

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

ALEXSANDRA DE ANDRADE SILVA BERNARDO
GINA FABIANA LIMA DE MORAIS
LEANDRO MIRANDA SILVA

**A IMPORTÂNCIA DO FARMACÊUTICO NA
ORIENTAÇÃO DO USO DE TAMOXIFENO SEU
EFEITO COLATERAL E SUAS INTERAÇÕES**

RECIFE/2022

ALEXSANDRA DE ANDRADE SILVA BERNARDO

GINA FABIANA LIMA DE MORAIS

LEANDRO MIRANDA SILVA

**A IMPORTÂNCIA DO FARMACÊUTICO NA ORIENTAÇÃO DO USO DE
TAMOXIFENO SEU EFEITO COLATERAL E SUAS INTERAÇÕES**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina TCC II do Curso de Farmácia do Centro
Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos
requisitos para conclusão do curso.

Orientador (a): Prof. Me. Luiz da Silva Maia Neto.

RECIFE/2022

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

B523i Bernardo, Alexsandra de Andrade Silva
A importância do farmacêutico na orientação do uso de tamoxifeno seu efeito colateral e suas interações. / Alexsandra de Andrade Silva Bernardo, Gina Fabiana Lima de Moraes, Leandro Miranda Silva. - Recife: O Autor, 2022.
33 p.
Orientador(a): Me. Luiz da Silva Maia Neto.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Farmácia, 2022.
Inclui Referências.
1. Tratamento. 2. Câncer de mama. 3. Hormonioterapia. I. Moraes, Gina Fabiana Lima de. II. Silva, Leandro Miranda. III. Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 615

*Dedicamos esse trabalho a nossos pais,
esposo (a)s e filho(a)s.*

AGRADECIMENTOS

À Deus, por estar conosco em todos os momentos de dificuldade, mostrando que seríamos capazes de estar concluindo este curso.

Às nossas famílias, por todo suporte durante esses cinco anos de graduação.

Aos nossos professores, que transmitiram todo seu conhecimento com muita paciência e dedicação.

Ao nosso orientador, Me. Luiz da Silva Maia Neto, por toda disponibilidade, paciência e empenho com nosso projeto.

RESUMO

O tamoxifeno se tornou a primeira terapia antiestrogênica direcionada ao receptor de estrogênio para tratamento adjuvante do câncer de mama. É uma das drogas antineoplásicas mais comumente prescritas no mundo, atuando como antagonista do estrogênio na mama e agonista no endométrio. É amplamente utilizado no tratamento do câncer de mama e na prevenção em mulheres de alto risco para câncer de mama na pré- e pós-menopausa. Dessa maneira, o objetivo deste trabalho é avaliar os efeitos da administração do tamoxifeno no tratamento do câncer de mama. Este estudo trata-se de uma revisão do tipo integrativa de literatura 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, etc, publicados entre os anos de 2011 a 2021. Dentre os benefícios do uso do tamoxifeno podemos destacar a redução significativa a recidiva da doença e aumento de sobrevida em 10 anos, como também a redução dos níveis de colesterol total no sangue e de lipoproteínas de baixa densidade em mulheres na pós-menopausa. Entretanto, o uso do tamoxifeno pode causar o surgimento do câncer endometrial, principalmente em mulheres na pós-menopausa. Assim sendo primordial o acompanhamento do profissional farmacêutico para a identificação dessa e das demais reações adversas que podem surgir durante o tratamento.

Palavras-chave: Tratamento. Câncer de mama. Hormonioterapia.

ABSTRACT

Tamoxifen became the first estrogen receptor-targeted antiestrogen therapy for adjuvant treatment of breast cancer. It is one of the most commonly prescribed anticancer drugs in the world, acting as an estrogen antagonist in the breast and an agonist in the endometrium. It is widely used in the treatment and chemoprevention of women at high risk for pre- and post-menopausal breast cancer. Thus, the objective of this work is to evaluate the effects of tamoxifen administration in the treatment of breast cancer. This study is an integrative literature review based on the most relevant scientific articles on the subject, available on websites and magazines such as: Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed, Virtual Health Library (BVS), CFF, Google academic, etc., published between 2011 and 2021. Among the benefits of using tamoxifen, we can highlight the significant reduction in disease recurrence and increase in 10-year survival, as well as the reduction of total cholesterol levels in the blood and low-density lipoproteins in postmenopausal women. However, the use of tamoxifen can cause the emergence of endometrial cancer, especially in postmenopausal women. Therefore, it is essential to monitor the pharmacist to identify this and other adverse reactions that may arise during treatment.

Keywords: Treatment. breast cancer. hormone therapy.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1- Estrutura química do tamoxifeno nas conformações trans e cis.....14
- Figura 2- Metabolismo do tamoxifeno. As principais vias metabólicas estão destacadas com setas em negrito.....15

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Os principais medicamentos da classe dos SERMs divididos em cinco classes terapêuticas.

Tabela 2- Os artigos selecionados segundo o critério do delineamento metodológico.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AP-1 – activator protein-1

CREB – camp response element binding protein

CYP – citocromo

EGF – fator de crescimento epidermal

ENDO – endoxifeno

ER+ – receptor de estrogênio positivo

ERE – elemento de resposta ao estrogênio

GO – fase de repouso

HAT – histona Acetiltransferase.

