

FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

**LUIZA MORAES DIAS PEREIRA
MILLENA MENDES DE AZEVEDO**

**PERFIL DE EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS AO USO DO
TAMOXIFENO EM PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA**

VOLTA REDONDA

2021

**FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**PERFIL DE EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS AO USO DO
TAMOXIFENO EM PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA**

Trabalho de conclusão de módulo apresentado ao curso de Medicina do UniFOA como parte dos requisitos para aprovação no Módulo VIII.

Aluna:

Luiza Moraes Dias Pereira

Aluna:

Millena Mendes de Azevedo

Orientadora:

Prof^a. Dr^a. Sabrina Guimarães Silva

Coorientadora:

Prof^a. Dr^a. Heloisa Magda Resende

VOLTA REDONDA

2021

Dedicamos este artigo a todas as pessoas que nos apoiaram e incentivaram durante todo o período de elaboração, e que nunca deixaram de acreditar nos nossos sonhos.

“O homem não teria alcançado o possível se, repetidas vezes, não tivesse tentado o impossível.”

Max Weber

Gostaríamos de agradecer todo suporte acadêmico à nossa Prof^a. Dr^a. Sabrina Guimarães Silva e à nossa coorientadora Prof^a. Dr^a. Heloisa Magda Resende. Além da nossa família que deram todo apoio e incentivo. Em especial, um agradecimento ao Gustavo Paiva e ao Háron Araújo pelo auxílio e incentivo frente aos obstáculos encontrados durante a realização deste trabalho.

RESUMO

O câncer de mama é a neoplasia de maior incidência e mortalidade entre as mulheres no Brasil. Quanto ao tipo histológico, o carcinoma ductal é o mais prevalente, seguido do lobular infiltrativo e de outros subtipos. Já na classificação molecular há o Luminal A e Luminal B, com receptores hormonais positivos e, portanto, tornam-se alvos da terapia sistêmica com Tamoxifeno, considerada a principal hormonioterapia adjuvante na pré-menopausa. A droga possui ação antagonista no tecido mamário e agonista em outros sítios, contribuindo para os principais efeitos adversos relatados como fogacho, ressecamento vaginal, esteato-hepatite, risco aumentado de câncer de endométrio e de útero, retenção hídrica, além da interação medicamentosa por competição pelo CYP2D6. O tempo de duração terapêutica sofre divergência conforme as literaturas consultadas, variando entre 5 e 10 anos, sendo o tratamento de maior tempo o que confere menor risco de recidivas. Além disso, há escassez de estudos na literatura para corroborar com resultados efetivos. Este artigo teve como objetivo analisar e relacionar os principais eventos adversos, do mesmo modo, as interações medicamentosas com o uso do Tamoxifeno, além de pontuar o impacto na qualidade de vida dessas pacientes. Trata-se de uma revisão narrativa que analisa de forma qualitativa os efeitos adversos da endocrinoterapia com Tamoxifeno em pacientes com câncer de mama após a realização de mastectomia, por meio das bases de dados PubMed, Scielo e Google Acadêmico, no período entre 2011 e 2020. Conclui-se que o aumento da sobrevida das pacientes foi significativo, associado a uma redução da taxa de mortalidade. Diante das adversidades encontradas no tratamento hormonal, o benefício se sobrepõe aos riscos relatados. Por fim, é de suma importância promover um tratamento individualizado, multidisciplinar, com enfoque na qualidade de vida e na transparência a respeito dos eventos adversos enfrentados, com intuito de garantir uma maior adesão à terapia hormonal.

Palavras-chave: Câncer de mama. Tamoxifeno. Efeitos adversos. Mastectomia.

ABSTRACT

Breast cancer is the highest incidence and mortality neoplasm among women in Brazil. As to the histological type, the most dominant is ductal carcinoma, followed by invasive lobular carcinoma and other subtypes, in the molecular classification there are Luminal A and Luminal B, with hormone receptor-positive and, therefore, become target of a systemic therapy with Tamoxifen, considered the main adjuvant Hormone Therapy in premenopause. The drug has an antagonistic action on breast tissue and an agonist at other sites, contributing to the main adverse effects reported as hot flashes, vaginal dryness, Steatohepatitis, increased risk of endometrial and uterine cancer, water retention and drug interactions involving competitive inhibition of CYP2D6. The time duration of therapy varies according to the consulted literature, ranging from 5 to 10 years, in which the longer treatment confers a lower risk of recurrence. Furthermore, there are few studies in the literature that corroborate effective results. This article aims to analyze and list the main adverse events, likewise, drug interactions with the use of Tamoxifen, in addition to pointing out the impact on the quality of life of these patients. This is a narrative review that qualitatively analyzes the adverse effects of endocrine therapy with Tamoxifen in Breast cancer patients after mastectomy, using PubMed, Scielo and Google Scholar databases, in the period between 2011 and 2020. It is concluded that the increase in patient survival was significant, associated with a reduction in the mortality rate. Due to the adversities found in hormonal treatment, the benefit outweighs the reported risks. In conclusion, it is extremely important to promote individualized, multidisciplinary treatment, with focus on quality of life and transparency regarding the adverse events faced, in order to ensure greater adherence to hormonal therapy.

Keywords: Breast cancer. Tamoxifen. Adverse effects. Mastectomy.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Estudos retrospectivos de revisão para avaliação dos efeitos adversos com uso do Tamoxifeno.....	17
Quadro 2: Estudos prospectivos para avaliação dos efeitos adversos com uso do Tamoxifeno.....	19
Quadro 3: Estudos retrospectivos tipo transversais para avaliação dos efeitos adversos com uso do Tamoxifeno.....	20

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	09
2 METODOLOGIA	11
3 DISCUSSÃO	12
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	21
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia mais comum e de maior mortalidade entre as mulheres no Brasil. O impacto gerado por essa neoplasia é tanto que, em 2019, foram registradas 18.068 mortes e uma estimativa de 66.280 novos casos para 2020, no Brasil, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2021).

