

O CITRATO DE TAMOXIFENO NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA.

Wesley Nelo Da Silva¹

RESUMO

O Citrato de Tamoxifeno é o principal representante da classe de fármacos denominados moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERM), desde sua descoberta até os dias atuais, vem sendo muito prescrito e pesquisado, devido a sua eficácia no tratamento de carcinomas invasores e fibroadenomas benignos. Os estudos intensivos em torno de seu mecanismo de ação trouxeram grande conhecimento científico em relação a ação do hormônio estrogênio e sua atuação sob o organismo de mulheres no período pré e pós menopausa. Mesmo sendo comprovado efeitos colaterais indesejáveis e comprometedores da saúde, como tromboembolismo e câncer do endométrio, o Tamoxifeno ainda assim oferece mais benefícios em relação aos seus efeitos colaterais, sendo assim muito administrado nas intervenções de tratamento quimioprofilático de diversas patologias neoplásicas, sendo mais atuante no tratamento de mulheres portadoras de tumores de mama, pós cirurgia de mastectomia total ou parcial, resultante da retirada do carcinoma. O presente trabalho foi elaborado através de uma revisão sistemática e retrospectiva científica, a identificação e seleção dos artigos foi feita através de busca bibliográfica na Base de Dados MEDLINE, BIREME, SCIELO. A conduta de busca adotada foi: Tamoxifeno, Neoplasia de mama, Antagonista de estrogênio.

Palavras - chaves: Tamoxifeno, Neoplasia de Mama, Antagonista de Estrogênio, Modulador Seletivo de Estrogênio.

ABSTRACT

Tamoxifen Citrate is the main representative of the class of drugs called selectivemodulators of the estrogen receptor (SERM), from its discovery to the present day, has been widely prescribed and studied due to its efficacy in the treatment of invasive carcinoma and benign fibroadenomas. The intensive studies about its mechanism of action brought great scientific knowledge regarding the action of the hormone estrogen and its role in the body of women in the pre and post menopause. Although proven side-effects and health-compromising indejáveis, such as thromboembolism and endometrial cancer, Tamoxifen still offers more benefits in relation to its side-effects, sofar given chemoprophylaxis interventions in various neoplastic diseases, being more active in treatment of women with breast tumors, after surgery for total or partial mastectomy, resulting from the removal of the carcinoma. This work was developed through a systematic review and retrospective scientific identification and selection of articles was made through a bibliographic search in the database MEDLINE and BIREME, SCIELO. The approach adopted was to search: Tamoxifen, breast neoplasm, estrogen antagonist.

Keywords: Tamoxifen, Breast Neoplasia, Estrogen Antagonist, Modulator Selective Estrogen.

¹ Wesley Nelo Da Silva (Graduado em Farmácia e Bioquímica – Universidade Nove de Julho – São Paulo- SP – Brasil). E-mail:wesley.nelo@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Os moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERM's) foram descritos a cerca de 40 anos e até os dias atuais são considerados um dos tratamentos mais eficazes contra ação de carcinomas invasores em mulheres com diagnóstico de câncer de mama pós cirurgia de mastectomia ou também como tratamento adjuvante no controle de neoplasia mamária, descrito como quimioprofilaxia do câncer, quando se obtém diagnóstico precoce e preventivo com descarte de mastectomia parcial ou total (BERNARDES JR, 1998; DIEZ-PEREZ, 2006; SOUSA, 2000).

O fármaco mais conhecido e eficaz desta classe de SERM's é o Citrato de Tamoxifeno, reconhecido pela Food and Drug Administration (FDA) como um fármaco muito eficaz para profilaxia de carcinomas, trata-se de um principio ativo de ação anti-estrogênica não esteroideal, que age bloqueando o sitio de ligação do estrogênio em vários tecidos, o que acaba por sua vez impedindo o estrogênio de realizar sua síntese de RNA e proteínas intracelulares, levando a consequência de não proliferação de metástases, desta forma impedindo o evento de câncer contralateral (BEREZOVSKY, 2004).

