

# O USO DE TAMOXIFENO EM PACIENTES COM NEOPLASIA MAMÁRIA

## AUTORES

**Leonardo dos Santos MORENO**

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

**Marcela Petrolini CAPOBIANCO**

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos - UNILAGO

## RESUMO

Atualmente, o câncer é um problema de saúde mundial. Estima-se que em 2030 a incidência seja de aproximadamente 27 milhões de casos no mundo todo. Em relação ao câncer de mama no Brasil, em 2016, foram diagnosticados 57.960 novos casos. A neoplasia mamária quando diagnosticada e tratada no seu estágio inicial apresenta bom prognóstico, devido à menor chance de morte e melhora da sobrevida do paciente. Com o advento de fármacos tão eficazes e com toxicidades mais aceitáveis, está o Tamoxifeno, que é um agente antiestrogênico não esteroideal utilizado no tratamento hormonal adjuvante de pacientes com carcinoma invasivo de mama, tratamento paliativo em carcinomas metastáticos e como quimioprevenção em pacientes de risco elevado. Neste estudo, observa-se que a presença do farmacêutico na atenção ao paciente oncológico é de fundamental importância desde o preparo dos agentes quimioterápicos até a orientação ao paciente quanto a posologia, eficácia e possíveis efeitos colaterais decorrentes da medicação.

## PALAVRAS-CHAVE

Neoplasia Mamária, Atenção Farmacêutica, Tamoxifeno, Câncer

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Câncer de Mama

Atualmente, o câncer é um problema de saúde mundial. Estima-se que em 2030 a incidência seja de aproximadamente 27 milhões de casos no mundo todo (SOUZA, 2014). Em geral, o câncer tem atingido altos índices de prevalência e está entre as principais causas de morte no mundo, sendo necessária a preparação dos profissionais de saúde para agir com segurança nesta realidade (KALINKE et al., 2011). Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), o câncer de mama é considerado a neoplasia maligna mais freqüente entre as mulheres e, no Brasil, foi estimado em 2014 57.120 novos casos e em 2016, houve um aumento desta estimativa para 57.960 novos casos de câncer de mama. (INCA 2016)

Mundialmente, as regiões com as maiores taxas de incidência de câncer mamário são a Europa Ocidental e a América do Norte e a menor incidência é evidenciada na China. O Brasil apresenta taxas de incidência e mortalidade por tumores de mama semelhantes a outros países emergentes como, Rússia, África do Sul, África Ocidental, Índia e China, conforme demonstrado na tabela 1 (ERVIK et al., 2012).

**Tabela 1** – Incidência e mortalidade por câncer de mama e diferentes países no ano de 2012.

<b>Localidade</b>	<b>Incidência (casos/100 mil mulheres)</b>	<b>Mortalidade (casos/100 mil mulheres)</b>
Europa Ocidental	96,0	16,2
América do Norte	91,6	14,8
Brasil	59,5	14,3
Rússia	45,6	17,2
África do Sul	41,5	16,5
África Oriental	30,4	15,6
Índia	25,8	12,7
China	22,1	5,4

Fonte: Adaptado de Ferlay et al., 2013.

Os principais fatores que predispõe o câncer na mama são: histórico familiar, idade, menstruação precoce, menopausa tardia, obesidade, ausência de gravidez e reposição hormonal. Assim, é de extrema importância a realização de exames preventivos na idade adequada, antes do aparecimento de qualquer sintoma e ficar atento a alguns sinais como: vermelhidão na pele, alterações no formato dos mamilos e das mamas, nódulos nas axilas, secreção escura saindo pelo mamilo, pele enrugada como casca de laranja e em estágios avançados, pode-se observar uma ferida nas mamas (HANSEL 2007).

A neoplasia mamária quando diagnosticada e tratada no seu estágio inicial apresenta bom prognóstico, devido a menor chance de morte e melhora da sobrevida do paciente (ALBRECHT 2011). O diagnóstico precoce do câncer de mama tem importância fundamental para o tratamento e prognóstico da doença, pois consente na realização de procedimentos menos invasivos, com menor morbidade, como por exemplo, a retirada apenas do nódulo, com grande possibilidade de recuperação total, além de oferecer menor gasto hospitalar (NAI et al., 2009).

