

O uso do Tamoxifeno no tratamento do Câncer de Mama

Leandro Miranda Silva¹, Alexsandra de Andrade Silva Bernardo², Gina Fabiana Lima de Moraes³, Ana Beatriz Evangelista Oliveira Menezes^{4*}, Gustavo Henrique da Silva Fernandes⁵, Luiz da Silva Maia Neto⁶.

¹Graduada em Farmácia, Centro Universitário Brasileiro, Brasil.

²Graduada em Farmácia, Centro Universitário Brasileiro, Brasil.

³Graduado em Farmácia, Centro Universitário Brasileiro, Brasil.

⁴Graduanda em Biomedicina, Centro Universitário Brasileiro, Brasil. (*Autor correspondente: beatrizoliveiramenezes@gmail.com)

⁵Especialista em Direito Processual Civil, Centro Universitário UniFBV.

⁶Doutor em Energia Nuclear, Universidade Federal de Pernambuco, Brasil.

Histórico do Artigo: Submetido em: 00/00/0000 – Revisado em: 00/00/00 – Aceito em: 00/00/00

RESUMO

O tamoxifeno é a primeira terapia antiestrogênica direcionada ao receptor de estrogênio, sendo amplamente utilizada no tratamento adjuvante do câncer de mama e na quimioprevenção em mulheres de alto risco. Sua ação é dupla: atua como antagonista do estrogênio nos tecidos mamários, inibindo o crescimento de células cancerígenas, e como agonista no endométrio, o que pode aumentar o risco de câncer endometrial. É uma das drogas antineoplásicas mais prescritas no mundo, especialmente em mulheres na pré e pós-menopausa. O objetivo deste trabalho é avaliar os efeitos do tamoxifeno no tratamento do câncer de mama e suas possíveis consequências. Para isso, foi realizada uma revisão bibliográfica baseada em artigos científicos publicados entre 2011 e 2021, disponíveis em bases como SciELO, PubMed, BVS e Google Acadêmico. Além de seu papel essencial na redução da recorrência do câncer de mama, os estudos destacam os riscos associados ao uso prolongado, como tromboembolismo venoso e câncer endometrial, sendo recomendado monitoramento constante, especialmente em pacientes na pós-menopausa. O acompanhamento do medicamento é crucial para a identificação e manejo de reações adversárias, garantindo a segurança e a eficácia do tratamento. Dessa forma, é necessário que os pacientes recebam orientação adequada sobre os benefícios e riscos do tamoxifeno, promovendo uma abordagem terapêutica mais segura e eficaz.

Palavras-Chaves: Tamoxifeno. Câncer de mama. Hormonioterapia.

The use of Tamoxifen in Breast Cancer Treatment.

ABSTRACT

Tamoxifen is the first anti-estrogen therapy targeting the estrogen receptor, widely used in the adjuvant treatment of breast cancer and chemoprevention in high-risk women. Its action is dual: it functions as an estrogen antagonist in breast tissues, inhibiting the growth of cancer cells, and as an estrogen agonist in the endometrium, which may increase the risk of endometrial cancer. It is one of the most commonly prescribed antineoplastic drugs worldwide, particularly in pre- and post-menopausal women. The objective of this study is to evaluate the effects of tamoxifen in breast cancer treatment and its potential consequences. To this end, a bibliographic review was conducted based on scientific articles published between 2011 and 2021, available in databases such as SciELO, PubMed, BVS, and Google Scholar. In addition to its essential role in reducing breast cancer recurrence, studies highlight the risks associated with long-term use, such as venous thromboembolism and endometrial cancer, with constant monitoring recommended, especially in postmenopausal patients. Drug monitoring is crucial for identifying and managing adverse reactions, ensuring the safety and efficacy of the treatment. Therefore, it is essential that patients receive proper guidance on the benefits and risks of tamoxifen, promoting a safer and more effective therapeutic approach.

Keywords: Tamoxifen. Breast Cancer. Hormone therapy.



1. Introdução

O câncer de mama é o tipo mais comum de câncer no mundo, mais comumente diagnosticado em mulheres. Com a ocorrência dessa patologia, o conhecimento sobre suas variadas formas ficou mais amplo, assim trazendo o desenvolvimento de diferentes tratamentos que podem contribuir para uma melhor qualidade de vida dos pacientes¹⁴. O tratamento do câncer de mama abrange quimioterapia, imunoterapia, radioterapia, cirurgia, hormonioterapia e outros métodos¹⁸. A hormonioterapia consiste no uso de agentes hormonais orais, o que facilita a adesão ao tratamento e o bem-estar do paciente.

No câncer de mama os principais medicamentos utilizados com comprovação de eficácia são os inibidores de aromatase, o anastrozol e os moduladores seletivos de receptor de estrogênio, o tamoxifeno¹⁰. Segundo Mota (2016)¹⁷, os moduladores seletivos de receptores de estrogênio (SERMs) são utilizados há mais de cinco décadas, sendo uma das terapias mais eficazes contra carcinomas invasivos em mulheres, especialmente quando o diagnóstico é precoce, evitando a necessidade de procedimentos invasivos, como a mastectomia. Estrogênios atuam principalmente em dois receptores intracelulares específicos, o receptor alfa e o receptor beta, que são reguladores de transcrição hormônio-dependentes⁶.

