe a conversão de androgênios em estrogênios.	Dor de cabeça, enjôo, inchaço, cansaço, ondas de calor, adelgaçamento do cabelo, alergias da pele, vômito, indigestão, aumento de peso, dores musculares, aumento ou perda de apetite, sangramento vaginal, corrimento vaginal, constipação, tontura e aumento da transpiração.

Fonte: Pesquisa direta.

Tabela 3 – Perfil Farmacodinâmico dos Agonistas do GnRH (Hormônio Liberador de Gonadotrofina)

AGONISTAS DO GNRH	MECANISMO DE AÇÃO	EFEITOS
GOSERELIN	Estimula a liberação do Hormônio luteinizante das gonadotrofinas pela glândula pituitária, Provocando uma diminuição na sensibilidade dos receptores de GnRH	Ondas de calor, dificuldade para urinar, dor nos ossos e, às vezes, reações na pele.
NAFARELIN	Estimula a liberação do Hormônio luteinizante das gonadotrofinas pela glândula pituitária, Provocando uma diminuição na sensibilidade dos receptores de GnRH	Induz amenorreia e anovulação e diminui as concentrações séricas de estradiol para o intervalo de pós-menopausa.
TRIPTORELIN	Aumenta a liberação do hormônio luteinizante e do hormônio folículo estimulante.	Dor óssea, impotência e dor de cabeça, dores no corpo geral, dor nas pernas, fadiga, hipertensão, tonturas, diarreia, vômitos, insônia, labilidade emocional, anemia, prurido, infecções do trato urinário, e retenção urinária.
LEUPROLIDE	Liga ao receptor do hormônio de liberação de gonadotrofina e atua como um inibidor potente da secreção de gonadotrofina.	Dispneia, diminuição da atividade e irritação local no sítio da injeção.
BUSERELIN	Liga ao receptor do hormônio de liberação de gonadotrofina e atua como um inibidor potente da secreção de gonadotrofina.	Dor de cabeça, perda da libido, ondas de calor e endometriose, flatulência, impotência, secura vaginal, dor nas costas e nasal, irritação da mucosa.

Fonte: Pesquisa direta.

Tabela 4 – Perfil Farmacodinâmico dos Anticorpos Monoclonais contra HER-2 (Hormônio Receptor de Estrogênio tipo 2).

ANTICORPOS MONOCLONAIS CONTRA HER-2	MECANISMO DE AÇÃO	EFEITOS
TRASTUZUMABE	Liga-se a HER2 mediando a morte das células positivas para HER2.	Disfunção ventricular e insuficiência cardíaca congestiva.
TRASTUZUMABE ENTAMSINA	Entamsina Ado-trastuzumabse liga ao subdomínio IV do receptor HER2 e entra na célula por endocitose inibe a função dos microtúbulos produzir uma parada celular e apoptose.	Hepatotoxicidade, toxicidade embrionária e fetal, e toxicidade cardíaca.
PERTUZUMABE	Se liga ao receptor HER2 e inibem a capacidade de HER2 para interagir com outros membros da família HER (HER1, HER2, HER3, e HER4) na superfície de células cancerosas.	Diarréia, alopecia, neutropenia, náusea, fadiga, erupções cutâneas e neuropatia periférica.
LAPATINIBE	Inibe o crescimento de células tumorais a ErbB in vitro e em vários modelos animais.	Diarréia de grau 3 e vômitos.
EVEROLIMUS	Inibidor de mTOR, que se liga com elevada afinidade para a proteína FK506-12 (FKBP-12) de ligação, formando assim um complexo de fármaco que inibe a ativação de mTOR.	Pneumonite não infecciosa, Estomatite, Trombocitopenia, Neutropenia.
BEVACIZUMABE	Se liga VEGF e evita a interação do VEGF aos seus receptores (Flt-1 e KDR) na superfície de células endoteliais. Isto impede a proliferação dos vasos sanguíneos e no retardo de resposta de crescimento do tumor metastático ocorre.	Aumento do risco de proteinúria, eventos tromboembólicos arteriais, bem como hemorragia gastrointestinal e sépsis.