Atualmente, são disponibilizadas diferentes opções terapêuticas aplicadas de forma individualizada e direcionada a cada tipo de caso, como: cirurgia, radioterapia como tratamento local e quimioterapia e hormonioterapia, como os tratamentos sistêmicos (INCA, 2011).

A cirurgia mamária mesmo sendo acompanhada da reconstrução pode ser vivenciada de modo traumático pela mulher, podendo ser considerada uma mutilação. Além disso, a funcionalidade do membro superior pode ficar comprometida com o linfedema de braço que surge após a dissecação dos linfonodos axilares. Outro aspecto a ser considerado é a mudança da sensação tátil do seio após sua reconstrução (DUARTE et al., 2003).

Os efeitos colaterais advindos da quimioterapia, radioterapia e da hormonioterapia também interferem negativamente no cotidiano, na elaboração da imagem corporal e na vida sexual da mulher. As principais consequências desse tratamento são náuseas, vômitos, fadiga, disfunção cognitiva, alopecia, ganho de peso, palidez, menopausa induzida, diminuição da lubrificação vaginal e excitação, redução do desejo sexual, dispaurenia e anorgasmia (White CA, 2002).

A mamografia e o ultra-som são métodos de diagnóstico utilizados para detecção de tumores de mama, principalmente, para aqueles considerados não palpáveis que são apenas detectáveis por estes exames (SCLOWITZ et al., 2005; NAI et al., 2006). Porém, o medo do diagnóstico positivo para o câncer e a possível necessidade da retirada da mama leva grande porcentagem das mulheres a não realizarem a mamografia (NAI et al., 2006).

De acordo com Song e colaboradores (2011), os fatores prognósticos e preditivos podem ser utilizados para indicar a resposta da mulher com a neoplasia mamária a vários tipos de terapia.

Entre os fatores prognósticos para o câncer de mama pode-se incluir o tamanho do tumor, o grau histológico, a invasão vascular e o estado do receptor de estrógeno. Já os fatores preditivos podem ser classificados como aqueles que determinarão a resposta a uma possível terapêutica para um tipo específico de câncer de mama (WILLIANS et al., 2006).

O INCA recomenda a detecção precoce do câncer de mama por meio do Exame Clínico das Mamas (ECM) e pela mamografia. Além disso, o auto-exame das mamas (AEM) deve ser orientado e estimulado nas ações de educação em saúde, a fim de minimizar possíveis descobertas indesejadas, possibilitando a mulher conhecer o seu corpo e realizar periodicamente este exame tão importante para o bom prognóstico da doença se identificada inicialmente.

Outro fator que tem estimulado a realização do auto-exame é através da mídia que também tem mudado sua abordagem a respeito do câncer de mama. O teor alarmista das reportagens produzidas há uma década, com divulgação reduzida das características da história natural da doença e as possibilidades de intervenção capazes de modificá-la, foi amplamente substituído por matérias informativas e otimistas sobre os resultados do diagnóstico precoce. A relevância do papel dos órgãos de comunicação na divulgação de informações tem sido apontada em fóruns internacionais, na medida em que a educação pública e a tomada de consciência sobre o tema podem promover o diagnóstico precoce do câncer de mama (ANDERSON et al., 2003).

## **1.2 A Atenção Farmacêutica ao paciente Oncológico**

O acompanhamento do farmacêutico no tratamento do paciente oncológico é uma importante ferramenta para a diminuição de erros na medicação e no tratamento com o objetivo de torná-lo mais eficaz, já que a principal função do farmacêutico é garantir que a terapia medicamentosa dos pacientes esteja devidamente indicada, sendo segura e eficaz (STURARO 2009).