HSP90 – heat Shock Proteína of 90.

HDAC – histona Deacetilase.

HMT – metiltransferase de Histonas.

Ki-67 – marcador de proliferação

RE – receptor de estrogênio

RE- α – receptor de estrogênio alfa

RE- β – receptor de estrogênio beta

SERM – Modulador seletivo do receptor de estrogênio

SW1/SNF – Regulador da Cromatina

NCOR/SMRT – Corressor do Receptor Nuclear de Hormônio/ Mediador Silenciador dos receptores Retinoide e Tireoide

NDTAM – N-desmetiltamoxifeno

TAM – tamoxifeno

TGF- α – fator transformador de crescimento alfa

TGF- β – fator transformador de crescimento beta

4-htam – 4-hidroxitamoxifeno

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 OBJETIVOS	8
2.1 Objetivo geral	8
2.2 Objetivos específicos	8
3 REFERENCIAL TEÓRICO	9
3.1 Carcinogênese e os efeitos do estrogênio na mama.....	9
3.1.1 Carcinogênese	9
3.2.1 Efeitos do estrogênio na mama	9
3.2 Mecanismo de ação do estrogênio	10
3.3 Receptores de estrogênio no câncer de mama	11
3.4 Receptor de estrogênio	11
3.5 Moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERM)	12
3.6 Tamoxifeno	13
3.7 Farmacocinetica	15
3.8 Posologia	16
3.9 Efeitos adversos	16
3.10 Interações medicamentosas	16
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO	17
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	18
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	24
7 REFERÊNCIAS	25

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tipo mais comum de câncer no mundo, mais comumente diagnosticado em mulheres (GLOBOCAN, 2018). Com a ocorrência dessa doença, o conhecimento sobre suas variadas formas ficou mais amplo, e como consequência, o desenvolvimento de diferentes tratamentos, que podem contribuir para uma melhor qualidade de vida dos pacientes (MACHADO et al., 2017). O tratamento do câncer de mama abrange quimioterapia, imunoterapia, radioterapia, cirurgia, hormonioterapia entre outros (KALIKS et al., 2017). 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 tamoxifeno (GUIMARÃES, 2021).

Segundo Mota (2016) os moduladores seletivos de receptores de estrogênio (SERMs) foram descritos há cerca de mais de cinco décadas, sendo considerados um dos tratamentos mais eficazes contra a atividade de carcinomas invasivos em mulheres, que se qualifica como prevenção do câncer, quando se obtém diagnóstico e prevenção precoce, descartando a mastectomia parcial ou total. Em sua maioria, os estrogênios estão diretamente envolvidos na função de dois receptores intracelulares específicos, o receptor de estrogênio alfa e o receptor de estrogênio beta, que são reguladores de transcrição hormônio-dependentes (CRUZ, 2015).

De acordo com Moreira (2015) o fármaco mais conhecido e eficaz da classe SERMs é o Citrato de Tamoxifeno, reconhecido pela Food and Drug Administration (FDA) como um fármaco muito eficaz na prevenção do câncer, trata-se de um princípio ativo antiestrogênico não esteroide, que atua prevenindo e bloqueando o sítio de ligação do estrogênio em diversos tecidos, assim prevenindo o estrogênio de realizar RNA intracelular e síntese de proteínas, resultando em metástases não proliferativas, evitando o evento de câncer contralateral. O Citrato de Tamoxifeno tem afinidade pelos receptores de estrogênio alfa localizados nas mamas, atuando de forma antagônica, impedindo total ou parcialmente a proliferação de células neoplásicas e sua disseminação pelos linfonodos, porém em mulheres que utilizam o tamoxifeno em tratamentos prolongados pré menopausa, além de se beneficiarem do efeito antagônico ao estrogênio, sofrem com o agonismo do tamoxifeno ao estrogênio na região do tecido endometrial, o que se agrava se o acompanhamento oncológico não

for preciso, levando em muitos casos ao aparecimento do câncer de endométrio (OLIVEIRA, 2014).

Esses receptores hormonais desempenham um papel de extrema importância na terapia hormonal adjuvante para pacientes com câncer invasivo, considerado um fator benéfico, como uma das drogas mais utilizadas. Para o tratamento do câncer de mama, o tamoxifeno tem efeito antagonista direto sobre o receptor de estrogênio de células tumorais levando à diminuição da transcrição de genes regulados por este receptor, resultando em diminuição do crescimento de células cancerosas na mama (RAIMUNDO, 2013).

Apesar de os efeitos positivos do tamoxifeno garantam um tratamento eficaz tanto em mulheres com tumores benignos quanto com alto risco de câncer, ele também apresenta alguns efeitos colaterais, como náuseas, vômitos, alterações menstruais e visuais, estresse, depressão, ganho de peso, com foco na doença tromboembólica (BRASILEIRO, 2013).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar os efeitos da administração do tamoxifeno no tratamento do câncer de mama, aprimorando a importância do papel do farmacêutico no acompanhamento da medicação.