Fonte: Pesquisa direta.

Tabela 5 – Perfil Farmacodinâmico dos Inibidores de Receptores TirosinaQuinase.

INIBIDORES RECEPTORES TIROSINA QUINASE	MECANISMO DE AÇÃO	EFEITOS
IMATINIB	É um inibidor da proteína-tirosina-quinase, inibindo a proliferação induzindo a apoptose em linhagens celulares positivas Bcr-Abl.	Edema, náuseas, vômitos, câimbras musculares, dor musculoesquelética, diarreia, erupções cutâneas, fadiga e dor abdominal.
GEFITINIB	Inibe o receptor do fator de crescimento epidérmico, quinase (EGFR) de tirosina por ligação ao trifosfato de adenosina (ATP). Assim, a função da tirosina-quinase EGFR na ativação da cascata de transdução de sinal de Ras é inibida e células malignas são inibidas.	Diarreia e erupções cutâneas.
ERLOTINIB	Inibe a fosforilação intracelular da tirosina-quinase associada ao receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR).	Diarreia, exantema e elevação das transaminases hepáticas, erupções cutâneas, diarreia, anorexia e fadiga.

Fonte: Pesquisa direta.

Tabela 6 – Perfil Farmacocinético dos SERM's (Moduladores Específicos dos Receptores de Estrogênio)

SERMS	LIG. PROTEÍNAS PLASMÁTICAS	METABOLISMO	ELIMINAÇÃO	MEIA VIDA
TAMOXIFENO	-	O tamoxifeno é metabolizado . N-desmetil-tamoxifeno.	65% da dose administrada foi excretada do corpo ao longo de 2 semanas em que excreção fecal era a principal via de eliminação.	5 a 7 dias. A meia-vida estimada do metabolitotamoxifeno N-desmetil é de 14 dias
RALOXIFENO	95%	oraloxifeno sofre um extenso metabolismo de primeira passagem aos conjugados glucuronido: raloxifeno-4'-glicuronídeo, o raloxifeno 6-glucurónido e raloxifeno-6, 4'-diglucuronide.	O raloxifeno é principalmente excretada nas fezes	27,7
TOREMIFENO	O toremifeno é principalmente à albumina (92%), 2% de ligação à glicoproteína α 1-ácido, e 6% ligada a p1-globulina no soro.	Principalmente pela CYP3A4 para toremifeno N-desmetil,	Eliminado pelas fezes	5 DIAS
CLOMIFENO	96%	Hepático	Excretados principalmente nas fezes.	5-7 dias
BAZODOXIFENO	98 – 99%	Glucoronidação é a principal via metabólica.	Excretada principalmente pelas fezes	30h

Fonte: Pesquisa direta.

Tabela 7 – Perfil Farmacocinético dos IA (Inibidores da Aromatase).

INIBIDORES DA AROMATASE	LIGAÇÃO AS PROTEINAS	METABOLISMO	ELIMINAÇÃO	MEIA VIDA
AMINOGLUTETIMIDA	21-25%	Hepático	Após a ingestão de uma dose oral única, 34% -54% é excretado na urina	12,5 ± 1,6 horas
FORMESTANO	-	Hepático	A eliminação renal. > 95% na urina, <5% em fezes	Meia-vida de 18 minutos
ANASTROZOL	40%	Principalmente hepática através do CYP3A4 e CYP2A6.	Excretada por via renal	2 dias
EXEMESTANE	90%	Hepática	Renal	24h
LETROZOL	-	-	-	2h

Fonte: Pesquisa direta.

Tabela 8 – Perfil Farmacocinético dos Agonistas do GNRH (Hormônio Liberador de Gonadotrofina Humana).

