



Dosagem de endoxifeno em pacientes com câncer de mama: novas ferramentas na monitorização terapêutica

Dosing of endoxifen in patients with breast cancer: new tools for monitoring therapeutic

Recebido em 23/01/2012

Aceito em 20/08/2012

Danilo Belchior Ponciano¹, Ligia Ajaime Azzalis², Edimar Cristiano Pereira², Fernanda Schindler², Beatriz Alves dos Reis², Virginia Berlanga Campos Junqueira², David Feder², Fábio Ferreira Perazzo², Fernando Luiz Affonso Fonseca^{1*}

¹Instituto de Ciências Químicas, Farmacêuticas e Ambientais da Universidade Federal de São Paulo, Diadema, São Paulo, Brasil

²Departamento de Oncologia Clínica da Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, São Paulo, Brasil

RESUMO

Introdução: o aumento no diagnóstico precoce de câncer de mama é um resultado direto dos avanços tecnológicos e das novas metodologias de detecção, tratamento e monitorização terapêutica. O tamoxifeno é um fármaco da classe dos moduladores seletivos de receptor de estrógeno (SERM'S), importantes ferramentas na terapêutica do câncer de mama. Contudo, possuem elevado custo e efeitos colaterais significativos que limitam seu uso. Com a monitorização terapêutica pretende-se avaliar a resposta terapêutica ao tratamento, e garantir com maior confiabilidade sua eficácia, reduzir os efeitos colaterais e custos pela adequação de doses. **Objetivos:** avaliar a aplicabilidade da dosagem de endoxifeno como um biomarcador na monitorização terapêutica de pacientes com câncer de mama em uso de tamoxifeno. **Material e métodos:** estudo de pesquisa bibliográfica utilizando os bancos de periódicos, Revistas especializadas, Livros didáticos e Bulas técnicas. **Resultados:** parametrização entre a concentração de endoxifeno/resposta terapêutica, níveis de toxicidade e eficácia clínica. **Conclusão:** a dosagem de endoxifeno traz ao contexto da monitorização terapêutica de pacientes com câncer de mama, em tratamento com tamoxifeno, novas perspectivas. Sobretudo, no que se refere ao ajuste de doses e consequente redução de efeitos colaterais e tóxicos, menores gastos e maior eficácia no tratamento farmacológico.

Palavras-chave: Câncer de mama, Monitorização terapêutica, Dosagem de Endoxifeno

ABSTRACT

Introduction: The increase in early diagnosis of breast cancer is a direct result of technological advances and new methods of detection, treatment and therapeutic monitoring. Tamoxifen is a drug class of selective modulators of estrogen receptor (SERM's), important tools in the treatment of breast cancer. However, they are high cost and significant side effects that limit their use. To therapeutic monitoring is intended to evaluate the therapeutic response to treatment, with greater reliability and ensure its effectiveness, reduce side effects and costs for the adequacy of doses. **Objectives:** To evaluate the applicability of the dosage of endoxifen as a biomarker for monitoring therapy of patients with breast cancer using tamoxifen. **Material and methods:** Articles of literature by using banks of periodicals, journals, textbooks and technical Bulls. **Results:** Parameterization between the concentration of endoxifen / therapeutic response, toxicity levels and clinical efficacy. **Conclusion:** The dosage of endoxifen brings to the context of therapeutic monitoring of patients with breast cancer treated with tamoxifen, new perspectives. Especially when it comes to adjusting doses and consequent reduction of side effects and toxic, lower expenses and increased efficiency in the drug treatment.

Keywords: breast cancer , therapeutic monitoring, endoxifen

INTRODUÇÃO

Os avanços tecno-científicos que propiciam a eficácia na detecção, tratamento e monitorização terapêutica constituem a base fundamental de um sistema de vigilância do câncer. A saber, a avaliação dos tratamentos sistêmicos a curto, médio e longo prazo tem fornecido informações importantes para a reestruturação das atuais condutas

terapêuticas (EBCTCG/2005). Também, podemos citar o importante papel que a genética e a biologia molecular trouxeram na adoção dos marcadores tumorais para prognóstico, diagnóstico e tratamento (Pacheco, et. al. 2002). E dos avanços que a terapia antineoplásica direcionada a alvos moleculares tem propiciado para a efi-

* Contato: Fernando Luiz Affonso Fonseca, Instituto de Ciências Químicas, Farmacêuticas e Ambientais Universidade Federal de São Paulo, Diadema – São Paulo Rua Prof. Artur Riedel, s/n, Tel:4993-5488, e mail: fon_fonseca@yahoo.com.br

cácia dos tratamentos (Anelli, et. al. 2004).