2.2 Objetivos específicos

- Analisar importância do uso do tamoxifeno no tratamento do câncer de mama;
- Apresentar o mecanismo de ação e os possíveis efeitos adversos;
- Demonstrar os efeitos dos receptores de estrogênio no câncer de mama.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Carcinogênese e os efeitos do estrogênio na mama

3.1.1 Carcinogênese

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 celular (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2011). 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 disseminar (SCHUMANN, 2020).

3.1.2 Efeitos do estrogênio na mama

O estrogênio causa a indução de uma variedade de proteínas e enzimas na síntese de ácidos nucleicos. Além de estimular a produção de fatores de crescimento, também têm o efeito de estimular o crescimento celular, têm receptores nas células do câncer de mama para alguns desses fatores de crescimento (SILVA, 2018).

Outro fato relevante é sua ação sobre fatores de crescimento, chamados de fator transformador de crescimento alfa (TGF- α), fator transformador de crescimento beta (TGF- β), fator que inibe o crescimento de várias células epiteliais, dentre tais as mamas. A diminuição da expressão de TGF- β nos tecidos, principalmente no caso de hiperplasia, pode ser um fator importante na progressão do carcinoma. (PEREIRA, 2017).

O estrogênio também induz um aumento nos níveis de TGF- α em células RE-positivas, um importante evento na carcinogênese mamária, pois as células do câncer de mama, que se derivam de tumores epiteliais, secretam TGF- α , um fator de crescimento do tipo EGF, assim o receptor EGF é usado para ativar suas funções. Os EGF podem refletir e designar diferentes tipos de tumores, mas apenas alguns tumores podem ser classificados por receptores de EGF (SILVA, 2018).

3.2 Mecanismo de ação do estrogênio

Receptores de estrógeno são responsáveis pela transcrição de genes alvo, por serem lipossolúvel, penetram na célula e atravessam a membrana plasmática por difusão passiva. Esse hormônio liga-se a um ER no núcleo. Os receptores de estrógeno estão presentes no núcleo como um monômetro inativo, ligado a proteína 90 (HSP90) de choque térmico. Uma alteração da conformação dos ER, faz com que receptores se dissocie das proteínas de choque térmico, causando a dimerização do receptor, aumentando a velocidade de ligação entre receptor e DNA (DAMIÃO, 2019).

A produção de homodímeros de ERalfa ou ERbeta e heterodímeros de ERalfa/ERbeta vai depender do complemento de receptores em específicas células, esse contexto é importante para a compreensão de mecanismos de ação dos agonistas e antagonistas do estrógeno. Os ER ligados a agonistas recrutam membros SW1/SNF e HMT, responsáveis pela modificação de estrutura do nucleossíntese facilitando o recrutamento dos membros p160 e das proteínas p300 que tem por atividade de histona acetiltransferase (HAT). A acetilação das histonas altera a estrutura da cromatina promotora de genes alvo, permitindo a transcrição da proteína (CASTRO, 2013).

A interação ER com os agonistas promove dimerização e ligação ao DNA, entretanto facilita a ligação de correpressores como NCOR/SMRT (cor-repressor de receptores nucleares de hormônio/mediador silenciador dos receptores tireoide e tireoide). O ER recruta proteínas com atividades de histona desacetilase, como HDAC1, alterando a conformação da cromatina reduzindo a capacidade do aparelho geral de transcrição em formar complexos de iniciação. Inúmeros estudos mostram que alguns receptores de estrógeno estão localizados na membrana celular das células, esses reservatórios e receptores de estrógeno são codificados pelos mesmos genes que codificam o ERalfa e ERbeta, todavia, são transportados até a membrana plasmática e se alocam nas cavéolas (BLANK, 2015).

3.3 Receptores de estrogênio no câncer de mama

Os receptores de estrogênio são super-expressos em casos de hiperplasia mamária, e praticamente todos os casos de hiperplasia atípica têm uma proporção significativa de células de RE positivas, ou seja, células que contêm receptores de estrogênio (MADEIRA, 2014).

Existem dois tipos de RE, RE- α e RE- β , dos quais o RE- α tem a maior afinidade pelo estrogênio. Ambos são membros da superfamília de receptores nucleares, embora sejam codificados por genes em cromossomos diferentes, eles compartilham uma estrutura proteica com considerável semelhança (LICHTENFELS, 2016). RE- α e RE- β não possuem a mesma expressão tecidual, em estudos observou-se que cerca de 40% das células epiteliais possuem RE- α , e essa expressão é significativamente reduzida durante a gravidez, chegando a menos de 5% dos RE- α , entretanto voltam a aumentar no período de lactação (LICHTENFELS, 2016).

O RE- β está presente em aproximadamente 60% a 70% das células epiteliais em todos os estágios do desenvolvimento mamário. A co-expressão de ambos os tipos de receptores ocorre durante a gravidez e lactação. Existem cinco isoformas de RE- β , RE- β 1 ao 5, que apresentam similaridade na estrutura básica dos genes e diferem nas regiões terminais. RE- β 1 pode se ligar diretamente a estrogênios, mas também pode induzir heteromoléculas com RE- α para realizar suas funções. No entanto, RE- β 2 e RE- β 5 devem formar heteromoléculas com RE- β 1 para regular sua atividade transcricional, ou com RE- α para antagonizar suas atividades (MADEIRA, 2014).