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) e fator de crescimento semelhante a insulina ou somatomedinas (IGF-I), que ocasiona um aumento em globulinas do hormônio sexual (SHBG), uma globulina carreadora de hormônios sexuais, onde levará a grande diminuição de estrogênios livres (BOTOGOSKI, 2009; FACINA, 2003; NOGUEIRA, 2011; OLIVEIRA, 2006; SOUSA, 2000).

É importante frisar seu uso no tratamento de doenças benignas da mama, onde podemos citar incidências patológicas como Mastalgia Grave, alterações Fibrocísticas, e Fibroadenomas, conduzidas com tratamento de 10 mg ao dia, geralmente em um período compreendido por 3 meses, diferentes dos tratamento de carcinoma invasor compreendidos com dose diária de 20 mg em período mínimo de 5 anos (BERNARDES, 2004; FACINA, 2003).

Embora o efeitos positivos do citrato de Tamoxifeno garantam sucesso de tratamento tanto em mulheres com tumores benignos, como em mulheres com câncer de alto risco, o mesmo também apresenta por sua vez, efeitos colaterais diversos, como náuseas, vômitos, alterações menstruais e visuais, nervosismo, depressão, aumento de peso, tendo como destaque a doença

tromboembólica. Em casos de uso do fármaco por um período superior a cinco anos, não é raro encontrar relato de casos com surgimento de câncer do endométrio, e também foi possível observar de forma isolada, indícios de toxicidade ocular como relatado em alguns artigos científicos (BERNARDES, 2004; FACINA, 2003; INADA, 2005; TANAKA, 1997).

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 (BEREZOVSKY, 2004; SILVA, 2000).

Em diversos estudos são citados os benefícios de alguns efeitos colaterais do Citrato de Tamoxifeno, o principal deles é a ação deste fármaco sobre os receptores de estrogênio beta presentes nos ossos, ocasionando o aumento da renovação e densidade óssea e sendo um importante medicamento para tratamento de osteoporose, em mulheres pós menopausa, já que o mesmo previne a deterioração óssea, sendo comprovado a reabsorção óssea em diversos marcadores bioquímicos segundo Diez - Perez (2006), em estudo sobre SERM's (DIEZ-PEREZ, 2006).

O objetivo deste trabalho é avaliar as informações descritas nas literaturas ao longo dos últimos dez anos, com o intuito de averiguar o benefício científico que a classe de SERM's, em especial o Citrato de Tamoxifeno, trouxe em relação a ação dos estrogênios em diversos tecidos do corpo, assim como os diferentes sítios de ação descobertos, onde receptores alfa é predominante no fígado e tecidos reprodutivos, como útero, ovário e mamas, e receptores beta encontrado em sistema nervoso, ossos, pulmões, endotélio e próstata, sendo nosso foco principal a sua utilização em benefício do tratamento das neoplasias mamárias.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho foi elaborado através de uma revisão sistemática e retrospectiva científica, a identificação e seleção dos artigos foi feita através de busca bibliográfica na Base de

Dados MEDLINE, BIREME, SCIELO. A conduta de busca adotada foi: Tamoxifeno, Neoplasia de mama, Antagonista de estrogênio. O mapeamento de dados sobre a literatura foi conduzido entre Janeiro e Novembro de 2011. Foram selecionados para inclusão: estudos de coorte, caso controle e transversais, que por ventura tenham sido publicados em português e inglês, sendo excluído artigos publicados em outros idiomas. Os artigos científicos utilizados nesta obra, tiveram como parâmetro a seleção entre muitos outros artigos, sendo escolhidos aqueles que melhor atendem aos pontos de abordagem do trabalho de conclusão de curso.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Citrato de Tamoxifeno é um composto sintético lipossolúvel, de difusão passiva através da célula e membrana nuclear, que se liga a receptores de estrogênio (RE) no núcleo celular e forma um metabólito hidroxilado, é isômero trans, derivado de trifeniletileno não esteroide, descoberto a cerca de 40 anos, sua criação deu origem a uma classe de fármacos denominada como Moduladores Seletivos dos Receptores de Estrogênio, seu mecanismo de ação se deve a competição pelo sítio de ligação de receptores de estrogênio α ($ER\alpha$) presentes nos tecidos do aparelho reprodutivo e das mamas, e responsáveis pela mediação do desenvolvimento sexual e função reprodutiva, e também pela ligação de receptores de estrogênio β ($ER\beta$) presentes no ovário e cérebro. Sua eficácia nas neoplasias mamárias se deve ao fato de sua ligação ao receptor de estrogênio ser realizada de forma antagonista, impedindo desta forma que o estrogênio estimule a produção de RNA e proteínas intracelulares, este processo não deixará ocorrer a formação de células neoplásicas que não irão se disseminar por metástases, evitando a formação de novas formações tumorais, e eliminando a possibilidade do quadro de câncer contra lateral (BOTOGOSKI, 2009; BRODY, 2006; NOGUEIRA, 2011; SOUSA, 2000).