Em contrapartida, conforme mostram os dados do Datasus, em 2008 observou-se um aumento de 50,7% de novos casos de câncer no país (49400), sendo que destes 11,4% evoluíram a óbito (10834). E as perspectivas apontadas para o ano de 2012, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), é de que 52680 novos casos de câncer de mama serão relatados no sistema de saúde de todo o país. Essas e outras características corroboram para que o câncer se configure e se consolide como um problema de saúde pública de dimensões continentais. Particularmente, o câncer de mama é a neoplasia com maior taxa de morbimortalidade dentre as mulheres brasileiras. Quando descoberto no estágio inicial da doença apresenta prognóstico otimista, contudo, como discutido por Leal et. al. (2010) dois terços dos casos diagnosticados no Brasil apresentam-se em estágio avançado.

A saber, as células são as unidades biológicas que constituem o organismo e requerem mecanismos que permitam sua coexistência a nível citológico, histológico e funcional para garantia da harmonia fisiológica. Portanto, de acordo com seus caracteres morfo-funcionais, determinados no código genético, e dadas as especificidades (como as funções que irão desempenhar) é possível agrupá-las em tecidos. E para uma modulação harmônica ocorre a sobreposição de mecanismos de contato, mecanismos de crescimento e sinalização celular, no manuseio e intercâmbio de informações das funções orgânicas.

Segundo a definição do INCA entende-se como carcinogênese o mecanismo, pelo qual, dá-se início a formação de tumores. E por sua vez, estes são frutos da ruptura dos mecanismos acima citados e de reguladores da multiplicação e sobrevivência das células. Ou seja, na ausência da necessidade em multiplicar-se no tecido, um clone de células descendentes passa a dividir-se desordenadamente. As alterações que levam ao comprometimento a nível genético podem ser de origem espontânea ou devido a ação de agentes carcinogênicos (biológicos, físicos e químicos).

Há uma relação direta entre o comportamento de crescimento tumoral e seu tipo a fatores como sexo, idade, raça, predisposição genética e exposição a carcinógenos ambientais. Dentre os agentes químicos mais prevalentes correlacionados aos processos de carcinogênese temos: aflatoxinas, azocorantes, benzeno e os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPA's). Por exemplo, é sabido que os HPA's sofrem reações de epoxidação seriadas no organismo dando origem a um produto de biotransformação (di-hidrodiolépidos) capaz de reagir com bases nucleofílicas como a guanidina, e com isso, promover mutações genéticas (Annibal et. al. 2000).

Já os agentes carcinógenos biológicos estão relacionados a infecções virais que devido a necessidade de se integrar ao material genético do hospedeiro, para se multiplicarem, tem potencial em desencadear um série de alterações que podem levar a mutações genéticas. Dentre, os agentes com correlação estabelecida temos: o DNA vírus do grupo herpes e papiloma e o RNA vírus do tipo C (Zanini et. al. 2004).

Por fim, os agentes físicos são capazes de promover

alterações genéticas devido a geração de radicais livres, que por sua vez, irão reagir de forma promíscua com biomoléculas, dentre elas, o DNA e com isso induzir a processos mutacionais. Dentre as formas de energia radiante que oferecem maior risco temos a solar e ionizante, as radiações na forma de partículas alfa e de nêutrons e as eletromagnéticas como raio X e gama.

A teoria dos três estágios de indução do câncer é amplamente utilizada entre a comunidade científica para explicar como se procede o desenvolvimento de um tumor maligno. Na iniciação, ocorre um desequilíbrio tecidual com conseqüente ativação do processo de proliferação celular associado a supressão dos sinais de apoptose, e esta condição está fortemente correlacionada ao acúmulo de distúrbios ligados a proteínas reguladoras do ciclo celular. A saber, há proteínas envolvidas nas funções estimulatórias e inibitórias no processo de proliferação celular, sendo respectivamente denominadas, de oncogenes e supressores de tumores. No estágio dois ou estágio de angiogênese por fenômenos ainda obscuros ocorre a quebra da estabilidade do tecido precursor da neoplasia e conseqüente aumento da sua atividade proliferativa. Neste estágio há forte relação da atividade supracitada a neoformação de capilares e vasos sanguíneos, que irão possibilitar o desenvolvimento e crescimento do tumor, devido sua capacidade de nutrir as células neoplásicas. Por fim, no estágio três o tumor ganha a capacidade de invadir tecidos profundos podendo atingir vias que possibilitam sua disseminação a longas distâncias do tecido de formação. Isso é desempenhado em grande parte pelos vasos sanguíneos e linfáticos geridos pelas células tumorais. É sabido que o processo de invasão inicia-se por alterações pontuais na aderência célula a célula, em seguida, célula a membrana basal e por fim no contato com outras células dos tecidos circunvizinhos. Análises moleculares permitem denotar que cada uma das etapas supracitadas envolve um dinâmica complexa de diferentes proteínas, com funções distintas e de elementos de aderência diferenciados responsáveis pela quebra do colágeno e conseqüente disseminação intertecidual.