O fármaco mais eficaz da classe dos SERMs é o Citrato de Tamoxifeno, reconhecido pela FDA por sua ação preventiva contra o câncer. Ele é um composto antiestrogênico que bloqueia o sítio de ligação do estrogênio em diversos tecidos, inibindo a síntese de RNA e proteínas, o que evita a proliferação e metástase de células tumorais.

O tamoxifeno tem alta afinidade pelos receptores de estrogênio alfa nas mamas, agindo de forma antagonica para impedir a proliferação de células neoplásicas, mas em tratamentos prolongados pré-menopausa, pode estimular o tecido endometrial, aumentando o risco de câncer de endométrio. Esses receptores hormonais são fundamentais na terapia adjuvante de câncer invasivo, e o tamoxifeno, ao inibir a transcrição de genes regulados pelo estrogênio, reduz o crescimento de células cancerosas²². Embora eficaz, o tamoxifeno também apresenta efeitos colaterais, como náuseas, alterações menstruais e risco de tromboembolismo³.

Assim, este trabalho visa avaliar os efeitos do tamoxifeno no tratamento do câncer de mama e o papel do farmacêutico no acompanhamento da medicação.

2. Material e Métodos

O método utilizado para esse estudo trata-se de uma pesquisa qualitativa, realizada através de pesquisa bibliográfica.

O estudo foi realizado com base em artigos científicos de maior relevância sobre o tema, disponíveis em sites e revistas como: Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), CFF, Google acadêmico, entre os anos de 2011 a 2021.

As buscas foram realizadas através dos termos: “tamoxifeno”, “câncer de mama”, “receptores de estrogênio”, “carcinogênese” e suas combinações. As referências bibliográficas dos artigos encontrados foram revisadas para localizar outros estudos não contemplados na busca. Sem restrições de idiomas. O estudo foi conduzido no primeiro semestre de 2022.

O Trabalho foi fundamentado por meio de 19 artigos diferentes que foram lidos e analisados de forma a entregar concepções sobre o tema.

3. Resultados e Discussão

No Quadro 1 é apresentado os resultados da pesquisa de modo a observar quais pesquisas foram escolhidas mediante os procedimentos metodológicos.

Quadro 1 – Artigos escolhidos para os resultados e discussões.

Título	Citação	Ano de publicação	Objetivos	Resultados encontrados
Análise da adesão à terapia antineoplásica oral de pacientes atendidos na farmácia de quimioterapia de um hospital público de Mato Grosso do Sul.	ROESE et al.	2018	Analisar a adesão de pacientes ao Tamoxifeno e sugerir ferramentas para melhorar essa adesão.	A adesão foi de 69,5% (66 pacientes), com 30,5% não retirando o medicamento. Acesso ao medicamento não foi um problema e 32,1% relataram esquecimento.
Hormonioterapia no tratamento de câncer de mama em pacientes do sexo feminino: uma revisão integrativa.	DE PAULA et al.	2021	Revisar estudos sobre hormonioterapia em câncer de mama, focando nos efeitos dos medicamentos.	Reações oculares são raras. Tamoxifeno pode aumentar o risco de tumores uterinos e lesões endometriais, mas a maioria não evolui para câncer.
Principais efeitos colaterais e alterações endometriais relacionadas ao uso do tamoxifeno em tratamento de câncer de mama.	BONMANN; LISSARASSA	2016	Revisar efeitos colaterais e alterações endometriais associadas ao Tamoxifeno.	53,2% das pacientes apresentaram doenças endometriais. 36,6% tiveram alterações endometriais, com atrofia cística e pólipos como as mais comuns.
Avaliação endometrial em pacientes usuárias de tamoxifeno.	BARRA et al.	2013	Avaliar a avaliação endometrial de usuárias de Tamoxifeno.	Aumento de proliferação endometrial e carcinoma em usuárias, com risco absoluto considerado baixo.
Excesso de Peso em Mulheres com Diagnóstico de Câncer de Mama em Hormonioterapia com Tamoxifeno.	LAGARES et al.	2013	Descrever a prevalência de excesso de peso em mulheres submetidas e a prevalência de excesso de peso em mulheres em hormonioterapia com Tamoxifeno.	Avaliou 24 mulheres, constatando aumento de IMC durante o tratamento, especialmente em pacientes com maior IMC anterior ao diagnóstico.

Os estrógenos são hormônios sexuais essenciais para o sistema reprodutor feminino e têm múltiplas funções no corpo. Eles são responsáveis por regular características sexuais secundárias, o ciclo menstrual, a síntese de lipoproteínas, a resposta à insulina, e até mesmo o trofismo urogenital. Além disso, têm um impacto significativo na capacidade cognitiva e na manutenção da massa óssea. Isso demonstra o papel vital desses hormônios para a saúde geral das mulheres ao longo da vida¹⁹.