AGONISTAS DO GNRH	LIG. PROTEÍNAS PLASMÁTICAS	METABOLISMO	ELIMINAÇÃO	MEIA VIDA
GOSERELIN	27.3%	Hepático	Mais do que 90% excretada na urina	4-5 hs
NAFARELIN	Aprox. 80%	Hidrólise enzimática	Urina	3 hs
TRIPTORELIN	O triptorelina não se liga às proteínas plasmáticas em concentrações clinicamente relevantes.	Provavelmente o metabolismo não envolve enzimas hepáticas, tais como o citocromo P450, Não tem metabolitos identificados.	Urina	As meias-vidas são estimadas em 6 minutos, 45 minutos e 3 horas, respectivamente.
LEUPROLIDE	43 – 49%	Principalmente degradada pela peptidase e não pelas enzimas do citocromo P450.	Urina	3 h
BUSERELIN	15%	É metabolizado e subsequentemente inativada por peptidase (piroglutamil-peptidase e de endopeptidase semelhante aquimotripsina) no fígado e rins, assim como no tracto gastrointestinal.	Buserelina e seus metabólitos inativos são excretados pelas vias renais e biliares. Excretada na urina em 50% na sua forma intacta.	A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 50 a 80 minutos a seguir à administração intravenosa, 80 minutos depois da administração subcutânea e cerca de 1 a 2 horas após a administração intranasal.

Fonte: Pesquisa direta.

Tabela 9 – Perfil Farmacocinético dos Anticorpos Monoclonais Contra HER-2 (Hormônio Receptor de Estrogênio tipo 2).

ANTICORPOS MONOCLONAIS CONTRA HER-2	LIGAÇÃO AS PROTEÍNAS	METABOLISMO	ELIMINAÇÃO	MEIA VIDA
TRASTUZUMABE	93% - 96%	O mais provável é removido por opsonização através do sistema reticuloendotelial	-	Média 28,5 dias
TRASTUZUMABE ENTAMSINA	93%.	Emtansine Ado-trastuzumab sofre degradação lisossomal a MCC-DM1, Lys-MCC-DM1, e DM1. Todos estes produtos são detectados em níveis baixos no plasma. DM1 é submetido a uma maior degradação pelo CYP3A4 e CYP3A5, mas não DM1 não induz nem inibe qualquer uma das enzimas do CYP450	-	4 dias.
PERTUZUMABE	-	-	-	18 dias
LAPATINIBE	(> 99%) à albumina e alfa 1-glicoproteína ácida	Extenso metabolismo, principalmente pelo CYP3A4 e CYP3A5, com contribuições menores do CYP2C19 e CYP2C8 a uma variedade de metabolitos oxidados, nenhuma das quais representa	-	14,2 horas eficaz de dose múltipla meia vida: 24 horas

EVEROLIMUS	~ 74%	mais de 14% da dose recuperada nas fezes ou 10% da concentração de lapatinib no plasma Inibi competitivamente o metabolismo do CYP3A4 e foi um inibidor misto da dextrometorfano substrato CYP2D6.	(80%) foi recuperada a partir das fezes e apenas uma pequena quantidade (5%) foi excretada na urina.	~ 30 horas.
BEVASIZUMABE	99,5%	O mais provável é removido por opsonização através do sistema reticuloendotelial, quando ligados a células endoteliais, ou por produção de anticorpos anti-murino humano		Aproximadamente 20 dias (intervalo: 11-50 dias)

Fonte: Pesquisa direta.

Tabela 10 – Perfil Farmacocinético dos Inibidores de receptores TirosinaQuinase.

INIBIDORES RECEPTORES TIROSINA QUINASE	LIGAÇÃO AS PROTEINAS	METABOLISMO	ELIMINAÇÃO	MEIA VIDA
IMATINIB	95%	Principalmente hepática via CYP3A4	81% da dose é eliminado dentro de 7 dias, nas fezes (68% da dose) e na urina (13% da dose)	18 e 40 horas
GEFITINIB	90%	Hepática via CYP3A4	através das fezes (86%), com a eliminação renal do fármaco e metabolitos representando menos de 4% da dose administrada.	48 horas
ERLOTINIB	93%	Ocorre no fígado, metabolizado principalmente pelo CYP3A4 e, em menor extensão, pelo CYP1A2, eo CYP1A1	83% estavam nas fezes, 8% na urina	36,2 horas

Fonte: Pesquisa direta.