Algumas classificações ainda consideram os estágios de aderência endotelial, extravasamento do parênquima e crescimento do tecido metastático, levando em consideração um maior detalhamento dos fenômenos fisiopatológicos observados na maioria das neoplasias malignas. Independente do nível de detalhamento das classificações o ponto de concordância entre elas exprime a importância na determinação do estágio de desenvolvimento para o prognóstico clínico da patologia. Desta forma, é mister que métodos de diagnóstico e monitorização terapêutica atendam com eficiência e rapidez as demandas da suspeita clínica (Pinho 2001).

Atualmente, observa-se um aumento significativo dos casos de câncer de mama em todo o mundo. E em consonância têm-se maiores índices de mortalidade correlacionados a patologia. É consenso entre a comunidade médica que o câncer de mama é o resultado da interação entre fatores ambientais e estilo de vida. Estima-se que 90-95 % dos casos de câncer de mama são de origem esporádica (não-familiar), que decorre de alterações somáticas ao longo da vida, e 5-10 % sejam de

origem hereditária, devido a herança germinativa. O câncer de mama representa 32 % dos tipos de cânceres em mulheres, sendo a principal causa de morte por câncer dentre as mulheres. Conforme pode-se ver na tabela 1 há situações que aumentam as chances do desenvolvimento de câncer de mama.

Apesar do aumento no número de casos as taxas de mortalidade vêm em contrapartida se reduzindo. Isso se deve ao empenho nos programas de saúde de triagem mamográfica, das terapias cirúrgicas e radioterápicas e das terapias farmacológicas adjuvantes sistêmicas.

Na terapêutica do câncer de mama há caminhos diversos que podem ser adotados em conformidade a características como: estágio da doença, idade, condições da paciente e da presença de comorbidades. Estas condições são importantes na determinação do tratamento, se este deverá ser cirúrgico, radioterápico, terapia farmacológica ou a associação destes.

Tabela 1. Fatores de Risco para Câncer de Mama (Fonte: Projeto Diretrizes Diagnóstico e Tratamento de Câncer de Mama 2001). *RR = Risco Relativo.

Fatores de Risco para Câncer de Mama

Risco Elevado (RR \geq 3,0)

Mãe ou irmã com câncer de mama na pré-menopausa
Antecedente de hiperplasia epitelial atípica ou neoplasia lobular in situ
Susceptibilidade genética comprovada (mutação de BRCA1-2)

Risco medianamente elevado (1.5 \leq RR < 3.0)

Mãe ou irmã com câncer de mama na pós-menopausa
Nuliparidade
Antecedente de hiperplasia epitelial sem atipia ou macrocistos apócrinos

Risco pouco elevado (1.0 \leq RR < 1.5)

Menarca precoce (\leq 12 anos)
Menopausa tardia (\geq 55 anos)
Primeira gestação de termo depois de 34 anos
Obesidade
Dieta gordurosa
Sedentarismo
Terapia de reposição hormonal por mais de 5 anos
Ingestão alcoólica excessiva

No que se refere a terapia farmacológica, as primeiras ferramentas amplamente utilizadas foram o análogos hormonais (estrógenos, andrógenos e progestágenos). Seu uso estava pautado na condição de alta concentração de receptores hormonais em mais da metade desses tipos de tumores. Logo, tratamentos que interferiam com a ação do estrógeno e progesterona sobre as células tumorais apresentavam pontos favoráveis para adoção na clínica.

A presença de receptores hormonais na superfície das células tumorais sinaliza o importante papel que estas moléculas desempenham na carcinogênese das neoplasias mamárias. Como elucidado nos experimentos de Brentani e colaboradores (1995), o estrógeno age promovendo o desenvolvimento do carcinoma. A saber, está relacionado

diretamente a transcrição de genes importantes na síntese de fatores de crescimento, nos processos de proliferação e diferenciação celular e remodelamento da matriz extracelular, características estas importantes para a instalação do tumor (Charreau 1997). Deste modo, ao competir pelos sítios dos receptores os fármacos análogos hormonais têm como objetivo bloquear a cascata de sinalização que favorece o desenvolvimento do tumor. Entretanto, ainda sim estes fármacos apresentam o viés da alta toxicidade.