De acordo com estudos realizados por Nardi (2017), a neoplasia mamária de maior incidência é o carcinoma ductal, com 80%, e o lobular infiltrativo, com apenas 10%, enquanto os outros 10% correspondem a subtipos tumorais como os: mucinoso, cribriforme, tubular, papilar, micropapilar, metaplásico e adenoide-cístico.

Há mais de 50 anos, o padrão de estadiamento dos tumores foi estabelecido pela Union International Cancer Control (UICC, 2019) através da classificação TNM, levando em conta as características do tumor primário (T), as características dos linfonodos e das cadeias linfáticas acometidas (N) e a presença ou não de metástases à distância (M). Algumas terapias podem ser empregadas, conforme descrito pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas Carcinoma de Mama (2018), entre elas, as com ações locais, como a radioterápica e a cirúrgica, na qual a mais frequente é a mastectomia radical modificada, com retirada total da mama e esvaziamento axilar, preservando os músculos peitorais, sendo feita majoritariamente nos estádios I, II e III (dependendo do tamanho do tumor). Além destas, há, ainda, as sistêmicas, que abrangem a quimioterapia, a terapia hormonal, a imunoterapia e os produtos biológicos, sendo empregadas, em sua grande maioria, após a cirurgia e, nesse caso, recebem o nome de terapia adjuvante (REINERT et al., 2016).

As terapias podem ser classificadas em adjuvante e neoadjuvante. A primeira é realizada após a cirurgia para eliminar as micrometástases, já a segunda é utilizada antes da cirurgia e busca reduzir o tamanho do tumor ou permitir cirurgias conservadoras. A terapia com Tamoxifeno abordada neste trabalho é um tipo de tratamento adjuvante (COELHO et al., 2017).

Os receptores de estrogênio (RE) e os receptores de progesterona (RP), detectados através da imuno-histoquímica, são importantes alvos de ação da terapia endócrina, pois alguns tumores são derivados das gônadas, os quais são regulados pelos hormônios esteroides, sendo assim, é fundamental abordá-los durante o tratamento (SOUZA et al., 2018). Em caso de positividade nas neoplasias mamárias

para os receptores hormonais, o fármaco indicado é o Tamoxifeno (BEZERRA et al., 2018).

Considerando que 70% das neoplasias da mama são positivas para receptores de estrogênio, o Tamoxifeno é a principal hormonioterapia adjuvante usada, majoritariamente em pacientes na pré-menopausa e, em casos específicos, na pós-menopausa, sob intolerância ao Inibidor de Aromatase. A droga age no tecido mamário, reduzindo os níveis de estrogênio ou bloqueando a via de sinalização do receptor de estrogênio alfa, demonstrando grande eficácia na redução das recorrências do câncer de mama e de 0,5% ao ano do risco da manifestação da doença na mama contralateral (LIPPMAN, 2015; BEZERRA et al., 2018; SOARES, 2019).

Com base em Vieira et al. (2017), orienta-se, após a cirurgia, o uso por cinco anos da droga em questão para pacientes caracterizadas como baixo risco, uma vez que evidencia menor chance de reincidência da doença e de mortalidade por câncer de mama. Soares (2019) complementa, ainda, que essas reduções foram significativas após a primeira década do diagnóstico, com o tratamento prolongado de dez anos, o qual trouxe benefícios adicionais para as mulheres em pré-menopausa. Não obstante, em relação à pós-menopausa, representa um aumento de cerca de duas vezes para malignidade endometrial.

Esse tipo de câncer decorre da proliferação maligna de células epiteliais que revestem os ductos ou lóbulos da mama, segundo Lippman (2015). A sua classificação é dada em relação ao tipo molecular:

o luminal A tem a presença de receptor de estrógeno (+RE), receptor de progesterona (+RP) e ausência do receptor do fator epidérmico humano 2 (HER2); luminal B que possui alta expressão de RE, o RP pode estar presente em alta ou em baixa quantidade nas células, e o HER2 pode ser detectado; superexpressor de HER2, como seu próprio nome sugere, o HER2 está presente em alta concentração; basaloide que possui negatividade para o RE, RP e HER2 (BATISTA e NARDIN, 2018, p. 2).

Diante das características moleculares, o grupo basal está relacionado ao maior número de mutações genéticas, principalmente nos genes BRCA 1 e BRCA 2 e, portanto, confere um pior prognóstico, uma vez que não apresenta protocolo terapêutico pré-estabelecido como os demais. Já o luminal A tem melhor prognóstico e maior sobrevida por responder mais à endocrinoterapia, enquanto o luminal B vem sendo associado a uma maior recidiva da doença (PRAT et al., 2015).

Silva et al. (2018) complementam que, no luminal A, usualmente se faz a hormonioterapia com o Tamoxifeno. Moy, Lee e Smith (2012) classificam o medicamento como modulador seletivo para receptor de estrogênio (MSRE) que, para ter sua ação, necessita ligar-se ao receptor de estrogênio e, dependendo do órgão alvo, realizará ação antiestrogênica, como na mama, e estrogênica em locais, como ovário, útero, fígado e outros sítios.