Durante a fase reprodutiva, o estrogênio é liberado na corrente sanguínea e transportado para órgãos distantes de sua produção, como os ovários e o útero, onde exerce diversas funções. Contudo, após a menopausa, o estrogênio age predominantemente no próprio tecido onde é produzido, por meio de mecanismos autócrinos ou parácrinos. A translocação de seus receptores (RE- α e RE- β) para o núcleo celular é um passo essencial na regulação gênica, resultando na ativação de elementos responsivos ao estrogênio (ERES) no genoma²¹.

Os RE- α e RE- β estão distribuídos em diferentes tecidos. O RE- α é amplamente expresso no endométrio, estroma ovariano, células da mama, fígado, ossos, tecido adiposo, e rins. Seu gene está localizado no cromossomo 6p25.1. Já o RE- β predomina em outros tecidos, como cérebro, testículos, células endoteliais vasculares, mucosa intestinal e medula óssea. O gene do RE- β está no cromossomo 14p22-24²¹.

A detecção desses receptores é frequentemente realizada por imunohistoquímica em casos de câncer de mama. Esse método identifica os receptores hormonais nas células tumorais, sendo fundamental para determinar a resposta ao tratamento. Fatores como a escolha do anticorpo, o sistema de detecção e a temperatura de incubação podem influenciar os resultados da análise. A presença ou ausência desses receptores influencia diretamente o prognóstico e o tratamento das pacientes associadas¹⁹.

Estudos também mostram que o estrogênio pode aumentar ou inibir a transcrição de genes envolvidos na proliferação celular, invasão e angiogênese. Dessa forma, ele exerce um papel crucial na modulação do crescimento celular, o que pode tanto proteger quanto promover o desenvolvimento de tumores em alguns casos²⁴.

O mecanismo de ação do estrogênio envolve diferentes interações com seus receptores, que podem ter comportamentos distintos. Farmacologicamente, os receptores de estrogênio atuam como agonistas quando sua ativação induz a cascata de sinalização esperada. Em alguns casos, o efeito é parcial, levando à designação de agonista parcial. Quando um antagonista ocupa o receptor, ele inibe a ligação de um agonista, bloqueando a resposta natural do receptor²⁰.

O tamoxifeno, é um exemplo clássico de modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM), e pode agir tanto como agonista quanto antagonista, dependendo do tecido em que está atuando. No tratamento de câncer de mama em mulheres com tumores ER-positivos, ele age bloqueando o receptor de estrogênio e impedindo a proliferação celular. No entanto, em outros tecidos, como o endométrio, o tamoxifeno pode exercer efeitos agonistas, estimulando a proliferação celular. Isso mostra a complexidade do comportamento desse fármaco em diferentes contextos²⁰.

O tamoxifeno inibe a fase G1/G0 do ciclo celular, que é o período em que a célula se prepara para iniciar a replicação de seu DNA. Ao bloquear essa fase, ele impede que as células cancerígenas continuem a se dividir, induzindo a apoptose (morte celular programada). Essa ação citostática do tamoxifeno é particularmente eficaz no controle da proliferação celular, embora não promova diretamente a morte celular, o que pode levar à recorrência dos tumores após a interrupção do tratamento⁸.

Outro mecanismo importante é a via clássica de resposta ao estrogênio, na qual a ligação do tamoxifeno ao receptor gera mudanças conformacionais que bloqueiam a ativação completa dos elementos transcripcionais. Dessa forma, o tamoxifeno interfere diretamente na capacidade da célula cancerígena de continuar se multiplicando. Isso ocorre por meio da formação de dímeros no receptor de estrogênio, que bloqueiam a transcrição de genes responsáveis pela divisão celular⁷.

Apesar de sua eficácia, o uso prolongado de tamoxifeno pode levar a efeitos colaterais significativos, como o aumento do risco de câncer de endométrio, devido ao seu efeito agonista em alguns tecidos. Esse risco deve ser cuidadosamente monitorado em pacientes que utilizam o fármaco por longos períodos⁷.

3.1 Receptores de estrogênio no câncer de mama

Os receptores de estrogênio possuem um papel central na regulação do desenvolvimento mamário, tanto em condições normais quanto patológicas. Estudos mostram que a superexpressão dos receptores de estrogênio (RE) está diretamente relacionada a casos de hiperplasia mamária, com uma alta porcentagem de células RE-positivas em casos de hiperplasia atípica. Isso indica que o estrogênio contribui significativamente para a proliferação de células mamárias¹⁵.

Os dois principais subtipos de receptores de estrogênio, RE- α e RE- β , apresentam diferenças importantes em suas distribuições e funções. O RE- α tem uma afinidade maior pelo estrogênio e está predominantemente presente em células epiteliais da mama, enquanto o RE- β , que é mais abundante, está presente em várias fases do desenvolvimento mamário¹³. Durante a gravidez, a expressão de RE- α diminui, mas aumenta novamente no período de lactação, evidenciando um padrão cíclico na regulação hormonal.

A coexpressão de RE- α e RE- β é um fenômeno comum durante o ciclo reprodutivo, especialmente durante a gravidez e lactação. O RE- β possui cinco isoformas diferentes, que desempenham papéis distintos na regulação transcricional. A isoforma RE- β 1 pode se ligar diretamente ao estrogênio e formar heteromoléculas com RE- α para realizar suas funções, enquanto outras isoformas, como RE- β 2 e RE- β 5, atuam de forma mais dependente de interações com RE- α ¹⁵.

