

Efeitos adversos do Tamoxifeno em paciente com câncer de mama.

Adverse effects of Tamoxifen in breast cancer patients.

Thiago Almeida

Centro Universitario de Volta Redonda - UniFOA
Thiago_tadeu_almeida@hotmail.com

Igor Ferreira Cortez

Centro Universitario de Volta Redonda - UniFOA
cortezigor14@gmail.com

Caio Meirelles de Souza

Centro Universitario de Volta Redonda - UniFOA
cmeirelles99@gmail.com

**Maria de Fátima Correia Amorim
Casal**

Centro Universitario de Volta Redonda - UniFOA
maria.casal@foa.org.br

Luciano Robrigues Costa

Centro Universitario de Volta Redonda - UniFOA

luciano.costa@foa.org.br

RESUMO

O câncer de mama é a neoplasia de maior incidência e mortalidade entre as mulheres no Brasil. Quanto ao tipo histológico, o carcinoma ductal é o mais prevalente, seguido do lobular infiltrativo e de outros subtipos. Já na classificação molecular há o Luminal A e Luminal B, com receptores hormonais positivos e, portanto, tornam-se alvos da terapia sistêmica com Tamoxifeno, considerada a principal hormonioterapia adjuvante na pré-menopausa. A droga possui ação antagonista no tecido mamário e agonista em outros sítios, contribuindo para os principais efeitos adversos relatados como fogacho, ressecamento vaginal, esteato-hepatite, risco aumentado de câncer de endométrio e de útero, além da retenção hídrica. Este artigo teve como objetivo relatar o caso de uma paciente que fez uso de Tamoxifeno e relacionar aos seus principais eventos adversos. Conclui-se que diante das adversidades encontradas no tratamento hormonal, o benefício se sobrepõe aos riscos relatados.

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

ABSTRACT

Breast cancer is the neoplasm with the highest incidence and mortality among women in Brazil. As for the histological type, ductal carcinoma is the most prevalent, followed by infiltrative lobular and other subtypes. In the molecular classification, there are Luminal A and Luminal B, with positive hormone receptors and, therefore, become targets of systemic therapy with Tamoxifen, considered the main adjuvant hormone therapy in premenopause. The drug has an antagonistic action in the breast tissue and an agonist in other sites, contributing to the main adverse effects reported, such as hot flashes, vaginal dryness, steatohepatitis, increased risk of endometrial and uterine cancer and water retention. This article aimed to report the case of a patient who used Tamoxifen and relate it to her main adverse events. It is concluded that, given the adversities encountered in hormone treatment, the benefit outweighs the reported risks.

Keywords: : Breast cancer. Tamoxifen. Adverse effects.

1 CONTEXTO

O câncer de mama é a neoplasia mais comum e de maior mortalidade entre as mulheres no Brasil. Segundo o Instituto Nacional do Câncer, o impacto gerado por essa neoplasia é tanto que, de 2019 a 2020, foram registradas 36.328 mortes e uma estimativa de 66.280 novos casos para 2022, no Brasil.

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

Algumas terapias podem ser empregadas, conforme descrito pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Carcinoma de Mama do Ministério da Saúde (2018), entre elas, as com ações locais, como a radioterápica e a cirúrgica, além das sistêmicas, que abrangem a quimioterapia, a terapia hormonal, a imunoterapia e os produtos biológicos, sendo usadas, em sua grande maioria, após a cirurgia, recebendo o nome de terapia adjuvante (REINERT et al., 2016).

As terapias podem ser classificadas em adjuvante e neoadjuvante. A primeira é realizada após a cirurgia para eliminar as possíveis micrometástases, já a segunda é padrão de tratamento no câncer de mama avançado localmente, feita antes da cirurgia, buscando reduzir o estágio do tumor primário para permitir cirurgias conservadoras com margem de segurança (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2016). A terapia endócrina neoadjuvante tem eficácia comprovada devido a sua alta tolerabilidade, permitindo assim maior adesão ao tratamento, especialmente em pacientes na pós-menopausa com receptor de estrogênio positivo e HER2 negativo, sendo indicado nesses casos inibidores de aromatase (BARCHIESI et al., 2020). A terapia com Tamoxifeno (TMX) abordada neste trabalho é um tratamento adjuvante devido a histologia e imunohistoquímica apresentada no caso (VALENTE, 2022).

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

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

Em relação ao tipo molecular, os mais comuns são o luminal A quando há receptor de estrógeno (RE) e progesterona (RP), com negatividade para receptor do fator epidérmico humano 2 (HER2) e luminal B com alta presença de RE, enquanto o RP pode estar presente em alta ou em baixa quantidade nas células (BATISTA e NARDIN, 2018, p. 2). O primeiro tipo apresenta melhor prognóstico e maior sobrevida por responder mais à endocrinoterapia, enquanto o luminal B vem sendo associado a uma maior recidiva da doença (PRAT et al., 2015).