O MSRE é considerado um pró-fármaco e suas ações farmacológicas são atribuídas aos seus metabólitos ativos. Os metabólitos 4-hidroxitamoxifeno e 4-OH-N-desmetil-tamoxifeno (endoxifeno) são considerados os principais responsáveis pelos efeitos clínicos do Tamoxifeno (BATISTA e NARDIN, 2018).

Muitas pesquisas são realizadas a fim de se encontrar o tratamento adequado para a neoplasia em questão. Passos et al. (2016) destacam a terapia hormonal adjuvante, em especial, o Tamoxifeno, que apresenta eventos adversos associados ao processo terapêutico. No entanto, há escassez de estudos na literatura para corroborar com resultados efetivos.

Portanto, o objetivo deste trabalho é analisar e relacionar os principais eventos adversos, do mesmo modo, as interações medicamentosas com o uso do Tamoxifeno, em mulheres com câncer de mama, mastectomizadas e com positividade para receptor hormonal. Nessa perspectiva, como objetivo específico, busca-se abordar sobre a terapêutica e os fatores que podem influenciar o surgimento dos efeitos colaterais do Tamoxifeno, assim como o impacto na qualidade de vida dessas pacientes.

2 METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão narrativa que analisa de forma qualitativa os efeitos adversos da endocrinoterapia com Tamoxifeno em pacientes com câncer de mama após a realização de mastectomia.

Foi realizada uma busca avançada nas bases de dados como PubMed, Scielo e Google Acadêmico com os descritores de saúde (DeCS) nas línguas portuguesa e inglesa: câncer de mama, Tamoxifeno, efeitos adversos e mastectomia. Além disso, foram aplicados os seguintes filtros: artigos com textos completos dos anos de 2011

até 2020 disponíveis nos idiomas já citados. Também foram realizadas pesquisas em livros que apresentavam importantes informações sobre o tema abordado.

Seguindo a estratégia anteriormente descrita, foram identificados 176 artigos com apresentação em texto completo nas diferentes bases de dados, dos quais somente 35 foram utilizados para a pesquisa. Alguns artigos foram excluídos pelo título e resumo apresentados e, de igual maneira, as duplicatas foram desconsideradas. Sendo assim, foram utilizados para a pesquisa 22 artigos em português e 13 em inglês.

Foram incluídos todos os artigos originais indexados no período entre 2011 e 2020 com delineamento experimental (ensaios clínicos, randomizados ou não) ou observacional (estudos de caso-controle, estudos de coorte), além de revisões sistemáticas. Todos os artigos abordados na pesquisa foram os que tinham como objetivo principal descrever a utilização do Tamoxifeno como hormonioterapia em mulheres pós mastectomia e artigos que mostraram e discutiram os efeitos colaterais apresentados pelas pacientes após a utilização do Tamoxifeno.

Os critérios de exclusão da pesquisa foram artigos que não se apresentavam em texto completo, artigos que não demonstravam os efeitos adversos do uso do Tamoxifeno, artigos que não usaram a endocrinoterapia como tratamento e artigos que abordavam outros tipos de câncer que não o de mama. Também foram excluídos os artigos que utilizaram como grupo de estudo mulheres que não haviam realizado mastectomia e artigos com estudos de câncer de mama em homens.

4. DISCUSSÃO

No processo de conversão do Tamoxifeno em seu principal metabólito ativo, o endoxifeno, a enzima CYP2D6 é uma das principais enzimas envolvidas. Em caso de variação genética, pode levar à atividade enzimática aumentada, diminuída ou ausente, caracterizando os metabolizadores ultrarrápido, intermediário e ruim, respectivamente. Indivíduos que são metabolizadores intermediários ou fracos podem ter concentrações plasmáticas reduzidas de endoxifeno e beneficiar-se menos da terapia com Tamoxifeno (GOETZ et al., 2018).

Além da variação genética da enzima CYP2D6, outro meio de diminuir o efeito do Tamoxifeno (TMX) é através da interação medicamentosa. Henderson, Teft e Kim

(2016) descreveram um relato de caso referente a uma paciente com câncer de mama que estava em tratamento com MSRE e precisou iniciar a terapêutica com Rifampicina de forma preventiva para uma tuberculose latente. A droga em questão foi tolerada por apenas dez dias, sendo necessário suspendê-la. Concluíram que a causa desse evento foi uma interação entre as duas drogas que estavam sendo utilizadas pela paciente, pois ambas são metabolizadas pela CYPD6. Análises do nível de Tamoxifeno e endoxifeno foram feitas no organismo antes e depois de duas semanas do uso de Rifampicina, os quais inicialmente foram de 313,29 nM de Tamoxifeno e 42,89 nM de endoxifeno e, posteriormente, 171,18 nM de TMX e 15,75 nM de endoxifeno. Nota-se assim, um risco aumentado para a recorrência ou incidência de câncer de mama em pacientes que fazem uso dessas duas drogas em concomitância, já que nesse cenário os níveis de MSRE decaem na corrente sanguínea.

Outro exemplo de interação medicamentosa é o uso de antidepressivos e do Tamoxifeno. Em geral, a utilização do primeiro é necessária quando há a presença de depressão, que é uma consequência do processo de adoecimento e, também, pode estar presente nas mulheres portadoras de câncer de mama. O uso de antidepressivos é destaque no tratamento desse distúrbio químico-físico do cérebro, assim como para diminuir os efeitos colaterais do Tamoxifeno, principalmente o fogacho (CHUBAK et al., 2016; PASSOS et al., 2016). Passos et al. (2016) apontam que os inibidores da recaptção da serotonina, devido ao fato de serem metabolizados pela mesma família da CYP2D6 no fígado, e à competição, reduzem os níveis do endoxifeno no sangue, diminuindo sua eficácia e sua ação contra o câncer. Sob essa perspectiva, a associação de Paroxetina ou Fluoxetina é contraindicada, sendo necessárias alternativas medicamentosas para tratar a depressão.