Em relação a farmacocinética o Citrato de Tamoxifeno é administrado por via oral e sua metabolização é ativa após passagem no sistema hepático, através do citocromo P450, possui absorção lenta e meia vida longa, cerca de 7 dias, devido a forte ligação a proteína albumina, recirculação entero – hepática e grande afinidade de ligação aos diversos tecidos. A N – desmetiltamoxifeno é um de seus principais e mais abundantes metabólitos, porém sua ligação aos receptores de estrogênio é fraca, já o 4 – hidroxitamoxifeno se liga fortemente ao receptor de estrogênio, mas em baixas quantidades, desta forma é verificado que a ação antiestrogênica do

tamoxifeno se deve por si próprio auxiliado pelos seus metabólitos, e a excreção dos metabólitos conjugados acontece por meio do sistema biliar nas fezes (BRODY, 2006; SOUSA, 2000).

Recentemente o Citrato de Tamoxifeno foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) como um fármaco de ação quimioprolifática, sendo desta forma a principal prescrição no tratamento dos carcinomas invasores, designados como câncer de alto risco e também para as alterações de mastalgia grave, fibrocísticas, e fibroadenomas, denominadas patologias benignas (BEREZOVSKY, 2004; BERNARDES, 1998; BRODY, 2006; DIEZ – PEREZ, 2006).

Efeitos colaterais indesejáveis

Os efeitos colaterais mais sérios relacionados a administração do Citrato de Tamoxifeno se referem principalmente ao aumento da atividade agonista nos receptores de estrogênio no tecido uterino, este fato leva a um estímulo da proteína dimétrica nomeada como fator de crescimento de transformação beta (TGF- β) que por sua vez pode atuar em um mecanismo celular autônomo induzindo a invasão celular e formação de metástases, isto é agravado também pela redução da proteína p27, responsável pelo controle de proliferação endometrial, a qual desta forma não realiza o controle de forma eficiente. Estas duas atividades exarcebam em duas vezes mais o risco de câncer endometrial, devido grande estímulo da proliferação endometrial, como hiperplasias, sarcomas, carcinomas e os pólipos, esse último é observado com morfologia diferente de pólipos usualmente encontrados no endométrio, apresentando características histológicas, onde é destacado uma diferenciação epitelial aberrante, indicio de proliferação e condensação estromal focal periglandular (BOTOGOSKI, 2009; BRODY, 2006; CÔRTEZ, 2006; FEITOSA, 2002; IWAKURA, 2004; PASTORE, 2007).

No caso dos pólipos a reprodução ocorre por um ciclo de eventos, denominado de ciclo celular, onde a ligação de um fator de crescimento com seus receptores específicos na superfície da célula ou no seu interior desencadearão um processo de proliferação celular, onde o fator de crescimento de transformação beta (TGF- β), pertencente à classe de proteínas métricas, por sua vez secretadas e estruturalmente relacionadas, estará atuando como mediadores locais, para regular as funções biológicas das células, ocorre então crescimento de tecido mesenquimal, regulando porção da matriz protéica extracelular, as substâncias envolvidas neste evento celular, refletem efeitos de inibição sobre células epiteliais, endotélio e tecido linfóide. Existe também uma ação de invasão celular e proliferação de metástases, provenientes de um mecanismo

autônomo do (TGF- β) fator de crescimento de transformação beta (BOTOGOSKI, 2009; BRODY, 2006; CÔRTEZ, 2006; FEITOSA, 2002; IWAKURA, 2004; TANAKA, 1997).