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

Os efeitos colaterais mais comuns, considerados leves são: fogachos, distúrbios do ciclo menstrual, náusea, cefaleias e tontura. Já as sintomatologias consideradas mais graves são: aumento do risco de tromboembolismo e risco aumentado de câncer de endométrio (BATISTA e NARDIN, 2018).

Portanto, o objetivo deste trabalho é analisar e relacionar os principais eventos adversos do TMX, a partir do relato de caso de uma paciente com câncer de mama em tratamento com a droga em questão.

2 APRESENTAÇÃO DO CASO

Este trabalho está sob o escopo do “Projeto de Educação no Trabalho para a Saúde do Centro Universitário de Volta Redonda - PET-UniFOA”, registrado no CAAE sob o número 30457714.1.0000.5237.

Mulher 55 anos, natural e moradora de Volta Redonda apresentava dor em seio esquerdo devido a contratura capsular da prótese. Durante o exame físico em consulta com o mastologista foi observado mamas médias, cônicas, simétricas sem alterações na inspeção estática ou dinâmica, palpação dolorosa e com presença de enrijecimento de prótese no quadrante lateral à esquerda, cadeias axilares e supra e infraclaviculares livres, além de descarga papilar negativa bilateral. Devido a queixa da paciente de mastalgia e o uso de próteses mamárias, optou-se por não realizar a mamografia e solicitar como primeiro exame, a Ressonância Magnética (RNM) das mamas, cujo resultado evidenciou nódulo complexo sólido-cístico de realce heterogêneo pelo meio de contraste venoso, com curva cinética persistente e localizado na união dos quadrantes superiores da mama direita. Imagem sugerindo esteatonecrose de 1,1 cm no quadrante superior lateral da mama direita, além de indicativos sinais de contratura capsular da prótese esquerda e cistos simples nas mamas, apresentando BIRADS 4. A ultrassonografia mamária foi solicitada para definir localização do nódulo e, posteriormente, realização de biópsia por agulhamento. Teve como resultado três nódulos mamários na mama direita, na união dos quadrantes externos da mama direita, o segundo, na união dos quadrantes superiores da mama direita, e o terceiro na união dos quadrantes superiores da mama direita, todos com característica de nódulo sólido com área cística central, hipocogênico, oval de contornos lobulados, classificados em BI-RADS 3. A paciente foi submetida à cirurgia de nodulectomia com capsulectomia e troca de implante mamário. O material foi enviado para biópsia e o anatomopatológico sugeriu foco de hiperplasia ductal atípica associada a atipia epitelial plana, hiperplasia ductal usual, microcalcificações intraluminais, adenose simples, dilatação ductal e fibrose estromal e imunohistoquímica com resultado de carcinoma ductal in situ e as margens do tumor livres, imunohistoquímica positivo para receptor de estrógeno e progesterona.

3 TRATAMENTO

Paciente foi acompanhada pela Mastologia e pelo serviço de Oncologia e sua proposta terapêutica envolveu 25 sessões de radioterapia e o uso do TMX por cinco anos. Dentre os efeitos adversos relatados pela paciente o fogacho foi a principal queixa, principalmente nos primeiros três meses e que ainda estão presentes com um ano da endócrinoterapia. Referia diagnóstico prévio de ansiedade e devido a depressão

iniciou Agomelatina 25 mg/dia por prescrição psiquiátrica, em associação com acompanhamento psicológico. Ao longo do primeiro ano de tratamento, a paciente relatou secreta vaginal, fazendo uso de hidratantes e lubrificantes vaginal, agora em tratamento com ácido hialurônico. A paciente tem programação de uso do TMX por mais quatro anos e faz rastreamento de metástase semestral com mamografia, USG e RM.

4 DISCUSSÃO

O caso descrito apresentou imunohistoquímica com resultado de carcinoma ductal in situ imunopositivo para receptor de estrogênio e progesterona. Dessa forma, como indicado, foi prescrito a terapia hormonal com comprovado benefício em sobrevida global, associado a um perfil de toxicidade leve e manejável (BATISTA e NARDIN, 2018). Entretanto, notou-se alguns efeitos adversos esperados durante a terapêutica.

Dentre os sintomas adversos do TMX já citados, a paciente do caso relatado apresentou fogacho, secreta vaginal e depressão, corroborando com a literatura (BATISTA e NARDIN, 2018). É possível inferir que a droga em uso levou a supressão ovariana da paciente, sendo assim, ocasionou a menopausa fármaco-induzida, de modo a provocar sintomas característicos desse período que são similares aos efeitos colaterais.