Estudos realizados com RE- α e RE- β em câncer de mama demonstram que a presença de RE- α , expressa no epitélio, está associada à redução de marcadores de proliferação como Ki-67, enquanto a expressão de RE- β foi associada a níveis elevados desse marcador (BATISTA, 2016).

3.4 Receptor de estrogênio

Os estrógenos são hormônios sexuais presentes no sistema reprodutor feminino e estão diretamente relacionados com o desenvolvimento das características sexuais secundárias, regulação da síntese de lipoproteínas, regulação do ciclo menstrual, regulação da resposta à insulina, capacidade cognitiva, massa óssea e manutenção do trofismo urogenital (PANCHNICKI et al., 2012).

Na fase reprodutiva da mulher, o estrogênio é liberado na corrente sanguínea, atuando em outros órgãos distantes de sua produção. Na fase em que a mulher está pós-menopausa, sua ação ocorre no próprio tecido produtor (função autocrina) ou nos tecidos adjacentes (função parácrina).

Os RE- α e RE- β estão presentes no citosol, uma vez ligados a moléculas dos estrogênios que se dinamizam e translocam-se para o núcleo. A resposta de transcrição ocorre devido a ligação do dímero e sequências específicas do genoma chamado Elementos Responsivos a Estrogênio (ERES). Sabe-se que ocorre efeitos genômicos via outros elementos responsivos como CREB (camp response element binding protein) e AP-1 (activator protein-1) entre outros (PONTIN, 2016).

A expressão dos RE- α estão presentes no endométrio, estroma ovariano, células da mama, fígado, ossos, células testiculares, epidídimo, cérebro, tecido adiposo e rins. O gene ESR2 está localizado no cromossomo 6p25.1. Enquanto, o RE- β predomina no cérebro, testículo, células da granulosa nos ovários, células endoteliais vasculares, mucosa intestinal, rins, glândulas salivares, epitélio prostático e medula óssea, seu gene está localizado no cromossomo 14p22-24 (PONTIN, 2016).

Segundo Pachnicki (2012) os níveis de receptores hormonais nos carcinomas de mama são apresentados através de imunohistoquímica que identifica receptores intranuclear em determinação quantitativa. O resultado da imunohistoquímica está condicionado a fatores intrínsecos como: diluição a ser utilizada, escolha do antissoro e sistema de detecção, temperatura, tempo de incubação e eficácia do procedimento de recuperação da antigenicidade tissular.

O estrogênio inibe ou aumenta a transcrição de muitos genes, onde muitos desses são importantes na proliferação celular, estimulação da invasão, inibição da apoptose e promoção angiogênese (SECCO, 2013).

3.5 Moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERM)

Os moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERMs) são moléculas que se ligam aos receptores de estrogênio. Os receptores de estrogênio têm efeitos agonistas e antagonistas em tecidos específicos. Eles propõem efeitos estrogênicos e antiestrogênicos em vários órgãos, fazendo com que funcionem com diferentes atuações clínicas específicas. Diferentes estruturas moleculares conferem propriedades diferentes, liga-se a receptores alvo, levando a diferenças no tratamento e efeitos adversos. O Tamoxifeno é um SERM para prevenção e tratamento do câncer

de mama ER+ (positivo para o receptor de estrogênio), geralmente após a menopausa. Sendo muito utilizado na hormonioterapia por ser o mais importante agente hormonal que foi regulamentado e aceito pelo Food and Drug Administration (FDA) para prevenção do câncer de mama pré-menopausa, do carcinoma ductal in situ e no tratamento do câncer de mama pré-menopausa estrogênio-dependente quando removido cirurgicamente. Como adjuvante, o TAM de forma significativa, reduz a ocorrência de câncer de mama, a sobrevida é de 10 anos em pacientes com câncer de mama. Apesar do seu significado farmacológico, o uso prolongado de TAM coloca os pacientes em risco aumentado de eventos tromboembólicos e malignidades uterinas (GONÇALVES, 2018).

Tabela 1- Os principais medicamentos da classe dos SERMs divididos em cinco classes terapêuticas.

Moduladores seletivos de receptores de estrogênio				
Trifeniletlenos	Benzotiofenos	Tetrahidron aftilenos	In dols	Benzopiranos
Tamoxifeno	Raloxifeno	Losoxifeno	Bazodoxifeno	EM-800
Droloxifeno	Azorxifeno	Nafoxidene		Levormeloxifeno
Idoxifeno				
Clomifene				
Teremifeno				

Fonte: Adaptado de Gonçalves (2018)

