

O USO DO TAMOXIFENO PARA TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA EM MULHERES

Lorena Santos Oliveira¹
João dos Santos Gonçalves²
Leonardo Guimarães de Andrade³

RESUMO: O câncer de mama é uma doença que acomete em sua maioria mulheres. Em 2022, foram estimados aproximadamente 2,3 milhões de novos casos no mundo. No Brasil em 2022 foram estimados 66.280 casos novos. Existem diversos tipos de tratamentos que podem ser utilizados, dentre eles o uso do Tamoxifeno que é um modulador seletivo de receptor de estrogênio, é o mais utilizado e atua de forma antagônica e impede total ou parcialmente a proliferação das células neoplásicas. O objetivo deste estudo é entender o funcionamento desse medicamento, descrever seus efeitos adversos e o papel do farmacêutico no tratamento. Trata-se de um estudo elaborado com base na busca de dados eletrônicos que foram selecionados através da análise de títulos, resumos e palavras chaves, incluindo a delimitação por critérios de inclusão e exclusão. Concluiu-se que o a hormonioterapia com o Tamoxifeno é eficaz, mas as reações adversas podem dificultar a adesão do paciente ao tratamento. Sendo assim, a presença do farmacêutico é de grande importância, visando atingir com sucesso os objetivos terapêuticos desejados.

466

Palavras-chave: Câncer de mama. Tamoxifeno. Hormonioterapia. Adesão ao tratamento.

ABSTRACT: Breast cancer is a disease that mostly affects women. In 2022, approximately 2.3 million new cases were estimated worldwide. In Brazil in 2022, an estimated 66,280 new cases were estimated. There are several types of treatments that can be used, among them the use of Tamoxifen, which is a selective estrogen receptor modulator, is the most used and acts antagonistically and totally or partially prevents the proliferation of neoplastic cells. The objective of this study is to understand how this medication works, describe its adverse effects and the role of the pharmacist in the treatment. This is a study based on the search for electronic data that was selected through the analysis of titles, abstracts and key words, including delimitation by inclusion and exclusion criteria. It was concluded that hormone therapy with tamoxifen is effective, but adverse reactions can make it difficult for the patient to adhere to treatment. Therefore, the presence of the pharmacist is of great importance, aiming to successfully achieve the desired therapeutic objectives.

Keywords: Breast cancer. Tamoxifen. Hormone therapy. Adherence to treatment.

¹ Graduação em Farmácia - Universidade Iguazu.

² Doutorado em ciências -Universidade - Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ.

³ Mestrado profissional em Mestrado Profissional em Ciências do Meio Ambiente - Universidade Veiga de Almeida.

INTRODUÇÃO

Dentre os tipos de câncer, o de mama é o que mais acomete as mulheres no mundo. E no Brasil é o segundo mais incidente, abaixo do câncer de pele não melanoma. Sua incidência é menor em mulheres jovens, a maior parte dos casos tem ocorrência em mulheres a partir dos 50 anos (INCA, 2019). Os homens também podem desenvolver, porém a incidência é estimada em 1% quando avaliada todos os casos da doença (INCA, 2019).

O câncer de mama é a causa de morte predominante na população feminina em toda região do Brasil, exceto pelo Norte em que o câncer de colo de útero está em primeiro lugar (INCA, 2022). Os fatores que podem aumentar o risco de desenvolver câncer de mama incluem histórico familiar de câncer de mama, idade avançada, histórico de radiação na região do peito, exposição a certos hormônios, obesidade, consumo excessivo de álcool e falta de atividade física.

O diagnóstico precoce é de importância fundamental para o tratamento e prognóstico da doença, a taxa de sobrevivência de acordo com o estágio em que se encontra no momento do diagnóstico é cerca de 80% para os estágios iniciais, de 30% a 50% para intermediários e 5% para estágios mais avançados (DOURADO *et al.*, 2022).

O tratamento pode variar de acordo com o estadiamento do câncer de mama, dentre os tipos de tratamento que são utilizados a hormonioterapia é uma delas. A utilização da terapia hormonal antineoplásica oral tem as suas vantagens pela facilidade de fazer o tratamento de casa ou no trabalho, o paciente consegue manter a sua rotina. No entanto, o paciente fica responsável para realizar o tratamento de forma correta. Nesse contexto pode-se notar a necessidade de haver um acompanhamento do farmacêutico (RANGEL *et al.*, 2020).