Novas descobertas possibilitaram que se mantivesse a eficácia comparável aos fármacos de primeira classe, contudo, sem a presença de seus efeitos tóxicos. Nessa linha que surgiram os moduladores seletivos de receptores de estrógeno (SERM'S). Estes fármacos competem pelo sítio de ligação do estradiol endógeno localizado no tumor, reprimindo desta forma os sinais de crescimento por ele promovido. Somando-se a vantagem de menores índices de toxicidade estes fármacos apresentam, diferentemente dos de primeira classe, segurança em pacientes na pré e pós-menopausa devido suas características singulares ao ambiente de ação. O tamoxifeno é o fármaco da classe dos SERM'S mais amplamente utilizado, possui efeito antagonístico ao estrogênio em tecido mamário (o que reduz a proliferação do tumor) e efeito de agonista parcial na periferia (reprimindo assim a desmineralização óssea comum no pós-menopausa) (Leal et. al. 2010). Ademais, quando comparado ao tratamento cirúrgico e radioterápico apresenta melhor perfil de eficácia (Crump & DeBoer 1997) (Muss, et. al. 1994).

Em acréscimo, a análise comparativa da eficácia de fármacos da classe dos SERM'S e fármacos inibidores de aromatase, estes não apresentaram perfil melhorado, condição que corrobora para a manutenção do status do tamoxifeno como ferramenta farmacológica de primeira escolha (Muss, et. al. 1994).

Pelos motivos supracitados o tamoxifeno é o fármaco de primeira linha atualmente adotado na terapia antineoplásica de tumores estrógeno positivos na pré-menopausa e no pós-menopausa, quando da aquisição de resistência aos inibidores de aromatase (figura 1). Em síntese o tamoxifeno é indicado como adjuvante no pós-operatório, doença metastática, tumor em fase inicial e avançada e nos casos de carcinoma ductal in situ (Folgueira & Brentani 2003; Brentani & Feldman 1995). Todavia, ainda sim é comum o surgimento de efeitos colaterais de relevância clínica que remete a necessidade de uma adequação das práticas atualmente utilizadas. Como definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS)²⁸ "há uso racional de medicamentos quando pacientes recebem os medicamentos apropriados para suas condições clínicas, em doses adequadas às suas necessidades individuais, por um período adequado e ao menor custo para si e para a comunidade", deste modo, fica evidente a necessidade de um amplo planejamento que contemple a monitorização terapêutica das pacientes em uso de tamoxifeno. No contexto da monitorização de pacientes em tratamento antineoplásico vem surgindo novas propostas que idealizam fornecer informações que propiciem o ajuste de doses, com conseqüente, melhoria do perfil de eficácia do fármaco, redução dos seus efeitos

colaterais e tóxicos, maximizando assim o potencial de escolha, e ainda, na redução dos custos do tratamento adotado. Podemos ainda citar a avaliação feita no estudo de Leal et. al. (2010) comparando os custos da farmacoterapia entre os oito principais fármacos utilizados na finalidade em questão, sendo o tamoxifeno 117% mais barato que o segundo medicamento de menor custo e 1587% mais barato que o medicamento mais caro da lista.

Figura 1. Planejamento terapêutico de hormonioterapia paliativa para câncer de mama. LHRH = hormônio liberador de hormônio luteinizante ; AO = ablação ovariana. Adaptado de Jorge Henrique Santos Leal , Daniel Cubero , Auro Del Giglio ; Palliative hormonal therapy for breast cancer: a practical review literature; Rev Bras Clin Med 2010;8(4):338-43.

O perfil de metabolização do tamoxifeno como mostrado por Gjerde et. al. (2008) é um forte preditivo de sua resposta terapêutica. E tendo em vista, a grande variação na concentração dos metabólitos no plasma, devido a resposta individuais ao tratamento é mister o estudo de métodos que possibilitem o ajuste de dose/indivíduo.

A família de enzimas do sistema citocromo P450 (CYP) desempenham importante papel na metabolização e/ou ativação do tamoxifeno. Ademais, podem-se citar os subgrupos de enzimas CYP3A4, CYP3A5 e CYP2D6 responsáveis pela N-desmetilação e seguinte hidroxilação que irá formar o endoxifeno. O endoxifeno é um metabólito com ação antiestrogênica e elevada concentração plasmática, estes fatos corroboram com a necessidade de se estabelecer um relação dose-efeito, para dentre outras aplicações, de sua dosagem na monitorização terapêutica.