De acordo com Almeida (2006), a função da atenção farmacêutica ao paciente oncológico está no aconselhamento e acompanhamento da terapia. O aconselhamento ao paciente durante o período de quimioterapia deve ser precedido de todas as informações necessárias para a adesão ao tratamento, devendo informar se o medicamento que vai ser utilizado pode causar algum tipo de dependência, além dos perigos da automedicação e possíveis tratamentos alternativos (NETO, 2005).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2004) dispõe que o farmacêutico responsável deve permanecer atento no preparo da terapia antineoplásica e na prescrição médica observando a viabilidade, estabilidade e compatibilidade físico-química dos componentes entre si, além do encaixe aos protocolos determinados pela equipe multidisciplinar da terapia antineoplásica.

Dos erros ocorridos no tratamento oncológico, 39% deles se encontram na prescrição, 12% na transcrição do receituário e 36% na administração do medicamento ao paciente, sendo que a maioria deles está relacionada ao uso de terminologia comercial, ausência ou falta de legibilidade na posologia e/ou concentração e/ou unidade de medida (OLIBONI et al., 2009).

De acordo com Escobar (2010), todos os serviços de quimioterapia devem apresentar um farmacêutico responsável e destacar que sua importância não está apenas na dispensação ou manipulação da medicação e sim, na sua atuação durante as mais diversas etapas da terapia antineoplásica, até mesmo na participação de comissões como infecção hospitalar e biossegurança. Essas comissões contam com uma equipe multiprofissional, destinados a tomar decisões, com propósito de garantir assistência integral ao paciente oncológico (ANDRADE, 2009).

### **1.3 Tamoxifeno**

Os primeiros tratamentos clínicos aplicados no tratamento do câncer de mama tinham como característica baixa eficácia e elevadas toxicidades. Com o advento de fármacos tão eficazes e com toxicidades mais aceitáveis, está o Tamoxifeno, que é um agente antiestrogênico não esteroide. Esse medicamento é comumente aplicado em pacientes na pré e pós-menopausa e age competindo com o estradiol, ligando-se ao receptor tumoral para esse hormônio (OLIVEIRA et al., 2006).

Os principais sintomas atribuíveis ao tratamento com Tamoxifeno são fogachos, sudorese e secreções vaginais. Embora raros, chamam a atenção alguns efeitos adversos, como coágulos sanguíneos, acidente vascular encefálico e câncer endometrial (GANZ, 2001).

Também é considerado um hormônio agonista seletivo dos receptores de estrogênio, utilizado na terapêutica coadjuvante das mulheres portadoras de neoplasia de mama, com ação antagonista na mama e agonista no endométrio. Nestas pacientes, embora o seu uso ofereça maior benefício do que risco pode causar efeitos secundários no endométrio, como por exemplo, aumento da ocorrência de doenças malignas (VOGEL et al., 2006).

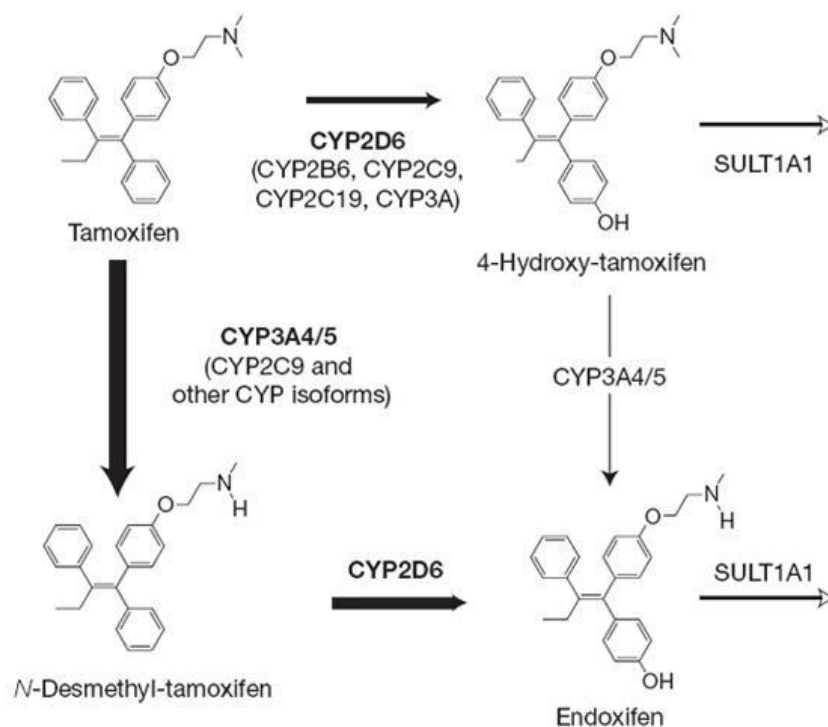
Segundo Sakr e colaboradores (2011), nas últimas três décadas o Tamoxifeno tem sido considerado padrão ouro no tratamento endócrino do câncer de mama.