O Tamoxifeno é o medicamento mais utilizado na hormonioterapia oral, é classificado como um modulador seletivo de receptor de estrogênio, atuando como inibidor do crescimento das células cancerígenas. Em casos de neoplasia mamária com receptor de estrogênio positivo a utilização do Tamoxifeno contribuiu para a redução significativa de recidiva da doença, aumentando assim a sobrevivência em 10 anos (BLAU FARMACÊUTICA S.A., 2016; VASCONCELOS *et al.*, 2021).

Porém, o Tamoxifeno possui efeitos adversos, como desenvolvimento de câncer de endométrio e trombose devido ao seu efeito agonista. Dentre outras reações que são comuns

irregularidade menstrual, ondas de calor (fogachos), câimbras, alteração de secreção vaginal, queda de pequena quantidade de cabelo ou dores musculares (SILVA, 2021).

O papel do farmacêutico é fundamental na equipe multidisciplinar do tratamento oncológico, sendo ele o acompanhamento farmacoterapêutico e a administração de antineoplásicos. Além disso o profissional participa de elaborações de manuais de normas e procedimentos farmacêuticos a fim de monitorar os possíveis efeitos adversos que o medicamento causa (VASCONCELOS *et al.*, 2022).

OBJETIVO GERAL:

Estudar o uso do Tamoxifeno em pacientes mulheres com câncer de mama e conhecer os seus efeitos adversos e apontas o papel que o farmacêutico pode desempenhar no tratamento.

OBJETIVO ESPECÍFICO:

- Avaliar o uso do Tamoxifeno no tratamento de câncer de mama em mulheres;
- Entender o mecanismo de ação do medicamento;
- Descrever os efeitos adversos causados pelo Tamoxifeno;
- Analisar a adesão do paciente ao tratamento;
- Identificar o papel do farmacêutico no tratamento.

METODOLOGIA

Este estudo foi feito através de uma revisão da literatura com o método descritivo e exploratório, utilizando banco de dados digitais como: Google acadêmico, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medline. Os artigos foram selecionados para análise de títulos, resumos e palavras chaves, incluindo a delimitação por critérios de inclusão e exclusão. As palavras chaves utilizadas foram Câncer de mama, Tamoxifeno, Hormonioterapia, Adesão ao tratamento. Os critérios de inclusão utilizados foram aqueles estudos que tratavam diretamente do tema abordado, texto completo disponível, teses acadêmicas e foi limitada a língua portuguesa e inglês. Estudo realizado no ano de 2024.

JUSTIFICATIVA

O câncer de mama tem uma alta taxa de mortalidade e a continuidade da terapia feita da forma correta é crucial. Tamoxifeno é muito utilizado no tratamento da neoplasia

mamária, e é fundamental o conhecimento aprofundado do seu mecanismo de ação e possíveis efeitos adversos que podem impactar na qualidade de vida do paciente e sua adesão ao tratamento.