A expressão desses receptores tem implicações diretas no comportamento do câncer de mama. Por exemplo, a presença de RE- α no epitélio mamário está associada à redução de marcadores de proliferação, como Ki-67. Em contraste, a expressão de RE- β está associada a níveis mais altos desse marcador, sugerindo que diferentes subtipos de receptores de estrogênio podem influenciar de maneiras distintas a progressão tumoral².

A importância clínica dos receptores de estrogênio no câncer de mama não se limita à sua expressão. O tratamento com terapias hormonais, como o tamoxifeno, é eficaz em tumores ER-positivos, bloqueando a ação do estrogênio e reduzindo a proliferação celular. Pacientes com tumores ER-negativos, no entanto, tendem a não responder bem a esse tipo de tratamento, destacando a necessidade de diagnósticos precisos para a definição de terapias adequadas²⁰.

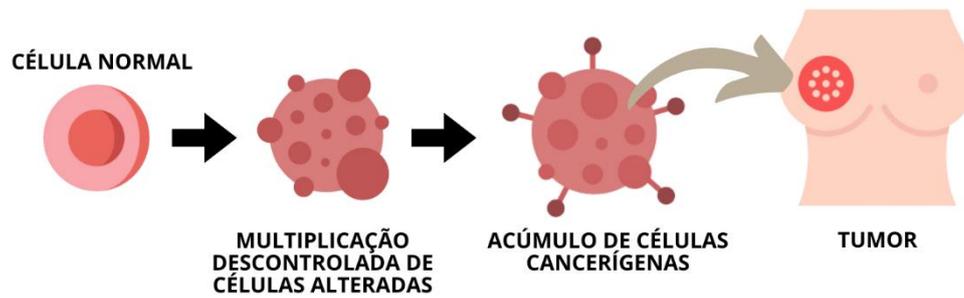
3.2 Carcinogênese e associação aos REs

A carcinogênese ocorre a partir de uma única célula que se forma, dando origem a duas células com a mesma composição genética, retendo assim o DNA da espécie, a menos que ocorra uma mutação. Quando esse processo de divisão celular, por qualquer motivo, sofre alterações, provoca uma reprodução acelerada e descontrolada, causando um desequilíbrio no ciclo celular. Essas células não participam dos processos normais do ciclo celular¹¹.

A carcinogênese mamária divide-se em três etapas através de um processo sequencial onde persiste no corpo humano, sendo eles iniciação, promoção e progressão. A iniciação representa o primeiro passo da carcinogênese e refere-se ao momento em que, sob a influência de fatores carcinogênicos, ocorrem mutações no DNA de uma célula. As células "iniciadoras" permanecem inativas até serem solicitadas pelos promotores. Já a promoção refere-se ao período em que a célula foi iniciada acumulando novas mudanças que adquirem vantagens proliferativas e a capacidade de não responder aos mecanismos de controle do corpo. A promoção só ocorre se a célula tiver sido "iniciada" anteriormente. Por fim, a progressão representa o estágio em que as células malignas exibem o fenótipo característico, desenvolvem mais agressividade, crescem rapidamente e têm a capacidade de invadir e disseminar²⁵.

Figura 1 – Os principais medicamentos da classe dos SERMs divididos em cinco classes terapêuticas.

Figure 1 – The main drugs in the SERM class are divided into five therapeutic classes.



Fonte: Autor. Adaptado de Schumann,2020.
Source: Author. Adapted from Schumann,2020.

Estudos indicam que a exposição prolongada ao estrogênio não apenas estimula a proliferação celular, mas também está associada a um aumento da incidência de mutações genéticas que podem levar à carcinogênese. Isso ocorre porque o estrogênio pode interagir com o DNA celular, resultando na formação de produtos de adição que podem causar lesões. A acumulação dessas lesões pode ser um precursor do desenvolvimento do câncer de mama. Pesquisas sugerem que as células mamárias expostas ao estrogênio podem apresentar padrões de mutação distintos, o que indica a necessidade de monitoramento em mulheres com alta exposição a esses hormônios. Além disso, o estrogênio desempenha um papel na regulação de processos inflamatórios que podem estar envolvidos na carcinogênese, influenciando a expressão de citocinas pró-inflamatórias e outros mediadores inflamatórios, aumentando assim o ambiente propício para o desenvolvimento de células cancerígenas²⁰.

Os receptores de estrogênio também são importantes na regulação da apoptose, o processo de morte celular programada, pois pode resultar na inibição desse processo em células normais e cancerígenas, contribuindo para a sobrevivência celular e a resistência a tratamentos. Em particular, o receptor de estrogênio RE- α tem sido implicado na regulação de genes que promovem a sobrevivência celular, como o Bcl-2. Essa resistência à apoptose é uma característica fundamental das células tumorais e pode dificultar o tratamento eficaz do câncer de mama²⁵.