Das metodologias atualmente utilizadas na monitorização terapêutica, a cromatografia líquida de alta eficiência representa papel importante devido a peculiaridades como ampla capacidade de processar amostras complexas como urina, plasma, licor, dentre outros fluídos corporais. Ademais, soma-se a rapidez no processamento, capacidade de separação preparativa, alta resolução e eficiência na análise. No contexto da análise de plasma de pacientes em tratamento com tamoxifeno apresentou aplicabilidade como mostrado pelos estudos de Wegman e colaboradores (2005).

As características de ampla variação plasmática aliadas ao papel que os metabólitos do tamoxifeno desempenham na terapêutica do câncer de mama são fortes preditivos de que a prática da monitorização terapêutica traga melhores perspectivas no tratamento do câncer de mama. Deste modo, é objetivo deste trabalho compilar informações que sustentem esta proposta, bem como, sugerir que há uma relação dose-resposta entre o metabólito endoxifeno com a resposta terapêutica e toxicidade. Ademais a carência de estudos na área suscita preocupações sobretudo devido a gravidade da patologia, dos efeitos adversos e tóxicos consideráveis e dos altos custos empregados. A prática de doseamento de metabólitos de fármacos já é uma realidade na clínica e tem-se mostrado promissora pelo potencial em individualizar os tratamentos e suprimir os efeitos colaterais e tóxicos, bem como, na redução dos custos globais empregados nos serviços de saúde.

METODOLOGIA

A metodologia adotada foi de estudo bibliográfico utilizando como fontes de pesquisas os principais bancos de artigos indexados. A saber: Pubmed, Scielo, revistas especializadas, bulas técnicas e livros didáticos.

As pesquisas foram direcionadas a artigos publicados com as seguintes temáticas: terapêutica antineoplásica, diretrizes do tratamento de câncer de mama, métodos de monitorização terapêutica e uso racional de medicamentos. A abordagem escolhida objetivou contemplar de forma ampla o tema, de modo a discutir os eventos relacionados ao desenvolvimento de neoplasias, a epidemiologia do câncer de mama no Brasil, as diretrizes terapêuticas atuais e as possibilidades futuras de reestruturação dessas (como por exemplo, pela monitorização terapêutica pela dosagem de endoxifeno).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O tamoxifeno é um fármaco da classe dos moduladores seletivos de receptores de estrógeno (SERMS) indicado na farmacoterapia do câncer de mama. Quimicamente é classificado como um trifeniletileno não esteróide. Apresenta-se como importante ferramenta no tratamento de pacientes na pré e pós-menopausa, devido suas características farmacológicas peculiares nos diferentes tecidos. Nos receptores tumorais exerce ação como antiestrogênico bloqueando a cascata de sinalização que favorece o crescimento do tumor. E a nível periférico exerce função de agonista parcial de estrógeno ocasionando uma redução de 10-20% do colesterol total e de lipoproteínas de baixa densidade, bem como, promovendo a preservação da densidade óssea (Leal et. al. 2010; Stearns et. al. 2003; bula técnica Novaldex, 2007).

A característica farmacocinética do tamoxifeno prediz uma absorção de 4 a 7 horas após sua administração por via oral. Possui elevada afinidade a proteínas plasmáticas (>99%) e seu perfil de metabolização está intimamente relacionada a biotransformação hepática realizada pelo grupo das enzimas do citocromo P450, seletivamente as CYP3A4, CYP3A5 e CYP2D6 através de reações seriadas de hidroxilação, desmetilação e conjugação (Gjerde et. al. 2008; Chai-Lim . et. al. 2005). Os produtos de metabolização apresentam perfil de ação farmacológica semelhante ou idêntico ao tamoxifeno, corroborando para a eficácia terapêutica. A excreção é majoritariamente enteral com tempo de meia vida próximo a uma semana para o fármaco não alterado e de duas semanas para a forma N-desmetilada (bula técnica Novaldex, 2007). A posologia indicada para adultos (incluindo idosos) é de 20 miligramas ao dia (dose fracionada ou única), não observando melhora significativa após 2 meses, deve-se aumentar a dose até 40 miligramas ao dia.

Cronin-Fenton & Lash (2011) em um estudo epidemiológico evidenciaram que as enzimas responsáveis pela biotransformação do tamoxifeno são polimórficas e quando silenciadas por terapia gênica não interferem de modo significativo na resposta terapêutica ao fármaco. A mister, essa análise denota a carência de estudos mais amplos que estabeleçam uma correlação direta entre os níveis dos metabólitos circulantes com os resultados de

eficácia clínica e toxicidade.