DESENVOLVIMENTO

Câncer de mama

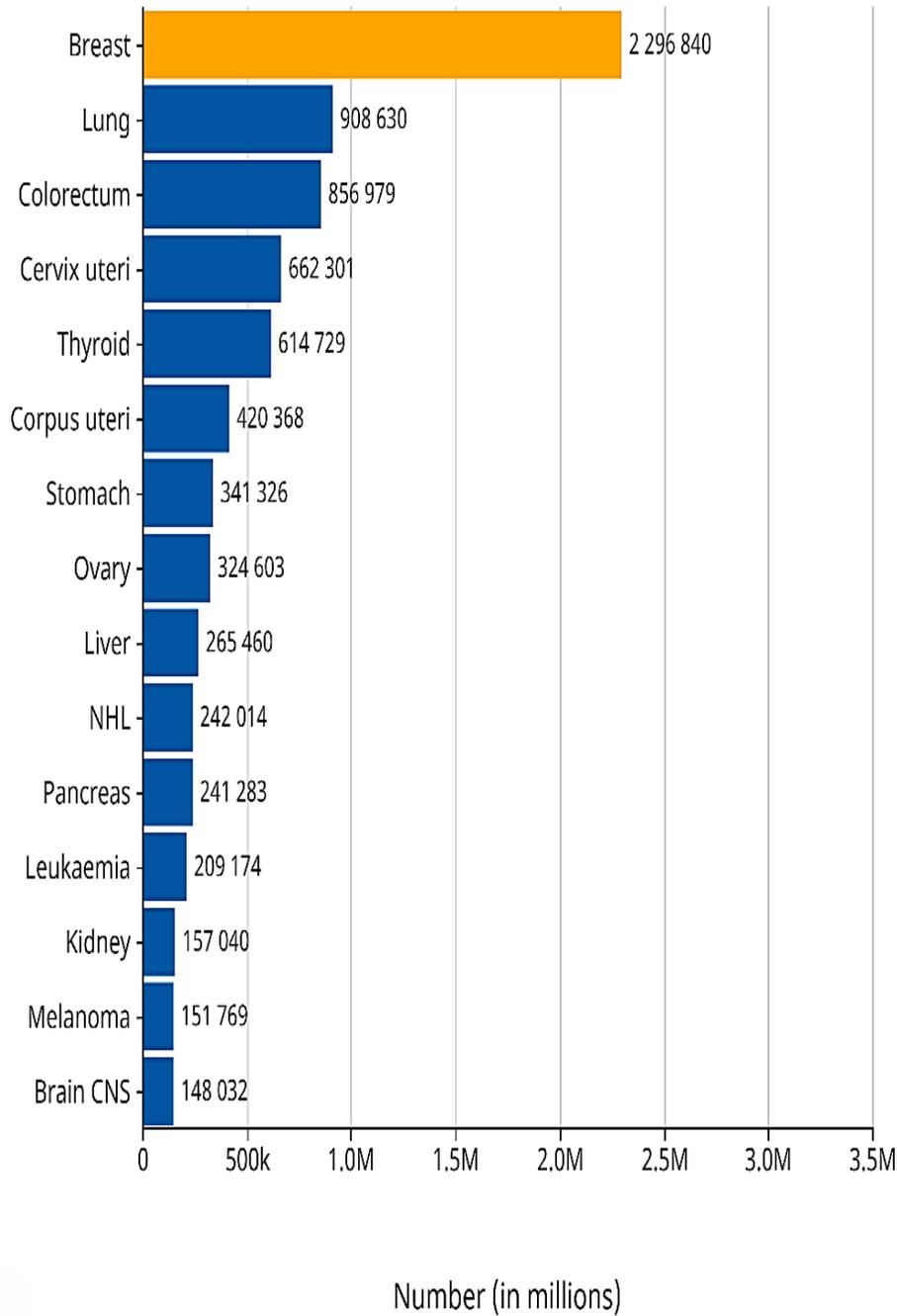
É uma doença caracterizada pelo crescimento de células anormais no tecido mamário, evoluindo para tumores que podem acometer outros órgãos. Existem diversos tipos de neoplasia mamária, algumas mais agressivas que outras. Em sua maioria há uma boa resposta ao tratamento, principalmente quando diagnosticado no início da doença (VILELA *et al.*, 2023).

O câncer de mama é um problema de saúde pública de grande magnitude, sua incidência é maior em mulheres, na Figura 1 podemos observar também que é o tipo de câncer que mais acomete esse grupo mundialmente. Em 2022 foram estimados aproximadamente 2,3 milhões de novos casos no mundo. E dados mostram que é a causa mais frequente de morte por câncer, estimativa de 666.103 óbitos (IARC, 2022). No Brasil em 2022 foram estimados 66.280 casos novos, o que representa uma taxa ajustada de incidência de 43,74 casos por 100.000 mulheres (Figura 2) (INCA, 2019a).

Fatores de risco podem ser caracterizados por modificáveis e não modificáveis. Os fatores modificáveis são aqueles em que consiste nos hábitos do paciente, pode-se citar alimentação, uso de álcool, tabaco, sedentarismo, obesidade, uso de medicamento contraceptivo, estes podem ser mudados através do seu estilo de vida. Os não modificados seriam a hereditariedade, idade, sexo e etnia, que não estão ligados a nenhum comportamento ou hábito que poderia ser modificado (VASCONCELOS *et al.*, 2022).