A ação antagonista do MSRE é descrita por Batista e Nardin (2018) como uma competição com o estrogênio no tecido mamário, agindo sobre os fatores de crescimento TGF- α , TGF- β e IGF-I, que auxiliam no aumento da globulina carreadora de hormônios sexuais (SHBG) e diminui os estrogênios livres. Já a ação agonista parcial, ocorre em alguns tecidos e pode acarretar efeitos indesejados, como aumento da incidência de câncer de endométrio e eventos tromboembólicos (DAVIES et al., 2013). Bonmann e Lissarassa (2016) corroboram com o estudo anterior, constatando que a prevalência de alterações endometriais foi de 36,6%, em que o uso prolongado do Tamoxifeno apresentou atrofia cística em 46,6% e pólipos endometriais em 26,6% dos casos.

Segundo estudos descritos por Lippman (2015), essa droga apresenta, em sua forma agonista, benefícios, tais como a preservação da densidade mineral óssea e a redução duradoura do colesterol. Entretanto, esse mesmo efeito agonista no útero resulta em aumento do risco de câncer uterino, apresentando uma incidência de 0,75%, após cinco anos de tratamento, além de outros malefícios descritos como:

elevação do risco de formação de catarata, fogachos, retenção hídrica, amenorreia, alteração do ciclo menstrual, corrimento vaginal, diminuição da lubrificação vaginal, sangramento vaginal, câncer do colo uterino, náusea, perda de peso, mudança de humor, depressão, fraqueza e faringite (LEITE et al., 2011, p. 16).

O mecanismo de ação agonista do MSRE é responsável pelos efeitos adversos descritos na literatura: fogachos, irritação e secura vaginal, osteopenia, osteoporose, fraturas ósseas, hipercolesterolemia, angina, isquemia cerebrovascular, sintomas vasomotores (ondas de calor, suores noturnos), fadiga, dor de cabeça, depressão (CONDORELLI e VAZ-LUIS, 2018). Estão presentes principalmente nas terapias prolongadas, em que essa medicação provoca, segundo Naufel et al. (2014), desordens proliferativas endometriais, como hiperplasia endometrial, pólipos hiperplásicos e câncer endometrial, além de estar associada à endometriose em pacientes no período pós-menopausa.

Passos et al. (2016) também citam como efeitos colaterais o fogacho, a sudorese noturna, a irritabilidade, a disfunção sexual, os distúrbios do sono, a atrofia urogenital e relacionam como causas comuns para a interrupção do tratamento em questão, ainda que seja responsável pelo aumento da expectativa de vida dessas pacientes. Reinbolt et al. (2015) corroboram igualmente que a redução de recidivas e do número de mortes conferem benefícios ao uso do MSRE, no entanto, sintomas relacionados a uma redução da qualidade de vida das mulheres como ondas de calor, distúrbios do sono e angústia também são descritos.

O pico de incidência de câncer de mama é entre 50-69 anos, coincidindo com o período da menopausa. Porém, em casos que ocorrem antes dessa faixa, em mulheres com ciclos menstruais regulares, a hormonioterapia pode induzir a supressão ovariana, a menopausa precoce. Como sintoma mais característico da menopausa, pode-se citar o fogacho, que é acentuado durante o tratamento do câncer de mama (WISNIEWSKA et al., 2016).

O fogacho é definido por ondas de calor transitórias e recorrentes associadas a rubor e sudorese, podendo ser acompanhado de palpitações ou ansiedade (BATISTA e NARDIN, 2018). Esse efeito constitui um sintoma vasomotor adverso em, aproximadamente, 80% das mulheres durante o tratamento com a droga em questão. Dentre essas, 30% definiram esses sintomas como graves em ensaios clínicos descritos por Wisniewska et al. (2016). Juliato (2015), contudo, aborda de maneira efetiva o tratamento desse sintoma com o uso de antidepressivos.

Em um estudo realizado por Batista e Nardin (2018) com uma amostra de 163 mulheres em tratamento com Tamoxifeno, sendo analisadas no período de 3, 6 e 12 meses, houve como resultado 72, 62 e 84 pacientes apresentando algum evento adverso, respectivamente. O sintoma com mais destaque foi o fogacho, sendo autorreportado por 72% das pacientes nos primeiros meses de tratamento com o Tamoxifeno.

Naufel et al. (2014), em um relato de caso, descreveram que a endometriose foi observada em uma paciente de 55 anos, com antecedente de câncer de mama, em uso de Tamoxifeno por dois anos, porém sem outras comorbidades ou antecedentes cirúrgicos, havendo regressão e redução volumétrica espontânea do tecido endometriótico após a suspensão da droga. Observa-se, então, uma correlação entre os dois componentes, a droga e sua ação no endométrio, uma vez que é, segundo Barbosa e Oliveira (2015), uma doença estrogênio dependente e que ocorre predominantemente no período reprodutivo da mulher, sendo assim, é rara a endometriose fora desse período e quando ocorre, em geral, é revertida com o término do tratamento com MSRE.