O Tamoxifeno foi liberado para uso pela Agência Norte Americana de Controle de Drogas e Alimentos (FoodandDrugAdministration – FDA) para o tratamento hormonal adjuvante de pacientes com carcinoma invasivo de mama, tratamento paliativo em carcinomas metastáticos e como quimioprolifaxia em pacientes de risco elevado (CONSTANTINO et al 2006., ALLRED et al 2012).

Esta droga pode ser empregada tanto na pré quanto na pós menopausa, em uma dose padrão de 20 mg/dia. O uso por cinco anos reduziu as taxas de recidiva em 41% dos casos e de morte por câncer de mama em até 34% das pacientes. Trata-se de uma pró-droga que precisa ser metabolizada através do citocromo P450 CYP2D6 à sua forma metabolicamente ativa, o Endoxifeno (figura 1). Assim como os Raloxifeno, Toremifeno, Arzoxifeno e Elasoifeno, o Tamoxifeno pode agir como antagonista ou agonista, dependendo do tecido-alvo (PAIK, 2012)

O Endoxifeno bloqueia a proliferação celular por meio da inibição da transformação do fator de crescimento alfa, diminuição do fator de crescimento insulina like e estimulação da transformação do fator de crescimento beta. Os mecanismos de resistência à droga ainda não estão totalmente elucidados (VISVANATHAN et al., 2009). Em outros tecidos, como o osso e o uterino, o Tamoxifeno age como agonista estrogênico e pode aumentar a incidência de lesões endometriais, embora a grande maioria delas não evolua para câncer (DELIGDISCH et al 2000). Outros conhecidos efeitos colaterais são: eventos tromboembólicos, artralguas, acidentes vasculares cerebrais isquêmicos, fogachos, cefaléia e aumento do risco de sarcomas uterinos (CHLEBOWSKI et al., 2009)

**Figura 1: Representação esquemática do metabolismo do Tamoxifeno**



Fonte: Stearns e Rae, 2008

Além disso, o uso adjuvante (pós-operatório) do Tamoxifeno está associado a um ganho significativo, tanto em sobrevida livre de doença, quanto em sobrevida global para as mulheres com tumores que apresentam receptores hormonais positivos ou desconhecidos (LANCET, 1998).

Em mulheres mais idosas e com tumores positivos para receptores hormonais (em exame realizado em material de biópsia), o tratamento com tamoxifeno foi utilizado produzindo 47% de respostas positivas em 47 pacientes tratadas por 3 a 6 meses. Neste estudo, 80% das pacientes tinham tumores positivos para receptor de

estrógeno e em 79% dos casos os tumores eram maiores que 5 cm. A toxicidade foi leve e a sobrevida mediana global estimada aos 5 anos foi de 59% (FORNIER et al., 1999).

Assim, ressalta-se que a utilização do tratamento hormonal para câncer de mama ainda apresenta questões que permanecem para o futuro. Entre elas, destaca-se a importância da ordem das intervenções e a combinação de drogas diferentes, que ainda deverão ser estudadas.

## **2. JUSTIFICATIVA**

A neoplasia mamária quando descoberta e tratada em estágio inicial apresenta bom prognóstico, pois pode atenuar a mortalidade e melhorar a sobrevida do paciente. O diagnóstico precoce do câncer de mama tem importância fundamental para o tratamento e prognóstico da doença. Assim, o uso do Tamoxifeno no tratamento desta neoplasia é de fundamental importância para proporcionar ao paciente um tratamento menos agressivo e invasivo.