A ocorrência de eventos mitogênicos, leva à divisão celular, a mesma é controlada por mudanças de concentração intracelular e atividade de proteínas como as ciclinas e quinases protéicas dependente de ciclinas (CDK). As ciclinas têm capacidade de se ligar e ativar quinases protéicas (CDK) e estas por sua vez precisam das ciclinas para permanecerem ativas (BOTOGOSKI, 2009).

A proteína p27 é inibidora de ciclinas dependentes de quinase, seu aumento ocasiona inibição de atividades importantes das quinases protéicas dependente de ciclinas (CDK), esta atividade influencia na paralisação da célula na fase de gap 1 (G1) do ciclo, a proteína p27 possui 27-kDA, clonados em fungos, onde a expressão é reduzida no desenvolvimento e progressão de tumores epiteliais, linfóides e endócrinos. A proteína p27 quando reduzida ou ausente é essencial a carcinogênese do endométrio, uma vez que participa do controle de proliferação endometrial (BOTOGOSKI, 2009).

Outros riscos importantes a serem citados é o aumento triplicado do risco de tromboembolismo pulmonar, aumento do risco de trombose venosa profunda, aumento do risco de acidente vascular cerebral, e com menor expressão estudos também comprovam toxicidade ocular nos tratamentos de longo prazo ou em estudos com altas dosagens (60mg a 100 mg/m²) onde foi relatado manifestações descritas como retinopatia com pequenos pontos brancos, retinopatia cristalina, depósitos corneanos, neurite óptica, edema macular cistóide, déficit de acuidade visual, constrição periférica, escotoma central, lesões no epitélio pigmentado da retina, disfunção foveal e opacidade corneana superficial (BEREZOVSKY, 2004; BRODY, 2006; INADA, 2005).

Efeitos colaterais desejáveis e outras terapêuticas

Os moduladores seletivos do receptor de estrogênio tem atividade agonista em relação à homeostase de osso, isso se deve ao fato de que o organismo da mulher em estado de deficiência de estrogênio, aumenta em níveis exacerbados a reabsorção óssea, que torna se um agravante e desencadeia muitas vezes uma patologia de osteoporose (DIEZ – PEREZ, 2006; GILMAN, 2003; P.SILVA, 2011).

Dentro da classe de SERM's o Raloxifeno é mais usado no tratamento de osteoporose, porém o Citrato de Tamoxifeno vêm desempenhando ótima atividade na prevenção de perda óssea pós menopausa. Estudos *in vivo* exemplificaram redução do número e tamanho dos osteoclastos, a partir da administração de Tamoxifeno, desta forma seu uso como fármaco profilático no tratamento de osteoporose é cada vez mais explorado pela comunidade médica (DIEZ – PEREZ, 2006; GILMAN, 2003; P.SILVA, 2011).

Incidência e tratamento da patologia de câncer de mama

As últimas décadas foram marcadas por um grande aumento da incidência e da mortalidade através de casos de câncer de mama, este por sua vez é considerado um dos principais problemas de saúde mundial, onde é verificado através das mais diversas pesquisas que este fato se deve em grande maioria a interação de fatores genéticos influenciados principalmente por estilo de vida, hábitos de reprodução e meio ambiente, acometendo em sua grande maioria o sexo feminino, em porcentagem considerável de mulheres cada vez mais jovens, através desta neoplasia maligna (FACINA, 2003; OLIVEIRA, 2006).

Quando se relatam neoplasias mamárias os estudos apontam sua origem como genética, sendo 90% a 95% esporádicas, sem ligação familiar, influenciados por mutações somáticas que decorrem ao longo da vida, e somente 5% a 10% de causa hereditária, ou seja, familiar, ligadas as diversas mutações nucleotídicas, disseminadas em linhagem familiar, através de células germinativas, responsáveis pela pré disposição aos casos de neoplasias mamárias (OLIVEIRA, 2006).