A secura vaginal é definida por Helland et al. (2019) como um efeito adverso dessa terapia hormonal. Pelo fato de ser um fármaco de natureza lipofílica, pode acumular-se na bicamada lipídica das membranas celulares e, com isso, torna-se responsável pela alteração da integridade, da função e, em especial, da lubrificação das células do epitélio vaginal. Sob essa perspectiva, a atrofia vaginal é mencionada por Juliato (2015) como a principal alteração ginecológica relacionada ao uso do Tamoxifeno de maior incômodo para a mulher, sendo a secura vaginal sua manifestação clínica predominante. A autora pontuou, ainda, a prevalência de ressecamento vaginal em 36,7% no grupo estudado de 144 mulheres. Como reflexos desse efeito adverso estão a piora da função sexual e da qualidade de vida dessas

pacientes. Entretanto, o lubrificante vaginal ou o hidratante vaginal já possuem eficácia comprovada como solução desse sintoma em específico.

O Tamoxifeno é classificado por Rabinowiche e Shibolet (2015) como uma droga que induz alteração metabólica e que pode precipitar uma esteato-hepatite não alcoólica, sendo esta uma das principais causas de doença hepática no mundo ocidental e com frequente aumento nas últimas décadas. Porém, a indução por drogas ainda é considerada rara, em torno de menos de 2%. Em um estudo transversal descrito pelos autores acima, com 1.105 pacientes em tratamento com MSRE, a esteato-hepatite não alcoólica foi documentada em 2,2% e a chance de desenvolvê-la foi aumentada em 8,2 vezes.

Ainda, Bonmann e Lissarassa (2016) descrevem que “o Tamoxifeno tem sido associado a alterações nas taxas de enzimas hepáticas e, em raras ocasiões, a um espectro mais grave de anormalidades hepáticas, incluindo esteatose hepática, colestase e hepatite”. A etiologia desse fenômeno é descrita por Silva (2015) como uma consequência do acúmulo de triacilglicerol nos hepatócitos, resultante do aumento de ácidos graxos e diminuição da beta-oxidação mitocondrial no tratamento prolongado de Tamoxifeno.

A retenção hídrica é observada por Bushatsky et al. (2018) como uma das reações adversas relacionada à menor probabilidade de adesão ao tratamento hormonal. A fisiopatologia envolve a ação do MSRE na regulação dos fluídos corporais e é marcada por edema nos tornozelos (ROCHA, 2017). Leite et al. (2011) corroboram com Rocha (2017) e citam a retenção hídrica como uma reação comum do Tamoxifeno.

Diante disso, é notório que os autores citados acima corroboram entre si que os efeitos colaterais como fogacho, endometriose, secura vaginal, esteatose hepática e retenção hídrica são frequentemente encontrados nas pacientes em tratamento com Tamoxifeno, justificando a importância de reconhecer esses efeitos e tentar amenizá-los, a fim de se evitar o abandono do tratamento.

Quadro 1- Estudos retrospectivos de revisão para avaliação dos efeitos adversos com uso do Tamoxifeno

AUTOR/ ANO	TIPO DE ESTUDO	AMOSTRA ESTUDADA	OBJETIVO	CONCLUSÃO
BARBOSA, D. A. S.; OLIVEIRA, A. M., 2015.	Revisão narrativa	43 referências entre livros, artigos, monografias, dissertações, teses e manuais de orientação quanto à endometriose	Estudar a endometriose, que é uma doença que depende do estrogênio e ocorre predominantemente em idade reprodutiva.	Como a endometriose é uma doença estrogênica e o Tamoxifeno tem ação agonista em alguns órgãos, é possível ver uma relação entre o uso prolongado do MSRE e o surgimento de endometriose.
BONMAN, T. J.; LISSARASSA, Y. P. S., 2016	Revisão narrativa	Busca feita entre o período de 2001-2015 com as palavras chaves: câncer de mama, Tamoxifeno e alterações endometriais.	Correlacionar os principais efeitos adversos relatados pelas pacientes portadoras de câncer de mama em uso de Tamoxifeno.	A maior incidência de neoplasia mamária é na menopausa e nas mulheres que tiveram câncer de mama antes desse período, podem iniciar a menopausa de forma precoce devido a hormonioterapia. O fogacho é o sintoma recorrente relatado pelas pacientes.
CONDORELLI, R.; VAZ-LUIS, I., 2018	Revisão narrativa	Busca no Pubmed até maio de 2017 pelos efeitos colaterais mais frequentes durante a terapia endócrina em pacientes com câncer de mama.	Gerenciamento de abordagens farmacológicas e não farmacológicas para gerenciar alguns dos mais frequentes efeitos colaterais, sendo eles os sintomas vasomotores, musculoesqueléticos e vulvovaginais.	Efeitos colaterais afetam a qualidade de vida e adesão ao tratamento. Assim, é importante abordar os efeitos colaterais de forma individualizada, a fim de controlar os sintomas colaterais.
GOETZ, M. P. et al., 2018	Revisão sistemática	Artigos publicados no período de 1966-2017, sendo identificados 631 publicações, mas após os critérios de exclusão, apenas 40 artigos foram analisados.	Coletar informações que permitem a interpretação dos testes clínicos do genótipo CYP2D6, a fim de melhores recomendações terapêuticas com o Tamoxifeno.	Pacientes com certos polimorfismos genéticos de CYP2D6 e pacientes que recebem inibidores fortes de CYP2D6 exibem concentrações mais baixas de endoxifeno e um maior risco de recorrência da doença durante a terapia adjuvante com Tamoxifeno.