O Diagnóstico na neoplasia mamária pode ser realizado através de exames físicos, complementares e cortes histológicos. Exames de imagem como mamografia, ressonância magnética e ultrassonografia possuem alta relevância no diagnóstico, sendo a mamografia comprovadamente eficaz em reduzir a mortalidade (VILELA *et al.*, 2023).

Figura 1: Tipos de câncer mais incidentes em mulheres, mundial.



Fonte: International Agency for Research on Cancer (IARC)

Figura 2 :Taxas brutas de incidência por neoplasia maligna da mama, por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2022, segundo Brasil, regiões e Unidades da Federação

Região / Unidade da Federação	Nº de casos	Taxa bruta
Região Norte	1.970	21,34
Acre	100	23,55
Amapá	70	15,84
Amazonas	450	21,4
Pará	780	18,24
Rondônia	220	24,07
Roraima	60	20,73
Tocantins	290	36,64
Região Nordeste	13.190	44,29
Alagoas	620	35,2
Bahia	3.460	43,84
Ceará	2.510	53,35
Maranhão	840	23,3
Paraíba	1.120	52,93
Pernambuco	2.390	47,86
Piauí	590	35,6
Rio Grande do Norte	1.130	61,85
Sergipe	530	43,54
Região Centro-Oeste	3.760	45,24
Distrito Federal	730	42,63
Goiás	1.620	46,09
Mato Grosso	560	33,04
Mato Grosso do Sul	850	61,05
Região Sudeste	36.470	81,06
Espírito Santo	790	37,89
Minas Gerais	8.250	76,46
Rio de Janeiro	9.150	104,69
São Paulo	18.280	78,19
Região Sul	10.890	71,16
Paraná	3.470	59,26
Rio Grande do Sul	4.050	69,5
Santa Catarina	3.370	93,05
Brasil	66.280	61,61

Fonte: INCA, 2019a.

Tratamento

O tratamento varia de acordo com o tipo de câncer de mama e o estágio da doença. Dentre os tipos de tratamento existem os locais como cirurgia e radioterapia, e os sistêmicos como quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica. Em casos que é detectado positividade dos receptores de estrogênio e progesterona em células cancerígenas a hormonioterapia é a principal escolha para o tratamento. Pode ser utilizada em conjunto a

outros tratamentos. A quimioterapia associada a hormonioterapia tem se mostrado o tratamento mais eficaz contra tumores, por exemplo (RANGEL *et al.*, 2020).

O Tamoxifeno é um tratamento via oral que é indicado para mulheres com cirurgia conservadora da mama e receptor hormonal positivo. O Tamoxifeno é muito utilizado e tem contribuição para a redução das taxas de mortalidade por câncer de mama nos últimos anos. O seu uso pode ser iniciado após a cirurgia, que é classificada como a terapia adjuvante, ou antes da cirurgia, terapia neoadjuvante (SILVA, 2021).

O protocolo de tratamento do Tamoxifeno corresponde a administração via oral equivalente a 20 mg por 5 anos, a hormonioterapia com duração de 5 anos demonstrou maior eficácia, mas menos de 15% pacientes optam por este tratamento devido aos efeitos colaterais. Estudos recentes indicam que 5mg ao dia por 3 anos é suficiente para reduzir pela metade o índice de câncer de mama (VASCONCELOS *et al.*, 2021).

O Tamoxifeno é um pró fármaco que precisa ser metabolizado pelo citocromo P450 CYP2D2 para que ocorra a sua biotransformação no fármaco Endoxifeno, que é a sua forma ativa e que cumprirá seu efeito metabólico. Sua absorção ocorre no trato gastrointestinal e é metabolizado no fígado. Sua biodisponibilidade via oral é de 99%, e a concentração plasmática atinge sua máxima após quatro a sete horas da administração. Sua meia vida é em torno de cinco a sete dias, e o Endoxifeno cerca de 14 dias. A eliminação do fármaco acontece em duas etapas, a primeira tem duração de sete a quatorze horas e a segunda de quatro a onze dias. Durante a excreção o Tamoxifeno é liberado no intestino, e em seguida seus metabólitos hidrolizados e conjugados são reabsorvidos e recicrlados pelo sistema entero-hepático. Os metabólitos que não foram reabsorvidos são eliminados em sua maioria nas fezes (RIVERA *et al.*, 2023).