A compreensão desses mecanismos é de suma importância para o desenvolvimento de terapias mais eficazes, como os inibidores da aromatase, que reduzem a produção de estrogênio no corpo, onde vêm mostrando eficácia em mulheres com câncer de mama ER-positivo, já que atuam bloqueando a conversão de andrógenos em estrogênio, diminuindo, assim, os níveis hormonais que podem contribuir para o crescimento tumoral⁷.

3.3 Moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERM)

Os moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERM) são uma classe de medicamentos que atuam nos receptores de estrogênio com diferentes efeitos, dependendo do tecido em que estão atuando. Esses medicamentos têm se tornado essenciais no tratamento e na prevenção do câncer de mama, particularmente em casos de câncer que é positivo para receptores de estrogênio. O Tamoxifeno, um dos mais conhecidos SERM, é amplamente utilizado devido à sua capacidade de agir como um antagonista no tecido mamário, enquanto pode ter efeitos agonistas em outros tecidos, como o endométrio¹⁰.

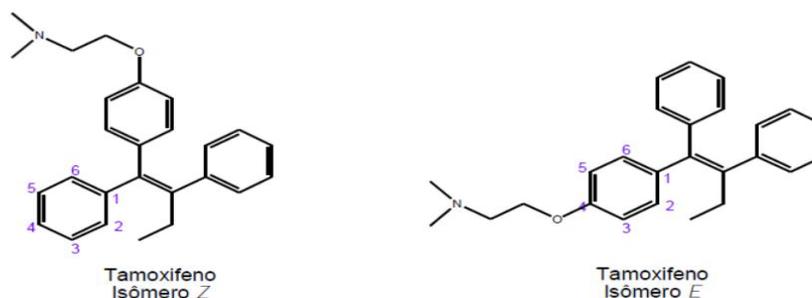
Tabela 1 – Moduladores seletivos de receptores de estrogênio e suas cinco classificações terapêuticas.
Table 1 – Selective estrogen receptor modulators and their five therapeutic classifications.

Trifeniletilenos	Benzotiofenos	Tetrahidronaftilenos	In dols	Benzopiranos
Tamoxifeno	Raloxifeno	Losoxifeno	Bazodoxifeno	EM-800
Droloxifeno	Azorxifeno	Nafoxidene		Levormeloxifeno
Idoxifeno				
Clomifene				
Teremifeno				

Fonte: Autor. Adaptado de Gonçalves, 2018.
Source: Author. Adapted from Gonçalves, 2018.

O Tamoxifeno é um pró-fármaco, o que significa que sua forma ativa é gerada por processos metabólicos no organismo. A eficácia do Tamoxifeno no tratamento do câncer de mama depende da sua conversão em metabólitos ativos, sendo o 4-hidroxitamoxifeno um dos mais relevantes. Esse metabólito é considerado mais potente que o próprio Tamoxifeno e desempenha atividade antiestrogênica do fármaco. Essa complexidade na metabolização do Tamoxifeno destaca a importância de uma abordagem personalizada no tratamento do câncer de mama, considerando que a variabilidade genética entre os pacientes pode afetar a eficácia do tratamento³.

Figura 2 – Estrutura química do tamoxifeno nas conformações trans e cis.
Figure 2 – Chemical structure of tamoxifen in trans and cis conformations.



Fonte: Autor. Adaptado de Brasileiro, 2013.
Source: Author. Adapted from brasileiro, 2013.

Em estudos clínicos, o uso de Tamoxifeno demonstrou reduzir significativamente a incidência de câncer de mama em mulheres de alto risco e melhorar a sobrevivência em pacientes com câncer de mama já diagnosticado. Ele é frequentemente administrado após a cirurgia e a quimioterapia, como parte de uma estratégia de tratamento adjuvante, para reduzir o risco de recorrência do câncer. Entretanto, o uso prolongado de Tamoxifeno está associado a efeitos colaterais, incluindo um aumento no risco de câncer de endométrio e eventos tromboembólicos, o que requer um acompanhamento cuidadoso dos pacientes durante o tratamento¹³.

Além do Tamoxifeno, outros SERMs, como o Raloxifeno e a Toremifeno, também têm sido estudados e utilizados em contextos clínicos variados. O Raloxifeno, por exemplo, é mais frequentemente utilizado na prevenção da osteoporose em mulheres na pós-menopausa, mas também mostrou eficácia na redução do risco

de câncer de mama em mulheres com alto risco. A diversidade dos SERMs disponíveis permite uma abordagem mais flexível e adaptativa no tratamento do câncer de mama, possibilitando que médicos escolham a terapia mais adequada para cada paciente, considerando suas necessidades e características individuais ¹⁰.