PASSOS, M. P. et al., 2016	Revisão narrativa	Busca feita no período entre 2005-2015. Dos 80 artigos encontrados, 27 foram analisados e apenas 14 incluídos no artigo.	Comparação das interações medicamentosas e reações adversas em pacientes submetidas a tratamento oncológico para câncer de mama com Tamoxifeno.	Efeito colateral mais comum é o fogacho. Como alternativa para redução desses efeitos, os antidepressivos são utilizados, no entanto, alguns como a Paroxetina e Fluxetina não são recomendados, pois piora o resultado clínico quando usados concomitantes ao Tamoxifeno.
RABINOWICHE, L.; SHIBOLET, O., 2015.	Revisão narrativa	Artigos encontrados no Publisher e Google Scholar no intervalo entre 1979 a 2014.	Analisar como os medicamentos e os suplementos dietéticos são vistos como a principal causa de lesão hepática aguda e até de esteato-hepatite.	O Tamoxifeno induz uma alteração metabólica que pode precipitar uma esteato-hepatite não alcoólica.
REINBOLT, R. E. et al., 2015	Revisão narrativa	Literatura contemporânea, diretrizes clínicas e estatísticas nacionais.	Estudar as terapias endócrino adjuvantes em mulheres na pré e na pós-menopausa, o tempo de tratamento e os efeitos adversos relacionados.	A terapia endócrina é uma importante estratégia no tratamento de câncer de mama. O Tamoxifeno reduz as chances de recidiva e de morte, mas efeitos adversos como ondas de calor, distúrbios do sono e angústia também são relatados.
WISNIEWSKA, I. et al., 2016	Revisão narrativa	Artigos encontrados nas plataformas Google Scholar, PubMed, CAS, Article de 1998 a 2012.	Analisar o melhor tipo de hormonioterapia para cada período específico da menopausa (pré e pós) e os efeitos adversos encontrados.	A maior incidência de neoplasia mamária é na menopausa e nas mulheres que tiveram câncer de mama antes desse período. O fogacho é o sintoma recorrente relatado pelas pacientes.

Fonte: própria.

Quadro 2- Estudos prospectivos para avaliação dos efeitos adversos com uso do Tamoxifeno

AUTOR/ ANO	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO ESTUDADA	COMPARAÇÕES	RESULTADOS
BATISTA, F. L.; NARDIN, J. M., 2018	Estudo de coorte	163 mulheres com câncer de mama em uso Tamoxifeno, diagnosticadas entre abril de 2014 e abril de 2016. Através de questionários foram listados os 6 principais eventos adversos autorreportados pelas pacientes e feita a relação com a dosagem plasmática dos metabólitos ativos do Tamoxifeno.	Avaliação da relação entre o perfil de segurança e a farmacocinética do Tamoxifeno no tratamento do câncer de mama.	Existe a relação da incidência dos eventos adversos com a farmacocinética do Tamoxifeno, isso reforça a importância do conhecimento dos eventos e das dosagens dos metabólitos, para uma melhor orientação da paciente e manejo do seu tratamento.
CHUBAK, J. et al., 2016	Estudo de coorte	Análise de prontuários de 1.902 pacientes com câncer de mama, maiores de 18 anos e que foram diagnosticadas entre 1.990-2008 no Group Health.	Comparação entre pacientes usuárias e não usuárias de antidepressivos após o diagnóstico de câncer.	O uso concomitante da maioria dos antidepressivos não foi associado ao risco de recorrência. Houve um pequeno aumento do risco durante o uso de Tamoxifeno com Paroxetina e da Fluoxetina.
DAVIES, C. et al. 2013	Ensaio clínico randomizado	12.894 mulheres com câncer de mama que completaram 5 anos de tratamento com Tamoxifeno e foram alocadas para continuar por 10 anos ou parar em 5 anos.	Comparação dos efeitos a longo prazo da continuação do Tamoxifeno adjuvante por 10 anos versus a interrupção após 5 anos.	5 anos em comparação com 10 anos forneceu proteção adicional contra a recorrência e mortalidade por câncer de mama. Embora os efeitos colaterais tenham aumentado.
HELLAND, T. et al., 2019	Estudo de coorte	220 mulheres portadoras de câncer de mama e em uso de Tamoxifeno. Os dados foram coletados no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2017 do Instituto Norueguês Público de Saúde.	Associação entre as concentrações de metabólitos do Tamoxifeno e os efeitos colaterais.	Encontrou-se uma associação entre a secreção vaginal e as altas concentrações de Tamoxifeno. Náusea e secreção vaginal se mostraram como fatores de risco significativos para a interrupção da terapia.

JULIATO, P. T., 2015	Estudo prospectivo randomizado	52 voluntárias do ambulatório de oncologia clínica do Hospital da Mulher Professor Doutor José Aristodemo Pinotti (CAISM/UNICAMP).	Comparação entre mulheres em uso de Tamoxifeno que apresentam sintomas vulvares e vaginais decorrentes da diminuição dos níveis de estradiol, em que o alívio se dá com a utilização de hidratantes ou de lubrificantes vaginais.	O uso do hidratante vaginal e de lubrificante vaginal são efetivos na melhora dos sintomas de secura, dor e prurido vaginal.
SILVA, F. C., 2015	Estudo prospectivo	Ratas ovariectomizadas tratadas por via oral e através do sistema de perfusão hepática monovascular em Cascavel, Paraná.	Relação entre o grau de toxicidade e a metabolização do Tamoxifeno no tratamento da neoplasia mamária.	A hepatotoxicidade do Tamoxifeno dá-se pelo estresse oxidativo, causando alterações das enzimas hepáticas, o que a longo prazo pode levar a um comprometimento hepático.

Fonte: própria.

