



## A RELAÇÃO RISCO-BENEFÍCIO DA UTILIZAÇÃO DO TAMOXIFENO PARA A QUIMIOPREVENÇÃO DO CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

TATIANE SILVA MOREIRA BEZERRA; AMANDA ELLEN ANDRADE FELÍCIO;  
MARIA CLARA PIMENTEL GOMES; VITÓRIA HELLEN TORQUATO; IGOR DA  
SILVA BOMFIM

### RESUMO

**Introdução:** O câncer continua sendo uma das doenças mais incidentes em todo o mundo, com cerca de 20 milhões de novos casos em 2022, segundo a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC). O câncer de mama é o segundo mais incidente entre as mulheres, logo, esses dados evidenciam a necessidade da atenção para o diagnóstico precoce e a quimioprevenção da doença. O Tamoxifeno (TAM) foi o primeiro fármaco aprovado para quimioprevenção e apresentou grande impacto na saúde de pacientes com alto risco para o desenvolvimento da doença, porém revelou diversos efeitos colaterais com o uso prolongado. **Objetivos:** Este estudo tem como objetivo analisar os riscos e benefícios da utilização de TAM como estratégia de quimioprevenção ao câncer de mama. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão bibliográfica de caráter integrativa e exploratória, utilizando de artigos científicos publicados nas bases de dados Google Acadêmico, Sciencedirect e PubMed entre 2019 e 2024. Foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) por meio do operador booleano “and”: “Breast Neoplasms” [AND] “Tamoxifen” [AND] “Chemoprevention”. Os critérios de inclusão foram artigos publicados em inglês e com associação aos temas Câncer de Mama, Tamoxifeno e Quimioprevenção. Os critérios de exclusão foram artigos disponíveis para acesso com custos associados e capítulos de livros. **Resultados:** O Tamoxifeno em doses baixas proporcionou menos efeitos colaterais e menor descontinuação do tratamento, comparado com doses maiores. O Raloxifeno se mostrou uma boa opção, porém, trata-se de um medicamento menos acessível. **Conclusão:** Atualmente, o tema ainda carece de estudos relevantes quanto ao risco-benefício, porém, concluiu-se que apesar da crescente adesão ao uso do Raloxifeno, o TAM em baixas doses trata-se de uma opção superior, pela facilidade de administração, custo reduzido e alta segurança.

**Palavras-chave:** Ações farmacológicas; Efeitos Colaterais; Neoplasias da mama; Quimioprevenção; Reações Adversas.

### 1 INTRODUÇÃO

Câncer é definido como um conjunto de doenças de expressão descontrolada de genes, causando um crescimento desordenado de células. A causa dessa patologia tem sido entendida como uma combinação de fatores genéticos e ambientais (Hoff, 2013).

De acordo com dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), estima-se mais de 73 mil novos casos de neoplasias de mama para o triênio de 2023 a 2025, condizendo a um risco de 66,54 casos a cada 100 mil mulheres. Esses dados evidenciam a necessidade da atenção para o diagnóstico precoce e as possibilidades de prevenção da doença (Inca, 2022).

Dentre as estratégias preventivas, tem-se o rastreamento. Ademais, a mudança dos hábitos alimentares, a parada no consumo de álcool e tabaco e a limitação do uso de hormônios sintéticos, como em terapias de reposição hormonal e contraceptivos hormonais, podem reduzir a chance de desenvolver a neoplasia. A quimioprevenção também é uma estratégia recomendada, apresentando bastante relevância nesse contexto (Sun et al., 2017).

A partir disso, a quimioprevenção consiste no uso de agentes químicos naturais ou sintéticos para interromper, reverter ou evitar os processos biológicos que levam ao desenvolvimento do câncer. As principais classes de medicamentos quimioprotetores contra a neoplasia mamária são: Inibidores de Aromatase (IAs) e Moduladores Seletivos do Receptor de Estrogênio (MSREs). Quanto à classe dos MSREs, o Tamoxifeno (TAM) foi o primeiro fármaco aprovado e apresentou grande impacto na saúde de pacientes com alto risco para o desenvolvimento da doença (Baptistella et al., 2021).

Esse medicamento atua inibindo o crescimento das células tumorais na mama através da competição antagônica pelo receptor hormonal de estrógeno. No entanto, sabe-se que o uso prolongado desse medicamento pode causar efeitos adversos, como fogachos, náuseas, fraturas ósseas, eventos tromboembólicos, e, nos piores casos, metaplasias no endométrio (Vizzotto et al., 2023).

Desse modo, esse estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura, sobre os riscos e benefícios da utilização de TAM como estratégia de quimioprevenção ao câncer de mama.