Esse fármaco é um modulador seletivo do receptor de estrogênio, seu mecanismo de ação consiste em competir com o sítio de ligação dos receptores de estrogênio α , que se encontram nos tecidos do aparelho reprodutivo das mamas, e também pelo sítio de ligação de receptores de estrogênio β , que estão presentes no ovário e cérebro. Os seus benefícios em relação a neoplasia mamária se dão ao fato dessa ligação ser realizada de forma antagônica, impossibilitando a proliferação celular, não ocorrerá assim a formação de novas células neoplásicas e novas formações tumorais (SILVA, 2011).

O Tamoxifeno pode ser utilizado antes ou depois da menopausa, e em tratamento com quimioterapia ou não. Apesar de ser um medicamento bastante utilizado e com bons

resultados, o Tamoxifeno pode desencadear efeitos adversos leves, moderados ou graves. O que pode levar o abandono da terapia, e até mesmo a morte. Essas reações adversas podem ser retenção hídrica, ganho de peso, fogachos, alterações no ciclo menstrual e nas condições vaginais, como corrimentos e sangramentos (VILELA *et al.*, 2023).

Além disso, por conta do seu efeito agonista a receptor e estrogênio, que é capaz de estimular a proliferação e causar um risco aumentado dessas patologias. Além do câncer endometrial, podem ser observados durante o exame ultrassonográfico outros efeitos do Tamoxifeno no endométrio, dentre eles: espessamento endometrial, pólipos endometriais, textura heterogênea do eco endometrial e acúmulo de fluido endometrial. Exames histopatológicos de amostras de tecido endometrial variaram de pólipos endometriais adenomatosos, atrofia cística endometrial, hiperplasia adenomatosa a aderências endometriais mucosas. (DALFRÉ; BERRETTIN, 2020).

Segundo estudos, os fatores associados a adesão ao tratamento hormonal pode ser diversos. Esse tipo de tratamento, por ser um medicamento utilizado por via oral, tem a sua facilidade pelo fato de ser utilizado em casa, sem necessidade de acesso intravenoso. Porém o tratamento exige mudanças comportamentais e do padrão de vida, especialmente em mulheres em estadiamento mais avançado, sendo assim a continuidade a terapia pode estar associada ao acesso, mas também pode estar ligada a fatores pessoais, sociais e estruturais do paciente (RANGEL, 2020).

Outro fator também que pode influenciar é a falta de conhecimento dos efeitos adversos que do medicamento, por isso a importância de uma equipe multidisciplinar. A intervenção farmacêutica pode melhorar a adesão do paciente uma vez que o paciente possa tirar suas dúvidas sobre o medicamento e obter orientações. (RANGEL, 2020)

A farmácia oncológica é uma especialidade dentro da prática farmacêutica, o profissional tem como função a dispensação dos antitumorais orais. Sendo assim está responsável pela garantia da segurança da terapia e realiza a atenção farmacêutica. E ainda, farmacêuticos educam os pacientes quanto ao uso correto do medicamento, descarte correto de blisters, e sobre as interações medicamentosas. Dessa forma há uma taxa menor do abandono ao tratamento oral, e ainda toma conhecimento de estratégias para reduzir os efeitos adversos (VASCONCELOS *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