Há décadas que inúmeros estudos da comunidade científica são intensificados pela busca do potencial de prevenção primária em relação ao carcinoma mamário. Na década de 70 foi um marco devido a descoberta de receptores de estrogênio encontrados nos lóbulos mamário de humanos, este evento pode proporcionar o aprimoramento de estudos no que se diz respeito ao efeito desejado designado como antiproliferativo. Somente em 29 de outubro de 1998, o FDA, aprovou o citrato de tamoxifeno como fármaco profilático do carcinoma mamário de alto risco, esta resolução foi firmada de acordo com um estudo americano chamado de NSABP P-1 (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study*). Neste estudo dois grupos de mulheres consideradas de alto risco, fizeram uso de placebo, enquanto outra parte ingeriu citrato

de tamoxifeno 20 mg/dia, por 5 anos. Ao final pesquisadores concluíram que o citrato de tamoxifeno, teve eficácia referente a diminuição de risco de carcinoma invasivo em 49%, este dado é disponibilizado em todas faixas etárias, levando em consideração a conclusão, de que todas as mulheres enquadradas no perfil de alto risco devem seguir esta linha terapêutica por um período mínimo de cinco anos. Hoje em dia é também evidenciado a terapêutica do citrato de tamoxifeno no tratamento de patologias benignas da mama, como mastalgia intensa, alterações fibrocísticas e fibroadenoma, todas apresentaram resultados benéficos (BRODY, 2006; FACINA, 2003; FEITOSA, 2002).

O Citrato de Tamoxifeno induz a expressão do gene controlador da produção do fator de crescimento insulinóide tipo I, chamado somatomedina – C, que acaba tendo sua síntese reduzida, em um mesmo patamar, ocasionando a secreção do fator de crescimento transformante beta, que por sua vez é denominado um importante bloqueador de crescimento celular, inibindo a secreção dos fatores de crescimento transformante alfa e epidermal, ambos com potencial de se ligarem aos receptores de membrana e promoverem proliferação celular. O citrato de tamoxifeno é capaz de inibir a atividade de calmodulina e proteína C quinase, responsáveis pela proliferação celular através da ativação do cálcio como segundo mensageiro, desta forma então ocorre uma ação como mediador intracelular para as respostas provenientes de células à ação hormonal (CÔRTEZ, 2006; FACINA, 2003).

Alguns obstáculos perpetuam sobre os estudos em volta do citrato de tamoxifeno, tendo em vista a dificuldade das etapas descritas nos parágrafos anteriores e também a carência de se obter tecido mamário não neoplásico para se aprofundar nos efeitos ocasionados por este fármaco, a alternativa foi a pesquisa em virtude da proliferação celular no tecido mamário adjacente ao fibroadenoma. Com o intuito de diminuir efeitos indiretos causados pelo citrato de tamoxifeno na junção gonadal, o estudo de ⁷, registrou déficit do número de lisossomos presentes epitélio mamário de tecido adjacente ao fibroadenoma nas pacientes que administraram citrato de tamoxifeno somente na fase lútea em dose de 20 mg/dia por um período de 10 dias, foi observado também diminuição de volume nuclear e baixo índice de mitose. A partir deste dados foi evidenciado que o efeito terapêutico antiproliferativo do citrato de tamoxifeno também ocorre no tratamento de pequena duração, ou seja, 10 dias. Devido as limitações de estudo em tecido mamário isento de carcinoma na pré – menopausa, o qual possui reduzida atividade proliferativa e enorme atividade cinética entre os lóbulos mamários, se fez necessário o uso de métodos

específicos para verificar atividade proliferativa por sistema imuno – histoquímico, o qual permitiu uma melhor identificação e estudo (FACINA, 2003; PASTORE, 2007).

No estudo de Sousa (2000), foi verificado a atividade proliferativa do epitélio mamário do tecido adjacente ao fibroadenoma de 43 mulheres, as quais seguiram o tratamento baseado na ingestão de 10 a 20 mg/dia por um período de 22 dias, o resultado encontrado foi a redução da reação do anticorpo clonal MIB – 1 nas doses de 10 e 20 mg de citrato de tamoxifeno (SOUSA, 2000).