Bastista e Nardin (2018), em seu estudo de coorte no Instituto de Farmacologia clínica Dr. Margareth-Fischer-Bosch Estugarda, Alemanha, avaliaram trimestralmente 163 pacientes do com câncer de mama, sendo em ordem decrescente as queixas apresentadas, nos primeiros três meses 46,2% pacientes relataram fogacho e 6,41% de fadiga. Já no segundo semestre, 30,67% relataram fogacho e 9,2% fadiga. Com um ano da droga, 39,13% apresentavam fogacho e 14,49% de fadiga. A paciente do caso referiu ser o sintoma mais desagradável como evidenciado no estudo de coorte acima, o fogacho.

Em seu estudo prospectivo randomizado, Juliato (2015) apontou dados de uma coorte com 241 pacientes de três hospitais em São Francisco- Califórnia com câncer de mama, dentre essas, 64% mulheres queixaram-se de fogacho, 35% de secreta vaginal e 6% de alterações de humor e depressão.

Dentre autores que descrevem o fogacho como efeito do TMX, Helland et al. (2019) em seu estudo de coorte descreveram 220 mulheres portadoras de câncer de mama dos hospitais universitários de Haukeland e Stavanger, Astard-Noruega, na qual 86,8% das mulheres relataram fogachos no primeiro ano com a droga e ao longo de três anos de hormonioterapia, 40% das pacientes continuaram com a queixa de fogacho. O autor ainda aponta outros efeitos nesse estudo, como a secreta vaginal em 18,2% das mulheres e diminuição da libido em 25,9% das pacientes. Sob essa perspectiva, a atrofia vaginal é mencionada como a principal alteração ginecológica relacionada ao uso do TMX na literatura, de maior incômodo para a mulher, sendo a secreta vaginal sua manifestação clínica predominante. Este efeito foi observado na paciente relatada, sendo prescrito hidratante, lubrificante vaginal e o ácido hialurônico.

O tratamento com ácido hialurônico é recente e tem indicação tópica nos casos de atrofia e/ou ressecamento vaginal. Esse composto aumenta níveis de umidade dentro das células que melhora os sintomas de atrofia, além de aumentar a lubrificação. Essa substância tem um perfil de eficácia similar ao do estrogênio vaginal, sendo uma boa alternativa para pacientes com contraindicação para ao uso de hormônio (DA SILVA et. al., 2021). Em estudo prospectivo e multicêntrico, realizado por Nappi et al. (2020) em dois centro médicos da Eslováquia, 40 mulheres na pós-menopausa fizeram uso tópico a cada três dias por três meses da substância em questão, como resultado, apresentou melhora significativa de 100% das pacientes em estudo, assim como a paciente do caso.

5 CONCLUSÃO

A hormonioterapia adjuvante com TMX é a terapêutica de escolha para mulheres com câncer de mama na pré-menopausa e com imunorreceptor positivo, como descrito no artigo. A literatura, entretanto, traz relatos dos efeitos adversos da medicação, sendo possível a abordagem sintomática em concomitância com o TMX, conferindo dessa forma, melhor qualidade de vida e maior sobrevida às pacientes.

6 EXERCÍCIOS DE APRENDIZADO

1- Terapia com Tamoxifeno abordada neste trabalho é um tipo de tratamento neoadjuvante. Julgue esta alternativa:

() correta () incorreta

Resposta: incorreta.

2- Qual a neoplasia mamária de maior incidência?

a) Mucinoso

b) Lobular infiltrativo

c) Carcinoma ductal

d) Adenoide-cístico

Resposta: C

3- Cite 3 efeitos adversos do Tamoxifeno observados no caso descrito:

Resposta: fogacho, secreta vaginal, depressão.

REFERÊNCIAS

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Breast Cancer Hormone Receptor Status: Treating Breast Cancer**. Atlanta: American Cancer Society, 2016. Disponível em: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8581.00.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2022.

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

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

DA SILVA, A.S; Baines G.; Araklitis G.; Robinson D.; Cardozo L.. Modern management of genitourinary syndrome of menopause. **Faculty Reviews**. v. 10, n. 25, 2021.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA/MS). **Estatísticas de câncer**. Rio de Janeiro, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer> . Acesso em: 29 set. 2022.

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

MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. **Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas Carcinoma de Mama**. 2018. Disponível em: [http:// https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/julho/16/Portaria-Conjunta-n-19--PCDT-Carcinoma-de-Mama.pdf](http://https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/julho/16/Portaria-Conjunta-n-19--PCDT-Carcinoma-de-Mama.pdf). Acesso em: 17 abr. 2021.