Quadro 3 - Estudos retrospectivos tipo transversais para avaliação dos efeitos adversos com uso do Tamoxifeno

AUTOR/ANO	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO ESTUDADA	COMPARAÇÕES	RESULTADOS
BUSHATS KY, M. et al., 2018	Estudo Retrospectivo	67 mulheres do ambulatório de mastologia do Hospital Universitário de Recife-Pernambuco, em tratamento com Tamoxifeno há pelo menos 6 meses, no período de abril-julho/2017.	Investigação da adesão através de entrevista antes e após a consulta, com um questionário.	Concluiu-se que quanto maior o tempo de tratamento, maiores são as taxas de não adesão. Tornando necessária a identificação dos fatores que têm potencial para influenciar na adesão.
HENDERS ON, S. L.; TEFT, W. A.; KIM, R. B., 2016	Estudo retrospectivo	Relato de caso de uma paciente do sexo feminino diagnosticada com Câncer de mama na Clínica de Medicina Personalizada.	Análise da interação medicamentosa entre o Tamoxifeno e a Rifampicina no tratamento de colite ulcerativa de uma paciente em hormonioterapia contra o Câncer de Mama.	A Rifampicina deve ser evitada nessas pacientes, devido à concentração plasmática subterapêutica do endoxifeno por competição do metabolizador CYP2D6.
LEITE, F. M. C. et al., 2011	Estudo retrospectivo	270 mulheres com diagnóstico de Câncer de Mama em uso de Tamoxifeno no Hospital Santa	Comparação do perfil de pacientes segundo faixa etária, situação conjugal, escolaridade, religião e classe econômica	Verificou-se que a maioria das mulheres apresentaram efeitos colaterais ao

		Rita de Cássia em Vitória, ES.	em uso prolongado de Tamoxifeno e os efeitos colaterais relatados do uso da medicação.	utilizar a droga. O perfil sociodemográfico e clínico permitem uma melhor abordagem terapêutica.
NAUFEL, D. Z. et al., 2014	Estudo Retrospectivo	Relato de uma paciente mulher com antecedente de Câncer de Mama e em uso de Tamoxifeno por 2 anos no Hospital Vera Cruz em Campinas, SP.	Análise do uso de Tamoxifeno e o desenvolvimento atípico ou exacerbação dos focos endométricos na pós menopausa.	O estudo destaca a ocorrência rara de endometriose em sítio ou faixa etária não usual em paciente menopausada fazendo uso de Tamoxifeno.
ROCHA, L. F. S., 2017	Estudo Retrospectivo	100 mulheres com câncer de mama em uso de Tamoxifeno, através de coleta em prontuários por questionários em 26 de novembro de 2015 a 18 de junho de 2016 no Centro de Oncologia Integrado do Hospital Ana Nery.	Análise dos fatores associados com a não adesão ao tratamento com Tamoxifeno em pacientes com câncer de mama.	Concluiu-se que a idade, número de reações adversas e algumas reações específicas influenciam as taxas de adesão das pacientes com câncer de mama.

Fonte: própria.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente artigo evidencia o uso de Tamoxifeno como principal terapia sistêmica no tratamento de câncer de mama com receptor hormonal positivo. Entretanto, a literatura prévia aponta efeitos adversos consequentes à ação agonista da droga em outros tecidos com exceção do tecido mamário, que põem em questão o risco-benefício da hormonioterapia, mas que não impede o uso da droga em vigência dos efeitos adversos. Ainda assim, é possível inferir através dos estudos apresentados neste trabalho que a droga em questão apresenta resultados eficazes nas pacientes com receptor de estrogênio positivo.

Desse modo, a sobrevida das pacientes estudadas foi significativa, coerente à menor taxa de mortalidade e à avaliação individualizada e multidisciplinar. Sendo de extrema importância o conhecimento das reações colaterais e das interações medicamentosas provenientes do uso MSRE. Com o intuito dos profissionais de saúde esclarecerem que tais eventos podem ser revertidos ou controlados com o

auxílio de outras medicações. Consoante a isso, confere maior qualidade de vida e uma melhor adesão ao tratamento. Por fim, estudos com maior número de casos e a longo prazo devem ser incentivados para ratificar o benefício do Tamoxifeno na terapia adjuvante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARBOSA, D. A. de S.; OLIVEIRA, A. M. de. Endometriose e seu impacto na fertilidade feminina. **Saúde e Ciência em Ação**, v.1, n. 1, p. 43–56, 2015.

BATISTA, F. L.; NARDIN, J. M.; **Avaliação da relação entre o perfil de segurança e a farmacocinética do Tamoxifeno no tratamento do câncer de mama**. 2018, 16 f. Monografia (Graduação em Biomedicina). Centro Universitário Autônomo do Brasil-UniBrasil, Curitiba, PR.

BEZERRA, L. S. et al. Impacts of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genetic polymorphism in Tamoxifen therapy for breast cancer. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 40, n. 12, p. 794–799, 2018.

BONMANN, T. J.; LISSARASSA, Y. P. S. Principais efeitos colaterais e alterações endometriais relacionadas ao uso do Tamoxifeno em tratamento de câncer de mama. **Revista Saúde Integrada**, v. 9, n. 18, p. 25–28, 2016.

BUSHATSKY, M. et al. Mulheres com câncer de mama: adesão ao tratamento com Tamoxifeno. **Ciência, Cuidado e Saúde**, v. 3, n. 17, p. 1-7, 2018.

CHUBAK, J. et al. Breast cancer recurrence in relation to antidepressant use. **Cancer Causes e Control**, v. 27, n. 1, p.125-136, 2016.

COELHO, R. C. F. P. et al. Tratamento quimioterápico adjuvante e neoadjuvante e as implicações na qualidade de vida mulheres com câncer de mama. **Revista de Enfermagem UFPE online**, v. 11, n. 11, p. 1-9, 2017.