4 DISCUSSÃO

Segundo Ferreira (2011), os SERM são moléculas que se ligam ao receptor estrogênico com ações agonistas e antagonistas, em tecidos específicos. Como resultante, estas moléculas apresentam efeitos estrogênicos e antiestrogênicos em vários órgãos. Entre os SERMs utilizados até o momento, o raloxifeno é aprovado para a prevenção e o tratamento de osteoporose na pós-menopausa e para o câncer de mama RE-positivo; o tamoxifeno, para a prevenção e o tratamento do câncer de mama RE-positivo na pós-menopausa; e o clomifeno, primeiro SERM a ser estudado e empregado clinicamente, para infertilidade.

Estudos iniciais que buscaram comparar a eficácia do tamoxifeno com outras terapias endócrinas no tratamento de primeira linha em câncer de mama metastático, incluindo diethylstilbestrol, progestágenos e inibidores da aromatase de 1ª e 2ª geração não conseguiram comprovar superioridade em relação ao tamoxifeno. Apesar das críticas aos estudos, o tamoxifeno continuou tendo o melhor controle hormonal possível para o câncer de mama (LEAL, 2010).

O tamoxifeno é uma das drogas antineoplásicas mais comumente prescritas no mundo, atuando como antagonista do estrogênio na mama e agonista no endométrio. É amplamente utilizado no tratamento e na quimioprevenção em mulheres de alto risco para câncer de mama na pré- e pós-menopausa (FERREIRA, 2011). Este possui uma alta conversão enzimática mediada pelo citocromo P450 (CYP) 2D6, para seus metabólitos ativos (N-desmetil-tamoxifeno e 4-hidroxi-tamoxifeno) que são mais potentes que o próprio Tamoxifeno. Segundo Leal (2010) os estudos em doença metastática comprovaram sua eficácia e melhor perfil de toxicidade, por ter uma menor meia vida quando comparados com tratamentos à base de ablação ovariana ou altas doses de progestágenos.

Os inibidores de aromatase apresentam acentuada diminuição nas concentrações de estrogênio, que desempenha papel de destaque no âmbito da prevenção do câncer mamário. Deve ser de uso restrito a pacientes pós-menopáusicas, principalmente no menacma, pois determina diminuição transitória dos estrogênios, o que irá determinando assim, *feedback* positivo sobre a secreção de GnRH e, conseqüentemente, das gonadotrofinas, propiciando estímulo ovariano com aumento das concentrações séricas de estradiol. Este mecanismo pode induzir o desenvolvimento e crescimento tumoral (OLIVEIRA, 2006).

Anastrozol é um inibidor competitivo da aromatase, de terceira geração, sendo metabolizado principalmente no fígado, com meia-vida de eliminação de 50 horas completando sua eliminação em 2 dias. Por conta disso pode-se usar menos quantidade de fármaco. As concentrações plasmáticas atingem níveis de equilíbrio em 7 dias, quando o tratamento é feito com uma dose diária, via oral. No momento, é uma droga aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para uso em pacientes com câncer de mama. (DAMIANI, 2007). Dessa classe, o Anastrozol é o medicamento de maior destaque, quando comparado aos demais, por possuir uma meia vida considerável e efeitos colaterais pouco significativos.

Nafarelin é um agonista do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH agonista); seu mecanismo de ação é proposta dessensibilização dos receptores GnRH, hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH), levando a uma diminuição na

liberação de gonadotrofina e hormônios ovarianos, semelhante ao concentrações séricas em mulheres na pós-menopausa aos alcançados que diminui a secreção pituitária da hormona luteinizante gonadotropinas. (DRUGBANK). Observou-se que entre os fármacos presentes desta classe, o Nafarelin apresenta-se como o melhor, por levar em consideração o tempo de meia-vida, e entre os efeitos colaterais da classe, ele é o que possui menos relevância.