Já outros estudos, têm discutido a necessidade de se estabelecer uma relação dose-gene (codificador de CYP2D6) para ajuste de doses dos fármacos dependentes da metabolização por esta enzima. É sabido que a CYP2D6 desempenha importante papel na depuração e resposta de fármacos cardiovasculares e correlação já estabelecida com antidepressivos tricíclicos e alguns fármacos do grupo dos anti-epilépticos. No que se refere ao tamoxifeno, é sabido que alterações do genótipo, particularmente, as ligadas ao gene SALT1A1 promovem alterações na expressão de CYP2D6 e consequentemente na farmacocinética e farmacodinâmica do tamoxifeno, tornando imprescindível a dosagem sérica de metabólitos para avaliações seguras da eficácia do fármaco (Gjerde. et. al. 2008).

A saber, a avaliação molecular isolada da expressão de SALT1A1 não forneceram informações seguras que permitissem o estabelecimento dessa correlação dose-resposta do tamoxifeno. Sugerimos que isso se deva a sua metabolização por vias secundárias o que torna, a quantificação sérica dos metabólitos do fármaco, imprescindível. Como discutido por Wegman e colaboradores (2005) o tamoxifeno apresenta efeitos colaterais e índice de recidivos significativos, características, que corroboram para os argumentos de que sua dosagem requer uma individualização e monitoramento frequente.

Estudos epidemiológicos mostram que os efeitos adversos devido a terapia farmacológica estão presentes entre 5% a 20% dos pacientes hospitalizados, e à falta de monitorização terapêutica desses é uma das principais causas evitáveis. Dos medicamentos prescritos que apresentam complicações iatrogênicas os quimioterápicos vem na frente com representatividade de 22% do total das complicações devido a terapia farmacológica (Carvalho-Filho et. al. 1998).

Monitorização terapêutica pode ser definida como o procedimento analítico de quantificação e/ou constatação de um fármaco ou seu produto de biotransformação em fluido corporal, auxiliando o manuseio das informações da terapia farmacológica. A saber, medidas do teor dos produtos de biotransformação dos fármacos no plasma são indicadores da eficácia e do surgimento de efeitos tóxicos. A prática da monitorização terapêutica é indicada em situações específicas que corroboram para que sua aplicação apresente justificativas sólidas de que o acompanhamento da farmacoterapia traz maior eficácia, segurança no uso e menores gastos. A saber, para fármacos que existe relação bem estabelecida entre sua concentração plasmática, e/ou de seus metabólitos, com os efeitos desejados ou tóxicos. Ainda para fármacos que apresentem variações plasmáticas significativas, de indivíduo a indivíduo, de modo que, a concentração plasmática não possa ser prevista com base apenas na dose administrada. Também quando o fármaco produz efeitos desejáveis ou indesejáveis difíceis de monitorar, ou ainda, quando a concentração exigida para seu efeito terapêutico e efeito tóxico são muito próximas (baixo índice terapêutico).

Ademais, como supracitadas outras condições devem ser

avaliadas na comutação de fatores para a eficácia de uma terapia farmacológica, como por exemplo, a presença de comorbidades, interações medicamentosas, idade, hábitos de vida, dentre outros.

A cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) é uma técnica analítica versátil que permite a separação, identificação e quantificação de compostos presentes em vários tipos de amostras, em reduzida escala de tempo, com alta resolução, eficiência e sensibilidade. Atualmente vem sendo amplamente utilizada no controle e manuseio de informações clínicas devido a terapias farmacológicas (Freire et. al. 2005; Garcia et. al. 2004). E para a quantificação e avaliação de tamoxifeno e seus metabólitos no plasma apresentou aplicabilidade nos estudos conduzidos por Wegman et. al. (2005). Como evidenciado no experimento de Lee et. al. (2003), a dosagem de endoxifeno em plasma, apresenta perfil de eluição cromatográfico definido, em 30 minutos de corrida.

Apresenta grande aplicação em análises quantitativas em soro, uma vez que misturas complexas podem ser separadas de maneira simples e reprodutível. Dentre as vantagens de sua implantação nos laboratórios de monitorização terapêutica, podemos citar: rapidez na análise, alta resolução, sensibilidade elevada, versatilidade e automatização do sistema, permitindo inclusive seu acoplamento a outras técnicas.