Bloqueio de um receptor de estrogênio através do modulador seletivo do receptor de estrogênio – Citrato de Tamoxifeno

Quando nos referimos aos receptores de estrógenos, podemos citar dois tipos: o alfa receptor de estrógeno (ER α) e o beta receptor de estrógeno (ER β), estes dois genes são expressados por diferentes genes, sendo atribuídos a uma variedade de tecidos e seus órgãos. Desta forma à uma predominância de alfa receptor de estrógeno (ER α) no fígado, sistema nervoso central, e em tecidos reprodutivos como útero, ovários e mama, já o beta receptor de estrógeno (ER β), é encontrado no endotélio, trato urogenital, próstata, pulmões, sistema nervoso central, ovários e ossos, estes receptores de estrógeno α e β , são constituídos através de uma cadeia polipeptídica única composta por 565 aminoácidos no caso de alfa receptor de estrógeno (ER α), e 530 aminoácidos no caso de beta receptor de estrógeno (ER β). Foi estudado 6 regiões homologas, com o beta receptor de estrógeno (ER β) sem o domínio do F carboxiterminal, estes domínios de receptores de estrogênio possuem sítios de ligação para localização nuclear, dimerização, ligação dos hormônios, ativação da ligação e transcrição do DNA (DIEZ – PEREZ, 2006).

Os moduladores seletivos do receptor de estrogênio são responsáveis por ativar genes de estrogênio através de uma cascata de reações induzida após sua ligação ao receptor de estrogênio. Através da interação de hormônio e receptor, ocorre uma série de alterações de conformação na chave ligação – receptor, nas proteínas nucleares ou nos adaptadores de proteínas e co-reguladores, que provocam o desmembramento de proteínas de choque térmico associadas a receptores inativos. Este evento acaba por sua vez na ativação do receptor que interage com o DNA, o complexo ligação – receptor, engloba os elementos de resposta do DNA, conhecidos como elementos de resposta de estrogênio (ERE), que estão localizados em uma

região que promove os genes que são alvos do estrogênio, este evento dá início ao processo de transcrição de RNA. Diante de todo processo ocorre a indução ou inibição da transcrição dos genes pelo dímero ligante – ER, todo este evento é dependente do tipo de célula em questão, e principalmente da presença das proteínas promotoras e co-reguladoras de genes (DIEZ-PEREZ, 2006; P.SILVA, 2011).

Vários pontos importantes diferenciam a atividade induzida por receptores de estrogênio em comparação a atividade induzida pelos moduladores seletivos do receptor de estrogênio. O estrogênio, assim como o citrato de tamoxifeno ocupa o mesmo sítio de ligação no receptor de estrogênio, porém a indução de mudanças de conformação a nível de receptor são muito diferentes, ou seja, a estrutura ligação – receptor é totalmente dependente, das propriedades moleculares do ligante. O receptor de estrogênio (ER) apresenta um domínio no ligante que inclui uma cadeia de aminoácidos denominada função – 2 (AF-2), esta por sua vez controla o efeito do estrogênio em tecidos reprodutivos da mama e útero. Ligantes diferentes geralmente induzem transcrições em genes diferentes, quando se tem o domínio de ligação de um ligante com o citrato de tamoxifeno, se obtém como efeito farmacológico a atividade agonista no tecido uterino, e totalmente antagonista no tecido mamário (BOTOGOSKI, 2009; DIEZ-PEREZ, 2006).

A escolha do Citrato de Tamoxifeno

O citrato de tamoxifeno vem sendo prescrito há mais de duas décadas no tratamento principalmente das neoplasias mamárias, mas já em 1977 o FDA nos EUA, reconhecia sua eficácia na terapêutica do câncer de mama avançado. Nos dias atuais é o fármaco mais explorado no tratamento e prevenção de metástases provenientes de neoplasias malignas, onde se obtém grande êxito no tratamento e mínimos efeitos colaterais no comparativo risco versus benefício, ao redor do mundo foram descritos vários achados em relação ao citrato de tamoxifeno, a partir destes indícios registrados, foram criados protocolos para quimioprevenção da neoplasia maligna do tecido mamário, onde foi estabelecido o tratamento padrão de 20 mg/dia nos casos com alto risco de desenvolvimento da doença (BERNARDES JR, 1998; MATTHES, 2000; TANAKA, 1997).