## **3. OBJETIVOS**

- Demonstrar o aumento do câncer de mama nos últimos anos.
- Avaliar o uso do Tamoxifeno no tratamento desta neoplasia.
- Ressaltar a importância da atenção farmacêutica ao paciente oncológico.
- Elucidar os principais efeitos colaterais do Tamoxifeno.

## **4. METODOLOGIA**

Trata-se de um artigo de revisão bibliográfica baseado em sites de busca como Google Acadêmico e Scielo. As palavras-chave utilizadas para esta busca foram: neoplasia mamária, atenção farmacêutica, tamoxifeno e câncer.

## **5. CONCLUSÃO**

Conclui-se que:

- Nos últimos anos o câncer de mama vem crescendo significadamente, estando entre as neoplasias mais frequentes entre as mulheres e uma das principais causas de morte.
- O Tamoxifeno é um dos principais quimioterápicos indicados no tratamento da neoplasia mamária, considerado um agente antiestrogênio não esteroide com ação competitiva com o estradiol.
- A presença do farmacêutico na atenção ao paciente oncológico vem crescendo a cada dia. Sua importância fundamental está presente desde o preparo dos agentes quimioterápicos, até a orientação ao paciente quanto a posologia, eficácia e possíveis efeitos colaterais decorrentes da medicação.
- Embora o Tamoxifeno esteja entre os agentes quimioterápicos mais indicados para o tratamento da neoplasia mamária, esta droga apresenta efeitos colaterais como fogachos, sudorese e secreções vaginais. Em alguns casos considerados raros, estudos apresentam alguns efeitos adversos, como coágulos sanguíneos, acidente vascular encefálico e câncer endometrial.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBRECHT, CAM. Análise de sobrevivência de pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital Santa Rita de Cássia, na cidade de Vitória, Espírito Santo. **Dissertação de mestrado**. Vitória-ES, Universidade Federal do Espírito Santo, 2011.

ALMEIDA, J.R.C. **Farmacêutico em oncologia – uma nova realidade**. São Paulo: Atheneu, 2006.

ANDERSON, B.O; BRAUN, S; LIM, S; SMITH, R.A; TAPLIN, S; THOMAS, D.B. Global Summit early detection panel. **Breast J.** p. 51 - 59. 2003.

ALLRED, D.C; ANDERSON, S.J; PAIK, S; WICKERHAM, D.L, NAGTEGAAL, I.D; SWAIN, S.M, et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. **J ClinOncol.**v.30, n.12, p. 1268-1273, 2012.

ANDRADE, C.C. Farmacêutico em Oncologia: as interfaces Administrativas e Clínicas. **Revista de Farmácia Hospitalar – Pharmacia Brasileira**, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativas 2010. Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Controle do câncer de mama: documento de consenso. Rio de Janeiro, 2004.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº. 220, de 21 de setembro de 2004. Aprova o regulamento técnico de funcionamento dos serviços de terapia antineoplásica. Diário Oficial da União. Brasília-DF, 2004.

DELIGDISCH, L; KALIR, T; COHEN, C.J, LATOUR, M; LE BOUEDEC, G. Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer. **GynecolOncol.** v.78, n. 2, p. 181-186, 2000.

DUARTE, T.P; ANDRADE, A.N. Enfrentando a mastectomia: análise dos relatos de mulheres mastectomizadas sobre questões ligadas à sexualidade. Estudos de Psicologia. Natal, v.8, n.1, p. 155 – 163, 2003.

ESCOBAR, G. Um novo modelo para a oncologia. Newsletter científico do **Centro de Combate ao Câncer**. São Paulo, ed.1, n.1, 2010.

FERLAY J, SOERJOMATARAM I, ERVIK M, DIKSHIT R, ESER S, MATHERS C, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide - **IARC Cancer Base. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.** v.1.0, 2013.