A CLAE é definida como método de separação físico-químico fundamentado na migração diferencial dos analitos presentes numa amostra complexa. Devido as características peculiares dos componentes da amostra é possível observar um comportamento de afinidade diferente, desses frente, a fase móvel (o eluente) e a fase estacionária (coluna cromatográfica) e esta condição corrobora para que haja um deslocamento diferencial dos compostos, tornando possível sua qualificação e quantificação na amostra (Degani et. al. 1998).

CONCLUSÃO

Seguindo os preceitos da Organização Mundial de Saúde para uso racional de medicamentos, em que, denota-se uso racional quando pacientes recebem os medicamentos apropriados para suas condições clínicas, em doses adequadas às suas necessidades individuais, por um período adequado e ao menor custo para si e para a comunidade, é necessário a modificação das condutas atuais frente ao trato das informações de pacientes em terapia antineoplásica com tamoxifeno. Essa perspectiva visa adequar os tratamentos de forma individualizada, com conseqüente, aumento da eficácia, redução de efeitos tóxicos e de custos.

O tamoxifeno é um SEMR que sofre extensa metabolização pela complexo enzimático citocromo P450, envolvendo, enzimas importantes na metabolização de outros fármacos e com ampla taxa de polimorfismo. Condições que corroboram no surgimento de variações nas concentrações de seus metabólitos ativos no plasma e conseqüente de sua ação farmacológica. Essas características denotam a grande variabilidade de ação do fármaco, e somado a escassez de estudos na área incita preocupações quanto a necessidade do estabelecimento de uma correlação dose-resposta que garanta maior confiabi-

lidade das decisões clínicas.

O endoxifeno é o metabólito ativo de maior concentração sérica, com ação terapêutica análoga a ação farmacológica do fármaco inalterado. Essas características corroboram para que seja o biomarcador utilizado na monitorização terapêutica de pacientes em uso de tamoxifeno.

A cromatografia líquida de alta eficiência apresenta-se como importante técnica nos laboratórios de monitorização terapêutica. No contexto dos tratamentos antineoplásicos apresenta aplicabilidade, dentre outras, por ser uma técnica capaz de separar misturas complexas como o plasma, sua reprodutibilidade, rapidez na análise, alta resolução e sensibilidade, versatilidade e automação.

REFERÊNCIAS

Anelli A, Iracema D.; Cubero G.; Terapia Antineoplásica Direcionada a Alvos Moleculares; Prática Hospitalar, Ano VI, Nº 34, Jul-Ago/2004.

Annibal D. Pereira Netto, Josino C. Moreira, Ana Elisa X. O. Dias, Graciela Arbilla, Luiz Filipe V. Ferreira, Anabela S. Oliveira, Jiri Barek; Avaliação da Contaminação Humana por Hidrocarbonetos Policíclicos Aromáticos (HPAS) e seus Derivados Nitrados (NHPAS): um Revisão Metodológica; Química Nova, 23(6) (2000).

Brentani, M. M.; FELDMAN, J. Receptores Esteróidicos em Neoplasias Hormônio-Dependentes. In: ABRÃO, F. S. (Ed.). Tratado de oncologia genital e mamária. São Paulo: Roca, 1995. cap. 9.

Brasil. AstraZeca do Brasil Ltda. Bula técnica Novaldex ANVISA/MS – 1.1618.0036.006-4 ; ANVISA/MS – 1.1618.0036.008-0 ; CDS 04/07 ; Setembro/07

Brasil. Instituto Nacional do Câncer ; Divisão de Gestão da Rede Oncológica Coordenação de Prevenção e Vigilância Instituto Nacional de Câncer – INCA ; Encontro internacional sobre rastreamento de câncer de mama 17/04/2009.

Brasil. Ministério da Saúde. O Câncer de Mama no Brasil ; Situação epidemiológica e rastreamento ; Encontro internacional sobre rastreamento de câncer de mama.

Brasil. Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda. Bula técnica Citrato de tamoxifeno Reg. M.S.: 1.0047.0280;

Carvalho-Filho E. T.; Saporetti L.; Arantes S. M. A. R.; A. C. L. Q.; Marilucy Y. K. C. Vaz, Naira H. S. L. Hojaiji, Yolanda M. G. Alencar e José E. Curiati; Iatrogenia em pacientes idosos hospitalizados; Rev. Saúde Pública, 32 (1): 36-42, 1998.

Chai-Lim Y.; Desta Z.; Flockhart D. A.; Skaar T. C.; Endoxifen (4-hydroxy-N-desmethyl-tamoxifen) has anti-estrogenic effects in breast cancer cells with potency similar to 4-hydroxy-tamoxifen; Cancer Chemother Pharmacol (2005) 55: 471–478.