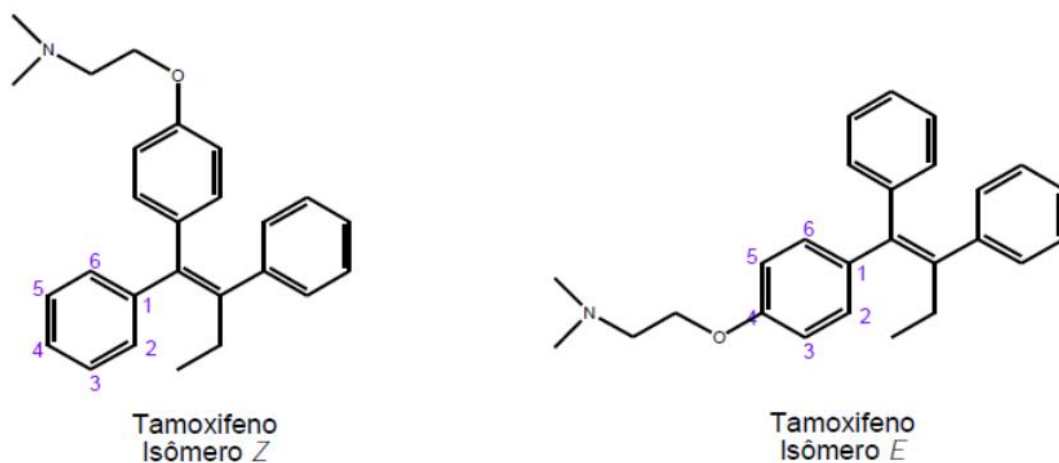
3.6 Tamoxifeno

O tamoxifeno é um modulador seletivo do receptor de estrogênio com diversos efeitos farmacológicos para o tratamento paliativo ou adjuvante do câncer de mama, reduzir a incidência de câncer de mama em mulheres de alto risco, prevenir câncer de mama invasivo em mulheres e tratar câncer de mama metastático em ambos os sexos (CRUZ, 2018).

O tamoxifeno é um pró-fármaco oral que requer ativação metabólica para exercer atividade farmacológica, e a atividade estrogênica ou antiestrogênica

produzida pelo tamoxifeno depende da isomeria de sua estrutura química. O isômero cis tem atividade estrogênica e o isômero trans tem atividade antiestrogênica (figura 1) o isômero trans da molécula adquire a conformação antiestrogênica e é então vendido como isômero puro (BRASILEIRO, 2013).

Figura 1- Estrutura química do tamoxifeno nas conformações trans e cis.



Fonte: Adaptado de Brasileiro (2013)

Como o tamoxifeno é tão eficaz quanto outros hormônios usados no tratamento do câncer, com efeitos colaterais mais favoráveis, ele substituiu o uso de estrogênios e andrógenos no câncer de mama. Usado na terapia hormonal tanto no tratamento adjuvante do câncer de mama quanto no tratamento da doença metastática. O uso de hormonioterapia ou quimioterapia para selecionar uma nova modalidade de tratamento adjuvante, neo-adjuvante ou paliativo ocorre somente após o diagnóstico, seja por patologia ou pelo menos por citologia (BRASILEIRO, 2013).

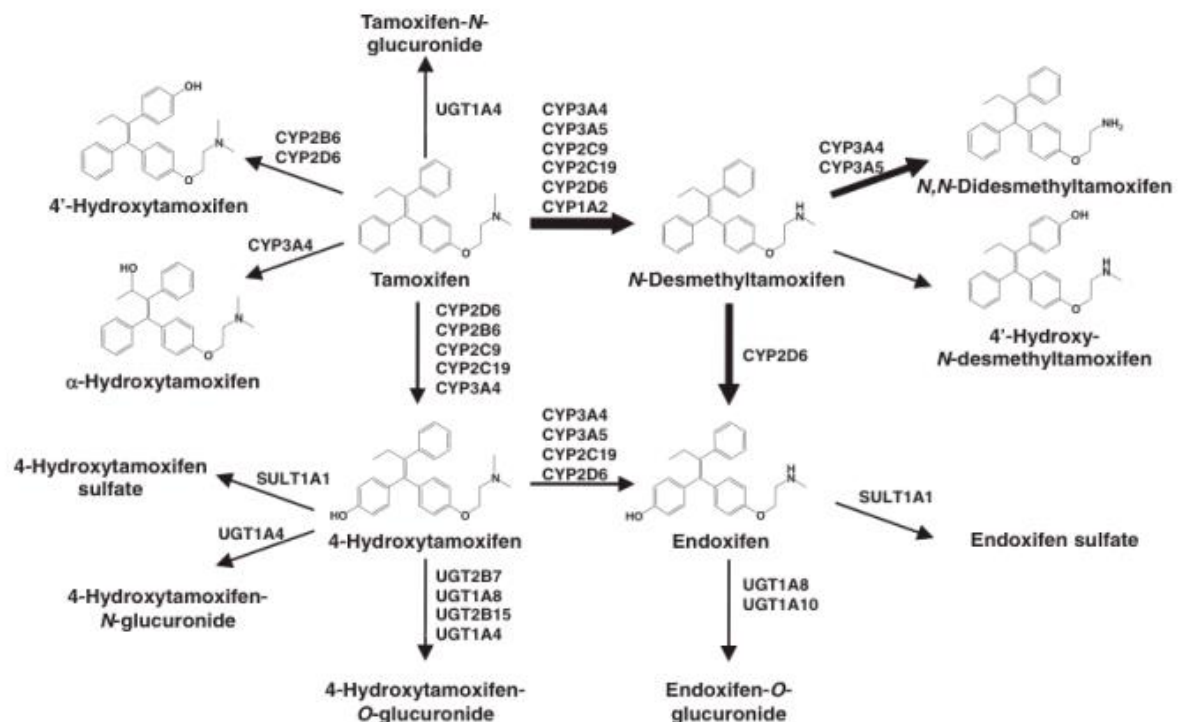
Uma vez que, como neoadjuvante é utilizado para reduzir o volume tumoral antes do tratamento primário, ou seja, cirurgia ou radioterapia, garantindo, ao promovendo resposta favorável, melhor controle local e regional da doença durante a cirurgia, promovendo a chance de recuperação. Paliativo é uma das ajudas temporárias ao curso da doença, mas não proporciona uma cura definitiva. É utilizado em casos de doença avançada ou metastática, onde não há possibilidade de outro tratamento capaz de promover alterações no curso da doença. Como adjuvante evita a ocorrência de microelementos que podem não ser detectados pelos métodos