O Tamoxifeno é um medicamento que tem sua eficácia comprovada e é muito utilizada no tratamento de câncer de mama. Mas observou-se que o medicamento tem seus efeitos adversos e pode interferir no seu resultado devido a adesão ao tratamento. Concluiu-se que para uma melhor adesão a terapia faz-se necessário o acompanhamento multidisciplinar dos pacientes, a presença em especial do farmacêutico na oncologia é de grande importância, para a resolução de problemas relacionados a farmacoterapia, atingir assim com sucesso os objetivos terapêuticos desejados e identificando os Problemas Relacionados a Medicamentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GLOBAL CANCER OBSERVATORY: CANCER TODAY. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC). Disponível em: <https://gco.iarc.who.int/today>, acesso em 06/03/2024.
2. DADOS E NÚMEROS SOBRE CÂNCER DE MAMA: Relatório anual 2022. 1ª edição. ed. Rio de Janeiro. MADALENA, Caroline *et al.* Setembro/2022. Disponível em: Acesso: www.inca.gov.br/mama. Acesso em: 28 fev., 2024.
3. RANGEL, Caroline Oliveira *et al.* Avaliação Da Adesão Ao Tratamento Com Tamoxifeno Por Mulheres Com Câncer De Mama. *Journal of Epidemiology and Infection Control*, [S.l.], v. 10, n. 1, June 2020. ISSN 2238-3360. Available at: <https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/13314>. Date accessed: 06 Aug. 2020. doi: <https://doi.org/10.17058/jaic.v10i1.13314>.
4. VASCONCELOS, Pedro Henrique Martins de *et al.* Eficácia E As Vantagens Do Uso De Tamoxifeno Na Terapia Hormonal Adjuvante Do Carcinoma De Mama In Situ: Revisão Sistemática. *Brazilian Journal of Development*, Curitiba, v.7, n.11, p. 108830-108841 Nov. 2021. Acesso em: 06 de março, 2024
5. VILELA, Bruna Eugenia Carvalho *et al.* Hormonioterapia Para O Tratamento Do Câncer De Mama Em Mulheres. *Repositório Universitário da Ânima (RUNA)*, 21 de junho de 2023. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/items/a13b8d63-9c1a-4059-84ac-f353b9ac72ef>. Acesso: 12 de março, 2024.
6. CARVALHAL, Emanuelle Robaina. Hormonioterapia Adjuvante Com Tamoxifeno Em Mulheres Com Câncer De Mama No Município De Campos Dos Goytacazes -Rj. *Revista Interdisciplinar do Pensamento Científico*. ISSN: 2446-6778Nº 3, volume 4, artigo nº 19, Julho/Dezembro 2018 D.O.I: <http://reinpec.cc/index.php/reinpec/article/view/235/196>. Edição Especial. Acesso: 08 de abril, 2024.

7. RIVERA, Juan Gonzalo Bardález et al. Aspectos Toxicológicos Do Uso Do Tamoxifeno Em Pacientes Com Câncer De Mama. Revista JRG de Estudos Acadêmicos, Ano 6, Vol. VI, n.13, jul.-dez., 2023. Acesso: 05 de fevereiro, 2024.
8. SILVA, Wesley Nelo da. O Citrato De Tamoxifeno Na Prevenção E Tratamento Do Câncer De Mama. São Paulo: UNINOVE, 2011. https://www.inesul.edu.br/revista_saude/arquivos/arqidvol_11_1340717515.df Acesso: 12 de março, 2024.
9. BRASILEIRO, Laiz Aline Silva. Influência Da Atenção Farmaceutica Em Pacientes Com Uso Tamoxifeno Em Um Hospital Oncológico. João Pessoa – PB, 2014. <https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/568>. Acesso: 12 de março, 2024.
10. VASCONCELOS, Giovana Cristina Mendonça. A Importância Do Farmacêutico Na Farmacoterapia Antineoplásica Oral. Tabira/Mg, 2022. <https://repositorio.animaeducacao.com.br/items/c863675c-e496-45bf-98d6-b6fb3ca74a84>. Acesso em: 06 de março, 2024
11. DOURADO, Cynthia Angelica Ramos de Oliveira *et al.* Câncer De Mama E Análise Dos Fatores Relacionados Aos Métodos De Detecção E Estadiamento Da Doença. Revista Cogitare Enferm. 2022, v27. Disponível: [dx.doi.org/10.5380/ce.v27i0.81039](https://doi.org/10.5380/ce.v27i0.81039). Acesso em: 06 de março, 2024.
12. CITRATO DE TAMOXIFENO: comprimido. Responsável técnico Eliza Yukie Saito. São Paulo: Blau Farmacêutica S.A., 2016.
13. SILVA, Tatiani Maria da. Hormonioterapia Como Alternativa No Tratamento Do Câncer De Mama. Orientador: Fábio Henrique Vieira Soares. 2021. 23f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Farmácia) - Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos, 2021.
14. DALFRÉ, N.; BERRETTINI JUNIOR, A. Uso De Tamoxifeno E Desenvolvimento De Câncer Endometrial: Revisão De Literatura. International Journal of Health Management Review, [S. l.], v. 6, n. 2, 2020. DOI: [10.37497/ijhmreview.v6i2.226](https://doi.org/10.37497/ijhmreview.v6i2.226). Disponível em: <https://www.ijhmreview.org/ijhmreview/article/view/226>. Acesso em: 8 de abril. 2024.