A eficácia do tratamento com a administração do citrato de tamoxifeno no tratamento auxiliar hormonioterápico pós menopausa com neoplasias mamárias e receptor de estrogênio positivo são

definitivamente comprovadas, porém as diversas alterações endometriais são o grande risco deste fármaco e que gera uma avaliação minuciosa a partir da opção desta linha de tratamento (BOTOGOSKI, 2009).

O maior índice de pólipos endometriais nas usuárias adeptas do uso do citrato de tamoxifeno, é na faixa etária compreendida entre 60 e 65 anos, este dado é perceptível em outros estudos que seguem a mesma linha (BOTOGOSKI, 2009; FEITOSA, 2002; PASTORE, 2007).

O citrato de tamoxifeno tem sua atividade endometrial diretamente ligada a ação de co – fatores que ao estabelecerem uma ligação no complexo receptor de estrogênio - tamoxifeno, pode então estabelecer um efeito de repressão ou ativação, ou seja, respectivamente antagonista ou agonista, este evento de mecanismo de ação é referente a carcinogênese endometrial, entretanto a forma de equilíbrio que mantém a regulação do endométrio não é bem definida. Alguns estudos relacionados ao ciclo celular tem nos demonstrado que a divisão celular é regulada através da interação estabelecida ciclinas e ciclinas dependentes das quinases, dos inibidores de ciclinas – dependentes de quinases e também por produtos dos genes responsáveis pela supressão de tumores, porém pouco se conhece em relação a distribuição de proteínas ligadas ao ciclo celular em pólipos endometriais e endométrios adjacentes em usuárias de citrato de tamoxifeno (BOTOGOSKI, 2009; P.SILVA, 2011).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Citrato de Tamoxifeno conforme verificado em todos os artigos científicos abordados apresenta excelente eficácia na prevenção e tratamento do carcinoma mamário, mas como grande parte dos fármacos, sua utilização ainda é passível de escolha através do equilíbrio de razões, risco e benefício, devido a inúmeros efeitos colaterais provocados por seu uso na terapêutica do câncer de mama, principalmente pela exposição prolongada da usuárias ao fármaco, que precisa seguir um tratamento contínuo de no mínimo 5 anos. Outro agravante é que muitos efeitos colaterais ainda precisam ser bem estudados, uma vez que vários mecanismos e efeitos sobre epitélio mamário ainda são desconhecidos, ainda assim o fármaco segue como principal escolha na profilaxia de neoplasias mamárias, liderando a classe dos moduladores seletivos dos receptores de estrogênio, sendo substância testada e aprovada pelo FDA e altamente difundido

pela comunidade de oncologistas e mastologistas no tratamento ao câncer de mama (BRODY, 2006; DIEZ-PEREZ, 2006; FEITOSA, 2002; GILMAN, 2003; PASTORE, 2007).

Um agradecimento especial ao Professor, Mestre e Orientador Marcus Vinicius Ferreira de Araujo, pela paciência e condução das minhas orientações e duvidas durante o desenvolvimento deste trabalho de conclusão de curso.

REFERÊNCIAS :

BEREZOVSKY, A. et al . Eletrorretinograma multifocal em pacientes tratadas com tamoxifeno em baixa dosagem. **Arq. Bras. Oftalmol.**, São Paulo, v. 67, n. 4, ago. 2004 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492004000400013&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 16 fev. 2011.

BERNARDES JR, J. R. M. et al . Estudo da atividade hormonal de mulheres tratadas com tamoxifeno no menacme. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 9, out. 1998 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72031998000900007&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 10 fev. 2011.

BOTOGOSKI, S. R. et al . Efeitos do tamoxifeno sobre a expressão das proteínas TGF- β e p27 em pólipos e endométrio adjacente de mulheres após a menopausa. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 3, mar. 2009 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032009000300005&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 16 fev. 2011.