## 2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica de caráter integrativa e exploratória, utilizando artigos científicos publicados nas bases de dados Google Acadêmico, Sciencedirect e PubMed entre 2019 e 2024.

Foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) por meio do operador booleano “and”: “Breast Neoplasms” [AND] “Tamoxifen” [AND] “Chemoprevention”.

Os critérios de inclusão foram artigos publicados em inglês e com associação aos temas Câncer de Mama, Tamoxifeno e Quimioprevenção. Os critérios de exclusão foram artigos disponíveis para acesso com custos associados e capítulos de livros. A seleção foi concluída com 4 artigos analisados na íntegra que se adequavam ao objetivo de investigar os riscos e benefícios do tamoxifeno na quimioprofilaxia do câncer de mama.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em um estudo, 660 mulheres com idade superior a 35 anos com lesões de alto risco para câncer de mama foram avaliadas quanto à adesão à quimioprofilaxia com o TAM. As taxas de descontinuação em 1 ano foram menores para Tamoxifeno em dose baixa (6,7%) versus TAM 20 mg (15,0%). Verificou-se também que a adesão à quimioprevenção com TAM ainda é baixa, principalmente por conta dos efeitos colaterais (Bychkovsky et al., 2022).

Em contraponto, o TAM foi o único agente de quimioprevenção que beneficiou mulheres na pré-menopausa sem histórico de câncer com uma redução clinicamente importante da densidade mamográfica da mama, que se configura como um fator de risco para

a neoplasia mamária, após mais de 1 ano de tratamento (Salazar et al., 2021).

Além disso, um estudo foi realizado com mulheres na pós-menopausa com alto risco de câncer de mama, 96 eram usuárias de Tamoxifeno e 432 usavam Raloxifeno para quimioprevenção. Descobriu-se que 44% das mulheres que usaram Tamoxifeno não tinham evidências de que os benefícios superavam os riscos. Em contrapartida, 5% dos utilizadores de Raloxifeno não tinham provas de que os benefícios superavam os riscos, enquanto 43% e 52% tinham provas moderadas e fortes, respetivamente (Anderson et al., 2019).

Por fim, foi realizado estudo com pacientes sobreviventes de câncer tratadas com radiação torácica para o câncer primário, relacionando com o aumento do risco do desenvolvimento de câncer de mama. Logo, a pesquisa revelou que em comparação com o placebo, os pacientes que receberam doses baixas de TAM (5mg/dia por 2 anos) mostraram redução de biomarcadores estabelecidos como fatores de risco, como a área densa mamográfica e os níveis de IGF1 (Bhatia et al., 2021).

Bychkovsky et al. relatou que o Tamoxifeno em doses menores ofereceu eficácia semelhante para redução de risco após 3 anos de terapia com um menor quadro de efeitos colaterais do que 20 mg de TAM. Portanto, com menos reações adversas, as pacientes tinham menos chances de descontinuar a quimioprevenção. Isso é confirmado a partir do estudo de Bhatia et al., uma vez que os pacientes que receberam 5mg/dia de TAM por 2 anos revelaram diminuição do risco de câncer de mama em pacientes em terapia com radiação torácica. No entanto, um empecilho no contexto atual é a indisponibilidade do comprimido de 5mg no mercado, logo, indica-se dividir o comprimido de 10mg ou usá-lo em dias alternados (Decensi et al., 2019).

Segundo Salazar et al. (2021), apenas o uso de TAM foi associado a uma redução importante da densidade mamográfica da mama em mulheres na pré-menopausa após mais de 12 meses de tratamento. O TAM, apesar de estar presente na mesma classe medicamentosa do Raloxifeno, possui mecanismo de ação um pouco diferenciado, já que revela atividade pró-apoptótica através da inibição do inibidor canceroso da proteína fosfatase 2A e da fosfo-Akt, e com isso, mostrou uma redução desse relevante fator de risco para a neoplasia, diferente do Raloxifeno. Contudo, Anderson et al. afirma que o Raloxifeno foi mais comumente usado como medicamento quimioprofilático do que o Tamoxifeno. Suas pesquisas mostraram que o Raloxifeno apresenta maiores evidências de risco-benefício favoráveis, por menor risco de eventos adversos graves, como câncer de endométrio, catarata e tromboembolismo. No entanto, o risco de fraturas e acidente vascular cerebral (AVC) se mostrou equivalente entre os dois medicamentos.

Visto isso, é importante o enfoque para vários fatores determinantes durante à utilização do fármaco, como o custo-benefício, a administração, o perfil de segurança e a tolerabilidade. Apesar do Raloxifeno apresentar melhor segurança e tolerabilidade, o TAM apresenta baixo custo quando comparado a essa medicação.