FORNIER, M; Munster, P; SEIDMAN, A.D. Update on the management of advanced breast cancer. **Oncology (Huntingt)**. v.13, p. 647-658, 1999.

GANZ, P.A. Impact of tamoxifen adjuvant therapy on symptoms, functioning, and quality of life. **J Natl Cancer Inst. Monogr.** n.30, p.130-134, 2001.

HANSEL, D. Fundamentos da Patologia, Câncer de Mama. Rio de Janeiro Guanabara. p. 553 – 557. 2007.

INCA - Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2014: Incidência de câncer no Brasil [database on the Internet]. Brasília, Brasil: Ministério da Saúde. 2013. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>. Acesso em: 23/04/2017.

KALINKE, LP; KOCHLA, KRA; LABRONICI, LM; LIMA, T; VISENTIN, A; TESTONI, R. Evolução das pacientes submetidas à cirurgia de mama em drenagem aspirativa. **Cogitareenferm.** v.16, n.4, p.689-694, 2011.

LANCET. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.** v. 351, p. 1451-1467, 1998.

NAI, GA; FLEURY, A; JACOB, MFFB; SILVA, EGA; BARBOSA, RL. Diagnóstico mamográfico de microcalcificações suspeitas para malignidade e sua correlação com os achados anatomopatológicos. **Revista Brasileira de Clínica e Terapêutica.** v.32, n.3, p.134-138, 2006.

NAI, GA; VILHEGAS, RB; JACOB, MFFB; MARTINS, JF; LOPES, CCB; OOLIVEIRA, KS. Projeto de extensão universitária de orientação sobre o câncer de mama. **Revista Brasileira de Medicina.** v.66, p.342-346, 2009

NETO, J.F.M. **Farmácia Hospitalar e suas interfaces com a saúde.** São Paulo: RX editora, 2005.

OLIBONI, L. S; CAMARGO; A L. Validação da Prescrição Oncológica: O papel do farmacêutico na prevenção de erros de medicação. v.29, n.2, p.147-152, 2009.

OLIVEIRA, V.M; ALDRIGHI, J.M; RINALDI, J.F. Quimioprevenção do Câncer de Mama. **Revista da Associação Médica Brasileira.** v. 52, n.6, p.453-459, 2006.

SCLOWITZ, ML; MENEZES, AMB; GIGANTE, DP; TESSARO, S. Condutas na prevenção secundária do câncer de mama e fatores associados. **Revista de Saúde Pública.** v.39, n.3, p.340-349, 2005.

SONG, YJ; SHIN, SH; CHO, JS; PARK, MH; YOON, JH; JEGAL, Y. The role of lymphovascular invasion as a prognostic factor in patients with lymph nodepositive operable invasive breast cancer. **Journal of Breast Cancer.** v.14, n.3, p. 198-203, 2011.

SOUZA, T. O Farmacêutico e a Farmácia Oncológica. Disponível em: <http://www.idecursos.com.br/o-farmacutico-e-a-farmacia-oncologica/>. Acesso em: 12 de março de 2017.

STURARO, D. A importância do acompanhamento farmacoterapêutico em pacientes onco-hematológico. **Revista Brasileira de Hematologia Hemoter.** v.31, n.3, p.124, 2009.

VISVANATHAN, K; CHLEBOWSKI, R.T; HURLEY, P; COL, N.F; ROPKA, M; COLLYAR, D; et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on the Use of Pharmacologic Interventions Including



Tamoxifen, Raloxifene and Aromatase Inhibition for Breast Cancer Risk reduction. **J Clin Oncology**.v.27, n. 19, p.3235-3258, 2009.

VOGEL, V.G; CONTANTINO, J.P; WICKERHAM, D.L; CRONIM, W.M; CECHINI, R.S; ATKINS, J.N;et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. **JAMA**.v.295, n.23, p.2727-2742, 2006.

WHITE CA, Body Images in Oncology. In: Cash TF, Pruzinsky T. Body Image: a Handbook of Theory, Research, and Clinical Practice. New York/London. **The Guilford Press**. p. 379-386, 2002.