BRODY, T. M. **Farmacologia humana - Minnerman/Wecker**. Tradução da 4ª edição. São Paulo: Elsevier, 2006, 724 p.

CORTES, Bruno Juste Werneck et al . Tumor desmóide tratado com tamoxifeno: relato de caso. **Rev bras. colo-proctol.**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 1, Mar. 2006 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-98802006000100008&lng=en&nrm=iso>. acessos em 15 Out. 2011.

DIEZ-PEREZ, A. Selective estrogen receptor modulators (SERMS). **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 50, n. 4, ago. 2006 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302006000400017&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 10 fev. 2011.

FACINA, Gil et al . Efeitos de diferentes doses de tamoxifeno sobre a proliferação celular do epitélio mamário. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 3, abr. 2003 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032003000300007&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 02 mar. 2011.

FEITOSA, Francisco Edson de Lucena. Alterações Endometriais em Pacientes com Câncer de Mama Tratadas com Tamoxifeno: Análise por Ultra-sonografia Transvaginal, Histeroscopia e Histopatológico. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 2, Mar. 2002 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032002000200011&lng=en&nrm=iso>. acessos em 15 Out. 2011.

GILMAN, A. G. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. Tradução da 10^a edição. Rio de Janeiro: Mc Graw – Hill, 2003, 1647 p.

INADA, E. T. et al . Toxicidade ocular causada pelo tamoxifeno: relato de caso. **Arq. Bras. Oftalmol.**, São Paulo, v. 68, n. 4, ago. 2005 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492005000400025&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 10 fev. 2011.

IWAKURA, Marcos Sadao; FONTES, Rosita. Uso do tamoxifeno no tratamento da tireoidite de Riedel: relato de um caso. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 48, n. 6, Dec. 2004 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302004000600019&lng=en&nrm=iso>. acessos em 15 Out. 2011.

MATTHES, Ângelo do Carmo Silva. Nível plasmático de tamoxifeno e resposta tumoral de pacientes com câncer avançado de mama. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 1, Feb. 2000 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032000000100010&lng=en&nrm=iso>. acessos em 15 Out. 2011.

NOGUEIRA JUNIOR, Francisco C. et al . Efeito do tamoxifeno no perfil lipídico de ratos diabéticos por estreptozotocina. **Acta Cir. Bras.**, São Paulo, 2011 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86502005000700013&lng=en&nrm=iso>. acessos em 15 Out. 2011.

OLIVEIRA, V. M.; ALDRIGHI, J. M.; RINALDI, J. F. Quimioprevenção do câncer de mama. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 52, n. 6, dez. 2006 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302006000600028&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 10 fev. 2011.

P. SILVA, Teresa Cristina et al . Efeito do tamoxifeno no perfil das proteínas plasmáticas em condição de diabetes mellitus tipo 1. **Acta Cir. Bras.**, São Paulo, 2011 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86502005000700016&lng=en&nrm=iso>. acessos em 15 Out. 2011.

PASTORE, Ayrton Roberto. O valor da ultra-sonografia na avaliação das alterações endometriais em pacientes portadoras de câncer de mama e tratadas com tamoxifeno. **Radiol Bras**, São Paulo, v. 40, n. 6, Dec. 2007 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842007000600001&lng=en&nrm=iso>. acessos em 15 Out. 2011.

SILVA, B. B. et al . Efeitos do tamoxifeno e dos estrogênios conjugados no epitélio mamário de ratas em estro permanente. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 1, fev. 2000 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032000000100006&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 16 fev. 2011.

SOUSA, J. A. et al . Avaliação da Atividade Proliferativa no Epitélio Mamário Adjacente a Fibroadenoma em Mulheres Tratadas com Tamoxifeno. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 7, ago. 2000 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032000000700005&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 16 fev. 2011.

TANAKA, Carlos Itio et al . Study of the action of tamoxifen on the mammary gland epithelium of premenopausal patients by lysosome quantification. **Sao Paulo Med. J.**, São Paulo, v. 115, n. 2, abr. 1997 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31801997000200004&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 01 mar.