**Tabela 1:** Especificações dos Artigos Analisados

AUTOR E ANO	TÍTULO	TIPO DE ESTUDO	PRINCIPAIS RESULTADOS
BHATIA et al. (2021)	<b>A Randomized Phase IIb Study of Low-dose Tamoxifen in Chest-irradiated Cancer Survivors at Risk for Breast Cancer</b>	Ensaio Clínico Randomizado	Neste estudo em sobreviventes de câncer no tórax irradiado, descobrimos que o tamoxifeno em baixas doses é eficaz na redução de biomarcadores estabelecidos de risco de câncer de mama e pode servir como uma estratégia de redução de risco.
SALAZAR et al. (2021)	<b>Chemoprevention Agents to Reduce Mammographic Breast Density in Premenopausal Women: A Systematic Review of Clinical Trials</b>	Revisão Sistemática	O tamoxifeno causou redução na densidade mamária mamográfica em mulheres na pré-menopausa sem histórico de câncer de mama após mais de 1 ano de tratamento.
ANDERSON et al. (2019)	<b>Risk versus benefit of chemoprevention among raloxifene and tamoxifen users with a family history of breast cancer</b>	Estudo de Coorte Prospectivo	O Raloxifeno teve um risco-benefício mais favorável do que o Tamoxifeno na quimioprevenção.
BYCHKOVSKY et al. (2022)	<b>Initiation and tolerance of chemoprevention among women with high-risk breast lesions: the potential of low-dose tamoxifen</b>	Estudo de Coorte Prospectivo	Baixa dose de tamoxifeno é a escolha mais popular na quimioprevenção

#### 4 CONCLUSÃO

A quimioprevenção do câncer de mama com uso do TAM mostra-se um tema que ainda carece de estudos relevantes quanto ao risco-benefício. Este estudo concluiu que o TAM continua sendo um grande aliado na quimioprofilaxia das neoplasias mamárias, proporcionando melhores resultados ao ser indicado em baixas doses, por causar menos efeitos colaterais, comparado com doses maiores. Trata-se de uma opção atraente, pela facilidade de administração, custo reduzido e alta segurança.

#### REFERÊNCIAS

ANDERSON, C.; NICHOLS, H. B.; HOUSE, M.; SANDLER, D. P. Risk versus Benefit of Chemoprevention among Raloxifene and Tamoxifen Users with a Family History of Breast Cancer. **Cancer Prev Res (Phila)**, v. 12, n.11, p. 801-808, 2019. DOI: 10.1158/1940-6207.

BAPTISTELLA, M. M.; OLIVEIRA, C. S.; ASSUNÇÃO, R. R. S.; OLIVEIRA, P. F. Chemoprevention and cancer in the Brazilian context: From healthiness to diagnosis. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 8, p. e44610817448, 2021.

BHATIA, S.; PALOMARES, M. R.; HAGEMAN, L., et al. A Randomized Phase IIb Study

of Low-dose Tamoxifen in Chest-irradiated Cancer Survivors at Risk for Breast Cancer. **Clin Cancer Res**, v. 27, n. 4, p. 967-974, 2021.

BYCHKOVSKY, B.; LAWS, A.; KATLIN, F., et al. Initiation and tolerance of chemoprevention among women with high-risk breast lesions: the potential of low-dose tamoxifen. **Breast Cancer Res Treat**, v. 193, n. 2, p. 417-427, 2022.

DECENSI, A.; PUNTONI, M.; GUERRIERI-GONZAGA, A., et al. Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Local and Contralateral Recurrence in Breast Intraepithelial Neoplasia. **J Clin Oncol**, v. 37, n. 19, p. 1629-1637, 2019.

HOFF, P. M. G. Tratado de oncologia. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2013. 2829 p. INCA - Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acesso em: 9 mar. 2024.

SALAZAR, A. S.; RAKHMANKULOVA, M.; SIMON, L. E.; TORIOLA, A. T. Chemoprevention Agents to Reduce Mammographic Breast Density in Premenopausal Women: A Systematic Review of Clinical Trials, **JNCI Cancer Spectrum**, v. 5, n. 1, 2021.

SUN, Y. S.; ZHAO, Z.; YANG, Z. N.; XU, F.; LU, H.J.; ZHU, Z. Y.; SHI, W.; JIANG, J.; YAO, P.P.; ZHU, H. P. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. **Int J Biol Sci**, v. 13, n. 11, p.1387-1397, 2017.

VIZZOTTO JR, A. O. et al. Risk factors for the development of endometrial lesions in breast cancer patients using tamoxifen: a retrospective cohort study. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 50, p. e20233442, 2023.