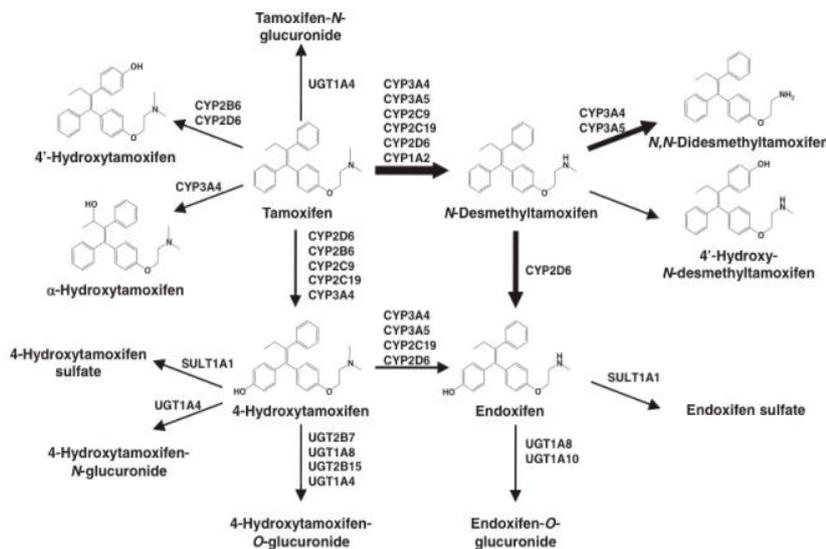
Pesquisas recentes também exploram o potencial de novos SERM e outros moduladores hormonais que possam oferecer opções de tratamento mais eficazes e com menos efeitos colaterais. O entendimento da biologia dos receptores de estrogênio e das diferentes vias de sinalização associadas está proporcionando novas oportunidades para o desenvolvimento de medicamentos que possam agir de maneira mais específica, visando não apenas a inibição do crescimento tumoral, mas também a promoção de um ambiente tumoral menos favorável à progressão do câncer⁵.

Esses avanços na farmacologia dos SERMs e na compreensão da biologia do câncer de mama são essenciais para a melhoria do prognóstico das pacientes. No entanto, ainda existem desafios significativos a serem superados, incluindo a resistência ao tratamento, que pode ocorrer em pacientes após meses ou anos de terapia com Tamoxifeno. Portanto, a pesquisa continua a investigar novos alvos terapêuticos e estratégias para contornar essa resistência, garantindo que as mulheres com câncer de mama tenham acesso a tratamentos eficazes e seguros a longo prazo ¹⁰.

3.4 Farmacocinética do Tamoxifeno

A administração do citrato de tamoxifeno ocorre por via oral, sendo rapidamente absorvido, com concentrações séricas máximas em 4 a 7 horas. A efetivação das concentrações do estado de equilíbrio dinâmico (300mg/ml) são alcançadas com 40g diários a cerca de 4 semanas de tratamento. É importante frisar que o fármaco se liga fortemente à albumina sérica (99%). Seu metabolismo ocorre por hidroxilação, conjugação e desmetilação, dando origem a vários metabólitos, com perfil farmacológico semelhante ao de fármacos ¹⁶.

Figura 3 – Metabolismo do tamoxifeno. (Principais vias metabólicas destacadas nas setas em negrito).
 Figure 3 – Tamoxifen metabolism. (Main metabolic pathways highlighted in bold arrows).



Fonte: Autor. Adaptado de Marianito, 2012.
 Source: Author. Adapted from Marianito, 2012.

O fármaco é excretado principalmente pelas fezes, com uma semivida de eliminação de cerca de 7 dias. Sua forma não metabolizada apresenta uma semivida de aproximadamente 14 dias para o N-desmetil-tamoxifeno, que é o principal metabólito circulante ¹⁶. A metabolização do tamoxifeno ocorre principalmente no fígado por duas vias: a 4-hidroilação, mediada pelas enzimas CYP450 e CYP2D6, que resulta na formação do 4-hidroxitamoxifeno (4-HTAM), e a N-desmetilação, que gera o N-desmetil-tamoxifeno (NDTAM) por meio das enzimas CYP1A2 e CYP3A. Enquanto o 4-HTAM tem uma efetividade relativamente baixa, o endoxifeno (ENDO) é considerado mais relevante, com concentrações plasmáticas 10 vezes superiores ao 4-HTAM. Vale ressaltar que a resposta ao tratamento pode variar entre os pacientes devido ao polimorfismo do CYP2D6.

A dose usual recomendada de tamoxifeno para adultos é de 20 mg, administrada duas vezes ao dia, e a duração do tratamento depende das características posológicas e das condições de saúde do paciente ⁸. Entre os efeitos colaterais mais comuns estão náuseas, vômitos e ondas de calor. Efeitos menos frequentes incluem irregularidades menstruais, sangramentos, prurido vulvar e dermatite. Além disso, o tamoxifeno pode causar retenção de líquidos, o que intensifica a dor do tumor e, em mulheres com metástases ósseas, pode provocar hipercalemia. A maior preocupação com o uso dessa medicação é o risco aumentado de câncer de endométrio, uma vez que a ação agonista do estrogênio favorece a proliferação celular nesse tecido ⁷.

As principais interações medicamentosas do tamoxifeno ocorrem com anticoagulantes cumarínicos, que elevam o risco de coagulação; citotóxicos, que aumentam a probabilidade de tromboembolismo; e inibidores do CYP2C8/9, como os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), que podem aumentar os níveis do tamoxifeno. Inibidores do CYP2D6, como a fluoxetina, reduzem seus efeitos, enquanto indutores do CYP3A, como aminoglutetimida e carbamazepina, diminuem seus níveis. Ademais, fitoterápicos e suplementos, como cimicifuga e erva de São João, devem ser evitados, pois há indícios de que podem comprometer a eficácia do tamoxifeno ⁶.