CONDORELLI, R., VAZ-LUIS, I. Managing side effects in adjuvant endocrine therapy for breast cancer. **Expert Review of Anticancer Therapy**, v. 18, n. 11, p. 1101-1112, 2018.

DAVIES, C. et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. **The Lancet**, v. 381, n. 9869, p. 805-816, 2013.

GOETZ, M. P. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and Tamoxifen Therapy. **Clinical Pharmacology e Therapeutics**, v. 103, n. 5, p. 770-777, 2018

HELLAND, T. et al. Drug monitoring of tamoxifen metabolites predicts vaginal dryness and verifies a low discontinuation rate from the norwegian prescription database. **Springer**, v. 177, n 1, p. 185- 195, 2019.

HENDERSON, S. L.; TEFT, W. A.; KIM, R. B. Profound reduction in Tamoxifen active metabolite endoxifen in a breast cancer patient treated with Rifampin prior to initiation of an anti-TNF α biologic for ulcerative colitis: a case report. **BMC Câncer**, v. 16, n. 304, p. 1-6, 2016.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA/MS). **Câncer de mama**. Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama> . Acesso em: 15 out. 2019.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA/MS). **Câncer de mama**. Rio de Janeiro, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama> . Acesso em: 15 abr. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA/MS). **Estatísticas de câncer**. Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer> . Acesso em: 29 set. 2019.

JULIATO, P. T. **Comparação entre lubrificantes e hidratantes vaginais no tratamento dos sintomas vaginais em mulheres com câncer de mama em uso de Tamoxifeno**. 2015, 75 f. (Dissertação para mestrado em Ciências, na área de Fármacos, Medicamentos e Insumos para Saúde). Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP.

LEITE, F. M. C. et al. Mulheres com diagnóstico de câncer de mama em tratamento com Tamoxifeno: perfil sociodemográfico e clínico. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 1, n. 57, p. 15-21, 2011.

LIPPMAN, M. E. Câncer de mama. In: LONGO, Dan L. **Hematologia e Oncologia de Harrison**. 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2015. p. 380- 389.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. **Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas Carcinoma de Mama**. 2018. Disponível em: <http://>

<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/julho/16/Portaria-Conjunta-n-19--PCDT-Carcinoma-de-Mama.pdf>. Acesso em: 17 abr. 2021.

MOY, B.; LEE, R. J.; SMITH, M. Produtos naturais na quimioterapia do câncer. In: BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012. p. 1755-1769.

NARDI, R. P. **Análise da frequência e determinação imuno-histoquímica dos carcinomas mamários receptor de estrogênio negativo e receptor de progesterona positivo**. 2017, 71 f. Tese (Mestrado em Ciências da Saúde: ginecologia e obstetrícia). Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.

NAUFEL, D. Z. et al. Endometriose retroperitoneal atípica e uso de tamoxifeno. **Radiologia Brasileira**, v. 47, n. 5, p. 323–325, 2014.

PASSOS, M. P. et al. Interação entre inibidores da recaptação de Serotonina e Tamoxifeno: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 7, n. 1, p. 40-44, 2016.

PRAT, A. et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. **Elsevier**, v. 24, n. 2, p. 26 -35, 2015.

RABINOWICHE, L.; SHIBOLET, O. Drug induced steatohepatitis: an uncommon culprit of a common disease. **BioMed Research International**, v. 15, p. 1-14, 2015.

REINBOLT, R. E. et al. Endocrine therapy in breast cancer: The neoadjuvant, adjuvant, and metastatic approach. **Seminars in Oncology Nursing**, v. 31, n. 2, p. 146–155, 2015.

REINERT, T. et al. Multidisciplinary approach to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer: a comprehensive review. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 38, n. 12, p. 8, 2016.

ROCHA, L. F. S. **Fatores associados com não adesão ao tratamento com Tamoxifeno em paciente com câncer de mama**: um Estudo de Intervenção da Atividade Farmacêutica. 2017, 182 f. (Dissertação para mestrado, Área de Concentração em Promoção da Saúde, Linha de Pesquisa em Vigilância em Saúde). Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, RS.

SILVA, A. P. L. da. et al. Interações medicamentosas no tratamento com Tamoxifeno em pacientes com câncer de mama. **Anais do EVINCI - UniBrasil**, v. 3, n. 1, p. 242–242, 2018.

SILVA, F. C. **Efeitos da Quercetina sobre a hiperglicemia induzida pelo Tamoxifeno em ratas ovariectomizadas**. 2015, 134 p. (Dissertação para Mestrado em Stricto Sensu em Ciências Farmacêuticas). Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Cascavél, PR.

SOARES, L. F. L. **Terapêutica prolongada com Tamoxifeno: risco de cancro uterino e protocolo de vigilância**. 2019, 21 f. (Artigo de revisão bibliográfica para Mestrado Integrado em Medicina). Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

SOUZA, J. C. S. O. et al. Dados mundo real sobre câncer de mama não metastático em mulheres jovens: experiência em uma única instituição. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 1, n. 64, p. 45-53, 2018.

UNION INTERNATIONAL CANCER CONTROL. UICC. Geneva, 2019. Disponível em: <https://www.uicc.org/resources/tnm> . Acesso em: 01 nov. 2019.

VIEIRA, D. S. C. et al. **Câncer de Mama: Consenso da Sociedade Brasileira de Mastologia - Regional Piauí**. 2017. 328 p. Teresina, PI.

WIŚNIEWSKA, I. et al. The pharmacological and hormonal therapy of hot flushes in breast cancer survivors. **Springer**, n. 23, p. 178-182, 2016.