diagnósticos atuais. Portanto, é usado após o primeiro tratamento, seja com cirurgia, quimioterapia ou radioterapia, em pacientes com risco de recorrência tumoral (COSTA, 2019).

3.7 Farmacocinética

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 (figura 2) ocorre por hidroxilação, conjugação e desmetilação, dando origem a vários metabólitos, com perfil farmacológico semelhante ao de fármacos (MARIANITO, 2012).

Figura 2- Metabolismo do tamoxifeno. As principais vias metabólicas estão destacadas com setas em negrito.



Fonte: Adaptado de Ximenez (2018).

Sua excreção ocorre pelas fezes, semivida de eliminação de 7 dias aproximadamente. Em fármaco não metabolizado é de 14 dias para o principal metabólito circulante N-desmetil-tamoxifeno (MARIANITO, 2012).

Segundo Bobin-Dubigeon et al (2019) a metabolização do tamoxifeno ocorre principalmente no fígado por duas vias. Sendo a primeira a 4-hidroilação e a segunda N-desmetilação (metabólitos ativos). A 4-hidroilação é localizada pelo CYP450 e CYP2D6, resultando em componentes formados mais antiestrogênicos, o 4-hidroxitamoxifeno (4-HTAM).

Entretanto, sua efetivação no efeito do tamoxifeno é relativamente baixa ou inferior a 10%. A N-desmetilação, que forma o N-desmetil-tamoxifeno (NDTAM), depende principalmente do CYP1A1 e CYP3A, onde contribui com 92% do metabolismo. O NDTAM é considerado um modulador seletivo muito fraco, enquanto, o endoxifeno (ENDO) é considerado mais relevante que o 4-HTM. Sua concentração plasmática é 10 vezes maior, provocando um bloqueio do receptor ER com grande variação de pacientes, devido ao polimorfismo do CYP2D6.

3.8 Posologia

O tamoxifeno é utilizado por adultos, sua dose usual recomendada é de 20mg de uso diário até duas vezes ao dia. O tempo de uso é de acordo com as funções das características posológicas e fatores da doença do paciente (GUETIKIN et.al., 2019).

3.9 Efeitos adversos

Náuseas, vômitos e ondas de calor são os efeitos colaterais mais comuns do tamoxifeno. Outros, menos comuns, como irregularidades menstruais, sangramento e corrimento vaginal, prurido vulvar e dermatite. O tamoxifeno também pode causar retenção de líquidos, o que aumenta a dor do tumor e, em mulheres com metástases ósseas, às vezes pode causar hipercalemia. No entanto, a maior preocupação com o uso dessa droga concentra-se no risco de desenvolver câncer de endométrio, pois a ação agonista do estrogênio provoca, em parte, a proliferação celular no endométrio (COELHO,2018).

3.10 Interações medicamentosas

As interações medicamentosas podem ser divididas de duas formas, a primeira é a farmacocinética, que são as interações medicamentosas que causam alterações

nos parâmetros de absorção, distribuição, metabolismo e excreção; a segunda é a farmacodinâmica, que resulta em alterações nos sítios receptores: pré e pós- receptor, ou interações agonistas e antagonistas, respectivamente (CRUZ, 2018).

As principais interações medicamentosas do Tamoxifeno ocorrem com anticoagulantes cumarínicos (aumentam a coagulação do sangue), citotóxicos (aumentam o risco de tromboembolismo), inibidores do CYP2C8/9, por exemplo, AINEs (podem aumentar os níveis do tamoxifeno), inibidores do CYP2D6, como fluoxetina (diminui os efeitos do tamoxifeno). Indutores do CYP3A como aminoglutetimida, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, propofol (diminui os níveis de tamoxifeno) e alguns fitoterápicos e suplementos nutricionais como cimicifuga, angélica chinesa e erva de são João devem ser evitados por haver indícios de provocar diminuição dos níveis e efeitos do tamoxifeno (CRUZ, 2018).

O farmacêutico é o profissional responsável por evitar interações medicamentosas, promover a segurança do paciente e melhorar a qualidade de vida do paciente.

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Esse estudo trata-se de uma revisão do tipo integrativa de literatura, realizada através de pesquisa bibliográfica.

Esta pesquisa foi realizada com base em artigos científicos de maior relevância sobre o tema, onde foram selecionados 75 artigos, destes artigos escolhemos 50 para a retirada de algumas informações e por fim para o desenvolvimento do nosso TCC fizemos um filtro de informações com 20 artigos baseados em : Aspectos epigenéticas do câncer de mama, Na análise da adesão à terapia antineoplásica oral de pacientes atendidos na farmácia de quimioterapia, Biologia celular e molecular. Dissonâncias em sites e revistas como: Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), CFF, Google acadêmico, entre outros, publicados 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. Utilizou-se de critérios de exclusão como ... e inclusão. O estudo foi conduzido no primeiro semestre de 2022.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para os resultados e discussões foram selecionados 5 novos artigos de acordo com o delineamento metodológico.