Os estudos de Roesse et al. (2018)²³ indicam que a falta de adesão ao tratamento não é influenciada pelos efeitos colaterais, mas o acompanhamento farmacêutico é essencial para esclarecer dúvidas e atender às necessidades dos pacientes. Já as pesquisas de De Paula et al. (2021)⁹ mencionam que reações oculares são raras e ocorrem em tratamentos de altas doses e longa duração. A terapia hormonal apresenta riscos que variam conforme a administração, e a prescrição deve considerar as características individuais do paciente e as evidências científicas para um melhor prognóstico.

Bonmann e Lissarassa (2016)² afirmam que o Tamoxifeno pode causar alterações endometriais por agir como agonista e antagonista do estrogênio, ligando-se competitivamente aos receptores estrogênicos, inibindo o crescimento celular no tecido mamário, mas também podendo estimular a proliferação das células endometriais e aumentar o risco de neoplasia. Barra et al. (2013)¹ recomendam que mulheres em pré-menopausa em uso de Tamoxifeno mantenham cuidados ginecológicos de rotina, enquanto as pós-menopausadas devem ser rigorosamente monitoradas para sinais de câncer endometrial.

Por fim, Lagares et al. (2013)¹² ressaltam a importância da equipe multidisciplinar, especialmente do nutricionista, para promover mudanças no estilo de vida e na reeducação alimentar, ajudando a alcançar um peso saudável, visto que a obesidade está relacionada à progressão do câncer de mama. No entanto, o excesso de peso deve ser analisado em conjunto com outros fatores, como ingestão inadequada de cálcio, baixa atividade física e IMC anterior ao tratamento.

4. Conclusão

O tamoxifeno é uma droga usada há muito tempo no tratamento de câncer de mama e mais recentemente, também na quimioprevenção. Apresenta um perfil de tolerabilidade aceitável, apesar dos seus efeitos adversos. Quanto ao risco de carcinoma endometrial, este mostra-se aumentado nas pacientes pós-

menopausadas, por isso, para que façam uso do medicamento deve ser avaliado o risco benéfico para aqueles que já apresentam algumas alterações endometriais importantes, pois podem ser exacerbadas durante o tratamento.

Por fim, o envolvimento do farmacêutico com a equipe multidisciplinar e o paciente é fundamental no manejo dos efeitos colaterais e reações adversas. São os profissionais que podem melhorar a qualidade de vida dos pacientes, intervir e promover a resposta clínica.

5. Agradecimentos

Agradecimento ao Centro Universitário Brasileiro- UNIBRA pelo incentivo ao nosso estudo.

6. Referências

1. BARRA, A. de A. et al. Avaliação endometrial em pacientes usuárias de tamoxifeno. *FEMINA*, janeiro/fevereiro 2013, vol 41, nº 1. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2013/v41n1/a3699.pdf>. Acesso em 04 de maio de 2022.
2. Bonmann, Tainara Jungton; Lissarassa, Yana Picinin Sandri. Principais efeitos colaterais e alterações endometriais relacionadas ao uso do tamoxifeno em tratamento de câncer de mama. *Rev.Sau.Int.*, v.9, n. 18(2016) ISSN 2447-7079. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/229766050.pdf>. Acesso em 01 de maio de 2022.
3. BRASILEIRO, Laiz Aline Silva. Influência da atenção farmacêutica em paciente com uso tamoxifeno em um hospital oncológico, João Pessoa - PB, 2013. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/568/1/LASB11072014.pdf>. Acesso em 01 de março de 2022.
4. BOBIN-DUBIGEON, C et al. New UPLC–MS/MS assay for the determination of tamoxifen and its metabolites in human plasma, application to patients. *Future Science OA*, v.5, n.5, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2144/foa-2018-0113>. Acesso em 01 de abril de 2022.
5. COSTA, M. C. B. et al. Câncer de mama masculino: uma revisão de literatura dos últimos dez anos. *Revista Eletrônica Acervo Saúde / Eletronic Journal Collection Health*, V.11(2), 1-8, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.25248/reas.e220.2019>. Acesso em 07 de abril de 2022.
6. CRUZ, Elsa Castaneda Santa. Estudo de novas moléculas antitumorais em linhagem de células de câncer de próstata e mama hormônio-dependente. São Carlos, 2015. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/75/75133/tde-09112015-161010/publico/ElisaCastanedaSantaCruzrevisada.pdf> Acesso em 04 de março de 2022.
7. CRUZ, Gabriel Coelho. Impacto do polimorfismo CYP2D6*4 em pacientes com câncer de mama em uso do tamoxifeno. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Rio Grande do Norte, 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/43195>. Acesso em 07 de abril de 2022.
8. DALFRÉ, Natalia; JUNIOR, Anastacio Berrettini. O uso do tamoxifeno e desenvolvimento de câncer endometrial: revisão de literatura. *International Journal of Health Management Review*, v.6, n.2, 2020. Acesso em 07 de abril de 2022.