Lapatinib (Tykerb) é um inibidor reversível, terapia de primeira linha com lapatinib para HER2 avançado cancro da mama amplificado confirmou a atividade clínica em cada 1500 mg uma vez por dia ou 500 mg duas vezes por dia com uma taxa de resposta de 24%). A eficácia de Lapatinib no trastuzumab-refratário subpopulação foi plenamente realizado quando administrado em combinação com quimioterapia (GAJRIA, 2011). Lapatinib é uma droga anti-câncer desenvolvido pela GlaxoSmithKline (GSK) como um tratamento para tumores sólidos, para uso em pacientes com câncer da mama metastático avançado. O receptor de lapatinib é fator de crescimento da epiderme humana de tipo 2 (HER2 / ERBB2), e o receptor do fator de crescimento epidérmico quinases (HER1 / EGFR / ErbB1) inibidor de tirosina (DRUGBANK).

Sobre os fármacos da classe dos Inibidores dos Receptores Tirosina Quinase, o Gefitinibe é o fármaco mais indicado por apresentar menos efeitos colaterais. Para a continuação do tratamento de pacientes com câncer avançado ou localmente metastático não-pequenas do pulmão de células, estes inibem a fosforilação intracelular de tirosina-quinases, de superfície celulares inúmeros associados a receptores transmembranares, as tirosina-quinases incluindo associados com o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR-TK). O EGFR é expresso na superfície celular de muitas células cancerosas e as células normais. Apesar de este possuir uma meia-vida de 48h o risco de intoxicação não é tão elevado, pois ingere menos quantidade de fármacos.

Entre as classes de fármacos utilizados no tratamento do câncer de mama, existem cinco para as quais não foi possível agrupar dados e conceito bem definidos. Uma delas é a classe dos Inibidores da Telomerase, que estão em estudo e prometem inibir o crescimento do tumor, visto que a inibição dos telômeros seria seu principal mecanismo de ação. COX-2, Retinóides, Estatinas e Fitoestrógenos necessitam, ainda, de mais estudos para que se possa confirmar sua eficácia. Por falta de estudos científicos voltados exclusivamente para a patologia em questão, não foi possível um aprofundamento maior em cima destas.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o passar dos anos, houve uma evolução significativa para a descoberta das várias possibilidades de desenvolvimento de neoplasias mamárias, assim como no desenvolvimento e na produção de novas drogas que combatessem esta patologia, sendo então, praticável a quimioprevenção do câncer de mama que deve ser realizada de forma criteriosa e utilizando medicações comprovadamente eficazes. Com base em estudos analisados os SERM's se mostraram como a melhor classe para o tratamento do Câncer de Mama, tendo o tamoxifeno como o fármaco de destaque por ter um melhor perfil farmacodinâmico e farmacocinético.

Tendo o tamoxifeno como destaque da classe dos moduladores seletivos do receptor de estrogênio, este pode ser utilizado para o tratamento de pacientes com diagnóstico de câncer. Este fármaco foi o pioneiro no tratamento de carcinomas mamários hormônio-dependentes que, após sua descoberta, abriu as portas para as pesquisas e desenvolvimento de novos fármacos, além de contribuir para a melhora de inúmeros outros já existentes no mercado. Mesmo apresentando efeitos tromboembólicos, esse fármaco ainda apresenta vantagens sobre os outros, pois oferece proteção contra carcinoma.

Os inibidores da aromatase, buscam seu espaço frente à terapia de prevenção e tratamento de carcinomas mamários, por apresentarem algumas vantagens em relação ao tamoxifeno, principalmente quanto aos efeitos colaterais, possuindo efeitos menos significantes e de menor ocorrência. Portanto, o grande desafio encontrado para a substituição do tamoxifeno pelos fármacos de última geração no tratamento de câncer de mama é que estes só podem ser usados para pacientes na pós menopausa, principalmente no menacma e por ter um custo elevado, tanto para o governo quanto para a população em geral.

Estes fármacos, por serem mais seletivos, acabam tendo um custo maior, e a população não tem condições de arcar com este tratamento, exceto em alguns casos em que o Tamoxifeno não traga mais efeito. Porém, o mesmo encontra-se disponível no sistema de saúde público, visto que é economicamente viável para o governo, além de possuir uma grande eficácia terapêutica e seus efeitos colaterais são bem conhecidos, podendo ser prevenidos e controlados para evitar ao máximo que estes efeitos interfiram na qualidade de vida da paciente

REFERÊNCIAS

AHERN, T. P. *et al.* Statins and breast cancer prognosis: evidence and opportunities. **Lancet Oncol.** v. 15, n.10, p. 461-468, 2014.