Tabela 2- Os artigos selecionados segundo o critério do delineamento metodológico.

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 o perfil de adesão de pacientes de hormonioterapia com o medicamento Tamoxifeno atendidos pela farmácia de quimioterapia de um hospital público de Mato Grosso do Sul no período de julho a dezembro de 2016 e sugerir ferramentas que favoreçam a adesão ao tratamento.	Considerando-se a adesão ao tratamento com Tamoxifeno de forma ininterrupta, o número total de pacientes foi de 66 (69,5%). Enquanto que o número de pacientes que deixaram de retirar o medicamento em algum dos meses foi de 29 (30,5%). Alguns fatores influenciam a adesão, porém 73,6% dos pacientes abordados discordaram quanto aos efeitos indesejáveis ser um fator para não adesão ao tratamento com Tamoxifeno. O acesso ao medicamento também não foi exposto como problema (98,1%), pois eles estavam disponíveis na farmácia ambulatorial. O esquecimento foi

				referido por 32,1% dos pacientes.
Hormonioterapia no tratamento de câncer de mama em pacientes do sexo feminino: uma revisão integrativa.	De Paula et al.	2021	Apresentar uma revisão integrativa de estudos relacionados a hormonioterapia no tratamento de câncer de mama feminino, elencando estudos que descrevem os efeitos da administração dos medicamentos no organismo e algumas características das pacientes.	As reações tóxicas oculares são raras após o uso do tamoxifeno, consistindo em retinopatia cristalina, depósitos corneanos, neurite óptica e edema macular cistóide. Ainda é possível associar a utilização do tamoxifeno como um dos fatores causadores do tumor uterino semelhante ao tumor de cordão sexual ovariano. Além disso, o tamoxifeno pode aumentar a incidência de lesões endometriais em outros tecidos, como o ósseo e o uterino, no entanto, a grande maioria não evolui para outro câncer. Outros efeitos colaterais já conhecidos pelo uso do tamoxifeno incluem os eventos tromboembólicos, artralguas, acidentes vasculares cerebrais isquêmicos, fogachos, cefaleia e aumento do risco de sarcomas uterinos.

<p>Principais efeitos colaterais e alterações endometriais relacionadas ao uso do tamoxifeno em tratamento de câncer de mama.</p>	<p>BONMANN; LISSARASSA</p>	<p>2016</p>	<p>Revisão da população que faz uso de terapia com Tamoxifeno, mostrando os efeitos colaterais, principalmente as alterações endometriais relacionadas à terapêutica.</p>	<p>Ocorreu a presença de doença endometrial relacionada ao hiperestrogenismo em 53,2% das pacientes (pólipos, hiperplasia e carcinoma endometrial), em concordância com a literatura, apontando que a terapia com Tamoxifeno aumenta a incidência de lesão endometrial relacionada ao efeito agonista do Tamoxifeno, embora a grande maioria não progrida para câncer. Em estudo transversal, com 30 pacientes que usaram Tamoxifeno por 5 anos, realizaram ultrassonografia transvaginal, histeroscopia, biópsia de endométrio e análise histopatológica de todas as pacientes. Pôde-se constatar que a prevalência geral de alterações endometriais foi de 36,6%. As pacientes com câncer de mama que utilizaram Tamoxifeno por longo período apresentaram frequentemente alterações endometriais; as mais</p>
---	--------------------------------	-------------	---	--

				comuns foram atrofia cística (46,6%) e pólipos endometriais (26,6%).
Avaliação endometrial em pacientes usuárias de tamoxifeno.	Barra et al.	2013	Avaliar evidências científicas e protocolos que normatizam a avaliação endometrial de pacientes usuárias de tamoxifeno.	No útero, foram observados aumento da incidência de proliferação endometrial, hiperplasia e pólipos endometriais, carcinoma de endométrio e sarcoma. Pacientes usuárias de tamoxifeno tiveram incidência de carcinoma endometrial aumentada em três vezes em relação às não usuárias (1,9x0,6 por 1000/ano). No entanto, o risco absoluto da doença é baixo, mesmo nas usuárias do tamoxifeno.
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 à hormonioterapia com tamoxifeno e fatores associados	Foram avaliadas 24 mulheres, na faixa etária de 36 a 73 anos, com tempo médio de uso do tamoxifeno de 16,6 meses (variando de 4 a 60 meses). Pacientes com maior IMC anterior ao diagnóstico da doença continuaram com aumento do IMC durante a hormonioterapia com

				tamoxifeno.
--	--	--	--	-------------

De acordo com o levantamento de Roese et al. (2018) a falta de adesão ao tratamento não é influenciada pelos efeitos colaterais, contudo, não devem ser ignorados. Nesse sentido, é fundamental o acompanhamento farmacêutico, pois é possível tirar dúvidas, solucionar problemas relacionados ao uso de medicamentos e atender o paciente de forma individualizada de acordo com suas necessidades.