9. DE PAULA, J. C. P. et al. Hormonioterapia no tratamento de câncer de mama em pacientes do sexo feminino: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, v. 10, n.3, e26810313235, 2021(CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i3.13235>. Acesso em 02 de maio de 2022.
10. GUIMARÃES, Hugo de Sousa; PINTO, Rafaela Rocha. Hormônioterapia no tratamento do câncer de mama: uma revisão literária. *Brazilian Journal of Development*, Curitiba, v.7, n.11, p.106641-106648, 2021. Disponível em: <https://brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/39895/pdf>. Acesso em 01 de abril de 2022.
11. JUNQUEIRA, Luiz Carlos; CARNEIRO, José. *Biologia celular e molecular*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.
12. LAGARES, E. B. et al. Excesso de Peso em Mulheres com Diagnóstico de Câncer de Mama em Hormonioterapia com Tamoxifeno. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2013; 59(2): 201-210. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/525/320>. Acesso em 03 de maio de 2022.
13. LICHTENFELS, Martina. *Estudo sobre o tamoxifeno: papel dos receptores de estrogênio na resposta terapêutica e efeitos cognitivos do tratamento*, Porto Alegre, 2016. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/150703/001008719.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em 01 de abril de 2022.
14. MACHADO, M. X. et al. Significados do câncer de mama para mulheres no contexto do tratamento quimioterápico. *Physis: Revista de Saúde Coletiva* 27, 433-451, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/physis/a/sDSBbmp7YKkmMftcrx98Kt/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em 07 de abril de 2022.
15. MADEIRA, Marcelo. *Receptor de estrogênio beta como marcador preditivo de resposta no tratamento neoadjuvante do carcinoma de mama com anastrozol e tamoxifeno*, São Paulo, 2014. Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/46388>. Acesso em 01 de abril de 2022.
16. MARIANITO, Sofia Isabel Granadeiro. *O papel da farmacogenômica na terapêutica com tamoxifeno*, Portugal, 2012. Disponível em: <https://sapientia.ualg.pt/handle/10400.1/3139>. Acesso em 02 de abril de 2022.
17. MOTA, Kyvia Bezerra. *Análise energética in silico das interações: Er-Tamoxifeno, Er-Raloxifeno e Integrina e Cilengitide*. Natal, Rio Grande do Norte, 2016. Disponível em: <https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/22233>. Acesso em 03 de abril de 2022.
18. KALIKS, Rafael Aliosha, et al. "Diferenças no tratamento sistêmico do câncer no Brasil: meu SUS é diferente do teu SUS. *Braz J Oncol* 13.44, 1-12, 2017. Disponível em: <https://brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/39895/pdf>. Acesso em 03 de abril de 2022.
19. PACHNICK, J. P. A. et al. Avaliação imunoistoquímica dos receptores de estrogênio e progesterona no câncer de mama, pré e pós-quimioterapia neoadjuvante. *Rev. Col. Bras. Cir*, 39(2): 086-092, 2012.

- Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5140/tde-03052017-150656/publico/PedroAugustoPontin.pdf>. Acesso em 01 de abril de 2022.
20. PASSOS, M. P. et al. Interação entre inibidores da recaptção de serotonina e tamoxifeno: uma revisão de literatura. *Rer. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde*, São Paulo, v.7, n.1, 40-44, jan./mar.2016. Disponível em: <https://rbfhss.org.br/sbrafh/article/view/246>. Acesso em 07 de abril de 2022.
21. PONTIN, Pedro Augusto. Análise de polimorfismos nos receptores de estrogênio alfa e beta em mulheres pós-menopáusicas com tendinopatia do tendão do músculo tibial posterior, São Paulo, 2016. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5140/tde-03052017-150656/publico/PedroAugustoPontin.pdf>. Acesso em 01 de abril de 2022.
22. RAIMUNDO, Luis Gustavo. Homocisteína e cisteína sérica como marcadores epigenéticos do prognóstico e preditivos de resposta em tumores de mama, São Paulo, 2013. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5155/tde-06052014-125923/publico/LuisGustavoRaimundo.pdf>. Acesso em 01 de abril de 2022.
23. ROOSE, F. M. et al. Análise da adesão à terapia antineoplásica oral de pacientes atendidos na farmácia de quimioterapia de um hospital público de Mato Grosso do Sul. *Revista ENIAC Pesquisa*, Guarulhos (SP), V.7, n.1, jan.-jun. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.22567/rep.v7i1.499>. Acesso em 02 de maio de 2022.
24. SECCO, José Mauro. Densidade mamográfica e polimorfismos do gene do receptor de estrogênio MspIe do receptor de progesterona PROGINS em índias do estado do Amapá, São Paulo, 2016. Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/47228>. Acesso em 03 de abril de 2022.
25. SCHUMANN, Ana Luiza Peixoto. Aspectos epigenéticos do câncer de mama: revisão bibliográfica dos mecanismos envolvidos na carcinogênese mamária e biomarcadores para a sua detecção precoce, Brasília, 2020. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/prefix/14724>. Acesso em 02 de abril de 2022.