ALBERT EISTEIN HOSPITAL ISRAELITA. **Protocolo do tratamento do câncer de mama metastático.** São Paulo. Dez. 2009. Disponível em:<
<http://www.enfermagemvirtual.net/2012/11/protocolo-de-tratamento-do-cancerde.html>.
Acesso em 24 nov. 2015.

ALMEIDA, V. L. *et al.* Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específico e ciclo-celular não específico que interagem com o DNA: Uma introdução. Belo Horizonte. **Quim. Nova**, v.28, n.1, 118-129, 2005.

ALVAREZ, R. H.; HORTOBAGYI, G. N. Dual human epidermal growth factor receptor 2 blockade for the treatment of HER2-positive breast cancer. **Breast Cancer**, v.20, n.3, p. 103-110, 2013.

ARAÚJO, I. M. A.; FERNANDES, A. F. C. O significado do diagnóstico do câncer de mama para a mulher. **Revista de Enfermagem**, v.12, n.4, p.664-671, 2008.

BALLUNAS, M. J.; SU, B; BRUEGGEMEIER, R. W.; KINGHORN, A. D. Natural Products as Aromatase Inhibitors. **Anticancer Agents Med Chem**, v.8, n.6, p.646-682, 2008.

BELEZA, A.C.S.; PINTO, L.O.; LOUREIRO, A.F.; SÁ, C. Alterações posturais em mulheres submetidas à cirurgia para retirada do câncer de mama. **ABCS Health Sci**, v.41, n.1, p.15-19, 2016.

BILAL, I; *et al.* Phytoestrogens and prevention of breast cancer: The contentious debate. **World Journal of Clinical Oncology**, v. 5, n.4, p. 705-712, 2014.

BRITO, C.; PORTELA, M. C.; VASCONCELLOS, M. T. L. Fatores associados à persistência à terapia hormonal em mulheres com câncer de mama. **Revista de Saúde Pública**, v.48, n.2, p. 284-295, 2014.

BOUDREAU, D. M.; YU, O.; JOHNSON, J. Statin Use and Cancer Risk: A Comprehensive Review. **Expert Opin Drug Saf.** v.9, n. 4, p. 603-621, 2010.

CARBONEL, A. A. F. *et al.* Efeitos de altas doses de genisteína sobre o epitélio mamário de ratas. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** v.33, n.9, p. 264-269, 2011.

CHUMSRI, S; *et al.* A. Aromatase, Aromatase Inhibitors, and Breast Cancer. **J Steroid Biochem Mol Biol**, v.125, n.1-2, p.13-22, 2011.

CORTINAS DE SANCHEZ, P. Preservación de fertilidad con análogos agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas hipofisarias (GnRH) en pacientes sometidas a tratamiento médico oncológico. **Rev Obstet Ginecol Venez**, v.71, n.1, p.34-38, 2011.

DAMIN, A. P. *et al.* Primary epidermoid carcinoma of the breast presenting as a breast abscess and sepsis. **Sao Paulo Med J.**, v. 129, n.6, p.424-427, 2011.

DAMIANI, D.; DAMIANI, D. Pharmacological management of children with short stature: the role of aromatase inhibitors. **Jornal de pediatria**, v. 38, n.5, p.172-177, 2007.

DONATI, A.; CASTRO, L. G. M. Efeitos colaterais cutâneos de quimioterapia com taxanos. O ponto de vista do dermatologista. **An Bras Dermatol.** v.86, n.4, p.755-758, 2011.

DORES, H. *et al.* Detecção de cardiotoxicidade subclínica induzida por transtuzumabe em portadoras de câncer de mama. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.100, n.4, p.328-332, 2013.