Segundo de Paula et al. (2021), as reações tóxicas oculares além de serem raras, têm sido relatadas em pacientes tratados com altas doses e por longo período de tempo. Além disso, assim como em outros medicamentos, a utilização da terapia hormonal possui riscos, que podem variar conforme sua administração e orientação (tempo de uso, dosagem, via de administração, classificação do fármaco, entre outros. Desse modo é necessário que a prescrição do medicamento leve em consideração as características individuais do paciente, como também, a atualização das evidências científicas já relatadas, para que a partir disso, seja obtido um melhor prognóstico proporcionando melhores benefícios para as pacientes.

Conforme Bonmann;Lissarassa (2016) as alterações endometriais ocorrem devido ao efeito do Tamoxifeno em outros tecidos que não o mamário, como no útero, por exemplo, ser mais complexo, agindo ao mesmo tempo como potente agonista e antagonista do estrogênio. O mecanismo de ação, como o de outros agentes antiestrogênicos, seria o antagonismo à molécula do estrogênio nos seus receptores específicos. Age ligando-se competitivamente ao receptor de estrógeno no tecido tumoral e em outros tecidos, formando um complexo nuclear que diminui a síntese de DNA, inibe os efeitos do estrógeno e causa a parada de crescimento celular, como no tecido mamário, entretanto, ele pode agir como um agonista parcial, estimulando a proliferação das células endometriais aumentando as chances do desenvolvimento de uma neoplasia endometrial; ou como um agonista nos ossos para intensificar a densidade óssea.

Assim como em Barra et al. (2013) relatam que o mecanismo de ação do Tamoxifeno faz com que atinja outros tecidos, por isso recomenda-se que nas mulheres em pré-menopausa, em uso de tamoxifeno, permaneçam apenas com os cuidados ginecológicos de rotina, pois este grupo não apresenta risco aumentado para

câncer uterino. Porém, em mulheres na pós-menopausa, em uso de tamoxifeno, devem ser monitorizadas rigorosamente para sintomas ou sinais de hiperplasia ou câncer endometrial com intuito de diagnosticar precocemente essas lesões.

Por fim, de acordo com Lagares et al. (2013) podemos ressaltar a importância da equipe multidisciplinar de saúde, formada por um grupo de profissionais de saúde que trabalham em conjunto com o objetivo de promover a recuperação mais rápida e efetiva do paciente. Pode ser constituída por diferentes profissionais de saúde, como médicos, enfermeiros, nutricionistas, psicólogos e fisioterapeutas, por exemplo, podendo a formação da equipe variar de acordo com o objetivo a ser alcançado.

Nesse sentido, destaca-se o profissional nutricionista, onde irão ajudar nas mudanças no estilo de vida e reeducação alimentar, na busca do peso saudável para maior qualidade de vida, uma vez que a obesidade está relacionada à progressão e à recidiva da neoplasia mamária. Ainda, conforme o estudo não se pode associar tais resultados exclusivamente ao uso do medicamento quimioterápico tamoxifeno, pois o excesso de peso esteve associado a vários outros fatores, como a ingestão insuficiente de cálcio, baixa de atividade física, IMC anterior ao tratamento.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evolução considerável de várias possibilidades do desenvolvimento da neoplasia mamária, trouxe como consequência o estudo de diversas drogas que combatessem tal patologia, critérios de quimioprevenção são utilizadas com medicamentos comprovadamente eficazes.

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 nos 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. Sendo assim, os serviços de saúde que trabalham com medicamentos de hormônioterapia, devem se organizar para fornecer uma estrutura física e técnica, garantindo o acesso a esses profissionais tão importantes para uma orientação segura e documentada.

REFERÊNCIAS

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.

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/fsoa-2018-0113>. Acesso em 01 de abril de 2022.

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.

BLANK, Martina. Regulação epigenética na formação da memória aversiva: modulação via inibidores de histona desacetilases, Porto Alegre, 2015. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/119754/000970308.pdf?sequence=1>. Acesso em: 01 de maio de 2022.

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.

CASTRO, Rita de Cassia Borges. Efeito do ácido docosahexaenoico (DHA) sobre eventos epigenéticos em diferentes linhagens de câncer de mama, São Paulo, 2013. Disponível em <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5155/tde-03102013-094648/publico/RitadeCassiaBorgesdeCastro.pdf>. Acesso em 01 de maio de 2022.

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.

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.

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.

DAMIÃO, Bruno; OLIVEIRA, Carla Miguel; RODRIGUES, Maria Rita. Ações genômicas e não genômicas dos hormônios esteroides. **Revista Farmácia Generalista / Generalist Pharmacy Journal**, v. 1, n. 2, p. 46-66, 2019. Disponível em: <https://publicacoes.unifal-mg.edu.br/revistas/index.php/revistafarmacigeneralista/article/download/1093/721>. Acesso em 01 de maio de 2022.

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.

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.

GUIMARÃES, Hugo de Sousa; PINTO, Rafaela Rocha. Hormonioterapia 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.

JUNQUEIRA, Luiz Carlos; CARNEIRO, José. **Biologia celular e molecular**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

SECCO, José Mauro. Densidade mamográfica e polimorfismos do gene do receptor de estrogênio Msp1e do receptor de progesterona PROGIN5 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.

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.