Charreau E. H.; Progestagenos y Cancer de Mama; Medicina (Buenos Aires) 1997;57 (supl II) 53-54.

Cronin-Fenton D.P.; Lash T.L.; Clinical epidemiology and pharmacology of CYP2D6 inhibition related to breast

cancer outcomes. Expert Rev Clin Pharmacol. 2011 May;4(3):363-377.

Crump M, S. C.A.; DeBoer G.; An individual patient-based meta-analysis of tamoxifen versus ovarian ablation as first line endocrine therapy for premenopausal women with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1997;44(3):201-10.

Degani A. L. G.; Cass Q. B.; Vieira P. C.; Cromatografia: um breve ensaio; Química Nova na Escola Cromatografia Nº 7, MAIO 1998.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. Lancet 2005; 365:1687-717).

Freire E. F.; Miranda J. L.; Maia P. P.; Vieira E. P.; Borges K. B.; Siqueira M. E. P. B.; Diazepam and nordiazepam in plasma: liquid-liquid and solid phase extraction in sample pre-treatment for high performance liquid chromatography analysis; Quím. Nova vol.28 no.5 São Paulo Sept./Oct. 2005.

Folgueira, M. A. A. K.; Brentani, M. M. Receptores de estrógeno e progesterona em câncer de mama. In: Brentani, M. M.; Coelho, F. R. G.; Kowalski, L. P. (Aut.). Bases da Oncologia. São Paulo: Tecmedd, 2003. cap. 9.

Garcia S. C.; Lopes L. S.; Schott K. L.; Beck S. T.; Pomblum V. J.; Ciclosporina A e tacrolimus: uma revisão; J Bras Patol Med Lab; v. 40 n. 6 p. 393-401; dezembro 2004.

Gjerde J.; Hauglid M.; Breilid H.; Lundgren S.; Varhaug J. E.; Kisanga E. R.; Mellgren G.; Steen V. M. & Lien E. A.; Effects of CYP2D6 and SULT1A1 genotypes including SULT1A1 gene copy number on tamoxifen metabolism; Annals of Oncology 19: 56–61, 2008 doi:10.1093/annonc/mdm434.

Leal J. H. S.; Cubero D.; Del Giglio A.; Palliative hormonal therapy for breast cancer: a practical review literature; Rev Bras Clin Med 2010;8(4):338-43

Lee, K. H.; Ward, B. A.; Desta, Z.; Flockhart, D. A.; Jones, D. R.; Quantification of tamoxifen and three metabolites in plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection: application to a clinical trial ; Journal of Chromatography B, 791 (2003) 245–253.

Muss HB, Case LD, Atkins JN, et al. Tamoxifen versus high-dose oral medroxyprogesterone acetate as initial endocrine therapy for patients with metastatic breast cancer: a Piedmont Oncology Association study. J Clin Oncol 1994;12(8):1630-8.

Pacheco F. A.; Paschoal M. E. M. ; Carvalho M. G. C.; Marcadores tumorais no câncer de pulmão: um caminho para a terapia biológica*; J Pneumol 28(3) – mai-jun de 2002.

Pinho MSL; Perfil genômico tumoral: Explicando o caso. Rev bras Coloproct, 2001; 21(3): 202-205.

Silveira D.; Câncer e Biossegurança ; Artigo Técnico.

Stearns V.; Johnson M. D.; Rae J. M; Morocho A.; Novielli A.; Bhargava P.; Hayes D. F.; Desta Z.; Flockhart D. A.; Active Tamoxifen Metabolite Plasma Concentrations After Coadministration of Tamoxifen and the Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Paroxetine; Journal of the National Cancer Institute, Vol. 95, No. 23, December 3, 2003.

Zanini M.; Wulkan C.; Paschoal F. M.; Maciel M. H. M.; Machado Filho C. D´A. S.; Carcinoma verrucoso: uma variante clínico-histopatológica do carcinoma espinocelular ; An bras Dermatol, Rio de Janeiro, 79(5):619-621, set./out. 2004.

Wegman P, Vainikka L, Stål O, Nordenskjöld B, Skoog L, Rutqvist LE, Wingren S ; Genotype of metabolic enzymes and the benefit of tamoxifen in postmenopausal breast cancer patients; Breast Cancer Res. 2005;7(3):R284-90. Epub 2005 Jan 28.

World Health Organization. Global partnerships for health. WHO drug information 1999; 13 (2):61-64.