FERREIRA, M. C. F. *et al.* Moduladores seletivos do receptor estrogênico: novas moléculas e aplicações práticas. **Feminina**, v. 39, n.9, p.433-441, 2011.

FIGUEROA-MAGALHÃES, M. C. *et al.* Treatment of HER2-positive Breast Cancer. **Breast**, v.33, n. 2, p.128-136, 2014.

FONSECA.M; ARAÚJO.G, T, B.; SAAD, E. D. Cost-effectiveness of Anastrozole, i comparison with tamoxifen, in the adjuvant treatment of early breast cancer in Brazil. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v.55, n.4, p.410-415, 2009.

GAJRIA, D.; CHANDARLAPATY, S. HER2-amplified breast cancer: mechanisms of trastuzumab resistance and novel targeted therapies. **Rev. Anticancer Ther.**, v.11, n.2, p.263-275, 2011.

GEBRIM, L. H.; QUADROS, L. Z. A. Rastreamento do câncer de mama no Brasil. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v.28, n.6, p.319-323, 2006.

GONÇALVES, L. L. V. *et al.* Câncer de mama feminino: aspectos clínicos e patológicos dos casos cadastrados em 2005 a 2008 num serviço público de oncologia de Sergipe. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.**, v.12, n.1, p. 47-54, 2012.

GONNELLI, S.; PETRIOLI, R. Aromatase inhibitors, efficacy and metabolic risk in the treatment of postmenopausal women with early breast cancer. **Clinical Interventions in Aging**, v.3, n.4, p. 647-657, 2008.

GRUDZINSKI, M. *et al.* Expressao da cox-2 e cd105 no câncer de mama e sobrevida livre de doença. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v.52, n.4, p.275-280, 2006.

GIACHETTO, D. G. *et al.* Hospitalizaciones por reacciones adversas a medicamentos y abandono deltratamiento farmacológico em el hospital universitario. **Rev. Med Urug**, v.24, n.2, p.102-108, 2008.

HARRIS, R. E.; CASTO, B. C.; HARRIS, Z. M. Cyclooxygenase-2 and the inflammogenesis of breast cancer. **World J Clin Oncol.**, v.5, n.4, p.677-692, 2014.

HOLLANDER, P.; SAVAGE, M. I.; BROWN, P. H. Targeted therapy for breast cancer prevention. **Frontiers in oncology.** v.3, n.250, p.1-15, 2013.

LEAL, J. H. S.; CUBERO, D.; GIGLIO, A. D. Hormonioterapia paliativa em câncer de mama: aspectos práticos e revisão da literatura. **Rev. Bras. Clin. Med.**, v.8, n.4, p.338-343, 2010.

LOONING, P. E. The potency and clinical efficacy of aromatase inhibitors across the breast cancer continuum. **Annals of Oncology**, v.22, n.3, p. 503-514, 2011.

LOPEZ J. J. B. *et al.* Effectiveness of the aromatase (P450 Arom) inhibitors Letrozole and Exemestane for masculinization of red tilapia (*Oreochromis spp.*). **Rev Colomb Cienc Pecu**, v.27, n.1, p. 47-53, 2014.

LOPEZ, N. C.; RAMÓN, N. G.; SÁNCHEZ, J. I. M.; SANTIAGO, J. G. Metástasis óseas múltiples de câncer de mama: Papel del CA 15.3 y respuesta a la hormonoterapia. **Rev. Chil. Obstet. Ginecol.**, v.77, n.4, p.291-295, 2012.

MILLER, R.; LARIONOV, A. A. Understanding the mechanisms of aromatase inhibitor resistance. **Breast Cancer Research**, v.14, n.201, p.1-11, 2012.

MONTEIRO, D. M. *et al.* Câncer de mama na gravidez e quimioterapia: Revisão sistemática. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v.59, n.2, p.174-180, 2013.

NASCIMENTO, T. G.; SILVA, S. R.; MACHADO, A. R. M. Auto-exame de mama: significado para pacientes em tratamento quimioterápico xame de mama: significado para pacientes em tratamento quimioterápico. **Rev Bras Enferm**, v.62, n.4, p.557-61, 2009.

OLIVEIRA, V. M.; ALDRIGHI, J. M.; RINALDI, J. F. Quimioprevenção do câncer de mama. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v.52, n.6, p.453-459, 2006.

OLIVEIRA, V. M. *et al.* Ciclooxygenase-2 nos carcinomas ductais de mama invasivos com componente ductal in situ e no epitélio adjacente. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, São Paulo, 2007.vol.29, n.6, pp.310-316.

PRADA, N.; ANGEL, J.; RÍOS, D. Câncer de mama em hombres. Es una entidad diferente câncer de mama en la mujer? Revisión de la literatura. **Rev. Colomb. Cancer**, v.18, n.2, p.78-82, 2014.

PINKERTON, J. V.; THOMAS, S. Use of SERMs for treatment in postmenopausal women. United States. **Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology**. J Steroid Biochem Mol Biol.v.142, p. 142-154, 2014.

PUHALLA, S.; BRUFISKY, A.; DAVIDSON, N. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with breast cancer. **Breast**, v.18, n.3, p.122-130, 2009.

SCHAROVSKY, O. G. *et al.* Inmunomodulación y antiangiogénesis en la terapéutica oncológica: De la investigación básica a la clínica. **Medicina (B. Aires)**, v. 72, n. 1, p. 47-57, 2012.

SILVA, B. V. *et al.* Proteínas quinases: características estruturais e inibidores químicos. **Quim. Nova**, v. 32, n. 2, 453-462, 2009.

SOBRINHO, C. P. S. *et al.* AZT on telomerase activity and cell proliferation in HS 839. T melanoma cells. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 27, n. 12, p. 855-860, 2012.

SOUSA, A. L. V.; ANA, G. S.; COSTA, Z. M. B. Análise da qualidade de vida em mulheres mastectomizadas atendidas no laboratório do HBDF. **Comun. ciênc. saúde**, v.25, n.1, p.13-24, 2014.

SOUSA, J. A.; FACINA, G.; DA SILVA, B. B.; GEBRIM, L. H. Effects of low-dose tamoxifen on breast cancer biomarkers Ki-67, estrogen and progesterone receptors. **International Seminars in Surgical Oncology**, v. 3, n.29, p. 1-11, 2006.

SOUZA, M. M.; *et al.* Taxa de mortalidade por neoplasia maligna de mama em mulheres residentes da região da Carbonífera Catarinense no período de 1980 a 2009. **Cad. Saúde Colet.**, v.21, n.4, p.384-390, 2013.

TIEZZI, D. G. Cirurgia conservadora no câncer de mama. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v.29, n.8, p.428-434, 2007.

VALLADARES, L.; GARRIDO, A.; SIERRALTA, W. Isoflavonas de soya y salud humana: cáncer de mama y sincronización de lapubertad. **Rev Med Chile**, v.140, n.4, p. 512-516, 2012.

VIEIRA, R.; SANCHES, J.S.; GOMES, W. Mamoplastia oncoplástica: técnica de roundblock. **Rev. Bras. Mastologia**, v. 26, n.2, p. 75-78, 2016.

VIEIRA, D. S. C.; DUFLOTH, R. M.; SCHMITT, F. C. L.; ZEFERINO, L. C. Carcinoma de mama: novos conceitos na classificação. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 30, n.1, p. 42-47, 2008.

Como Referenciar este Artigo, conforme ABNT:

ESCÓCIO, A. C. A; MACEDO, I. K. S; SOUSA, J. A. Estudo do Perfil Farmacocinético e Farmacodinâmico das Substâncias Utilizadas no Tratamento do Câncer de Mama. **Rev Saúde em Foco**, Teresina, v. 4, n. 1, art. 6, p. 67-93, jan./jul.2017.

Contribuição dos Autores	A. C. A. Escócio	I. K. S. Macedo	Macedo, J. A
1) concepção e planejamento.	X	X	X
2) análise e interpretação dos dados.	X	X	X
3) elaboração do rascunho ou na revisão crítica do conteúdo.	X	X	X
4) participação na aprovação da versão final do manuscrito.	X	X	X