

Aspectos toxicológicos do uso do tamoxifeno em pacientes com câncer de mama

Toxicological aspects of the use of tamoxifen in patients with breast cancer

 DOI: 10.5281/zenodo.8388090

 ARK: 57118/JRG.v6i13.724

Recebido: 24/07/2023 | Aceito: 16/09/2023 | Publicado: 28/09/2023

Juan Gonzalo Bardález Rivera¹

 <https://orcid.org/0000-0003-1737-6947>

 <http://lattes.cnpq.br/0842617615697785>

Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ, PA, Brasil

E-mail: jgrivera@bol.com.br

Gleicy Kelly China Quemel²

 <https://orcid.org/0000-0003-1280-560X>

 <http://lattes.cnpq.br/2302584537274923>

Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ, PA, Brasil

E-mail: gkcquemel@gmail.com

Gisely France Abrantes³

 <https://orcid.org/0009-0000-9730-1261>

 <http://lattes.cnpq.br/0009992039976320>

Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ, PA, Brasil

E-mail: giselyabrantes@yahoo.com.br

Geisyclea Reis dos Santos⁴

 <https://orcid.org/0009-0003-1379-5682>

Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ, PA, Brasil

E-mail: geisynascimento28@gmail.com

Maria Jocinéia da Silva⁵

 <https://orcid.org/0009-0005-8669-3833>

Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ, PA, Brasil

E-mail: joyce32gomes@gmail.com

Rayana Oliva Amador⁶

 <https://orcid.org/0009-0006-7758-1749>

Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ, PA, Brasil

E-mail: rayana.amador.m2@hotmail.com



Resumo

O câncer de mama é um grave problema em saúde pública global. O TMX é um fármaco utilizado como uma das linhas terapêuticas contra esta neoplasia, mas pode causar efeitos tóxicos devido à sua ação antiestrogênica. A formação de metabólitos tóxicos do TMX pode afetar significativamente a adesão ao tratamento e o manejo clínico terapêutico dos pacientes. O presente artigo de pesquisa tem como objetivo

¹ Graduado em Farmácia pelo Centro de Ensino Superior da Amazônia (CESUPA), Docente do Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ. Mestre em Patologia das Doenças Tropicais (UFPA). Doutor em Patologia das Doenças Tropicais (UFPA).

² Graduado(a) em Licenciatura em Ciências com habilitação em Química (UFPA). Docente do Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ. Mestre em Ciências Ambientais (UEPA).

³ Graduado(a) em Farmácia pela Escola Superior da Amazônia (ESAMAZ). Docente do Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ. Mestre em Ciências Farmacêuticas (UFPA).

⁴ Graduanda em Farmácia pelo Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ.

⁵ Graduanda em Farmácia pelo Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ.

⁶ Graduanda em Farmácia pelo Centro Universitário da Amazônia-UNIESAMAZ.

geral realizar a revisão integrativa da literatura dos aspectos toxicológicos do uso do tamoxifeno em pacientes com câncer de mama. Foram encontrados 15 artigos na bases de dados on line, que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa. Conclui-se que, o TMX é um fármaco utilizado como uma das linhas terapêuticas contra esta neoplasia, mas a formação de metabólitos tóxicos do TMX pode afetar significativamente a adesão ao tratamento e o manejo clínico terapêutico dos pacientes. Desta forma, a presença do farmacêutico em especial o farmacêutico na oncologia é de grande importância, para resolver os problemas relacionados a farmacoterapia, visando atingir com sucesso os objetivos terapêuticos desejados, prevenindo o aparecimento de efeitos tóxicos, que comprometam a terapia farmacológica e a saúde do paciente.

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

Abstract

Breast cancer is a serious global public health problem. TMX is a drug used as one of the therapeutic lines against this neoplasm, but it can cause toxic effects due to its antiestrogenic action. The formation of toxic TMX metabolites can significantly affect treatment adherence and clinical therapeutic management of patients. The general objective of this research article is to carry out an integrative literature review of the toxicological aspects of the use of tamoxifen in patients with breast cancer. 15 articles were found in the online databases, which met the research inclusion and exclusion criteria. It is concluded that TMX is a drug used as one of the therapeutic lines against this neoplasm, but the formation of toxic metabolites of TMX can significantly affect adherence to treatment and clinical therapeutic management of patients. Therefore, the presence of the pharmacist, especially the pharmacist in oncology, is of great importance to resolve problems related to pharmacotherapy, aiming to successfully achieve the desired therapeutic objectives, preventing the appearance of toxic effects that compromise pharmacological therapy and health. of the patient.

Keywords: Cancer. Breast cancer. Tamoxifen. Toxic effects

1. Introdução

O câncer é um termo utilizado para abranger mais de 100 tipos de doenças malignas cujo a principal característica compartilhada é a proliferação celular desregular e autônoma, capaz de invadir tecidos e órgãos vizinhos. Dentre os tipos de cancer esta o câncer mamário, que é uma doença complexa e multifatorial, possuindo até o ano de 2020 taxa de motilidade equivalente a 11,58/100.000 mulheres, o que o torna um problema de saúde pública no mundo, seja em países desenvolvidos ou em desenvolvimento (INCA, 2022).

A respeito da terapia medicamentosa, o protocolo clínico estabelece o tamoxifeno (TMX) como uma das opções de tratamento farmacológico. No entanto, podem ser observados efeitos gerados devido a ação antiestrogênica, que variam entre: ondas de calor, sangramento vaginal, prurido, corrimento, fibroma uterino, cistos, erupções cutâneas, alopecia, tontura, doenças gastrointestinais, distúrbios visuais, plaquetopenia, leucopenia e dislipidemias (HALE, 2020; VASCONCELOS *et al*, 2021). Vale ressaltar que, durante o processo de biotransformação são gerados metabólitos do TMX, os quais, possuem tempo de meia vida duas vezes superior ao do TMX. Sendo assim, a formação destas moléculas impactaria significativamente na adesão a terapia, assim como no manejo clínico terapêutico dos pacientes, resultando

no aumento dos quadros remissivos e conseqüentemente na melhora na qualidade de vida durante e pós-tratamento (SALAZAR *et al*, 2020).

O presente artigo de pesquisa tem como objetivo geral realizar a revisão integrativa da literatura dos aspectos toxicológicos do uso do tamoxifeno em pacientes com câncer de mama. Pois, o uso deste fármaco, durante a terapia medicamentosa produz metabólitos tóxicos, que pode provocar efeitos adversos e ou tóxicos e com isso provocar falhar na adesão ao tratamento farmacológico e piora o quadro clínico dos pacientes, se não forem acompanhados por um profissional farmacêutico. Além disso, há falta de relatos na literatura científica faz este trabalho de grande relevância dentro e ajudará outros trabalhos que abordem esta temática.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura (RIL). Segundo o estudo de Botelho, Cunha e Macedo (2011) esse método de pesquisa objetiva desenvolver uma análise sobre o conhecimento já fundamentado através de estudos sobre uma temática. Além disso, permitirá a síntese de diversas pesquisas, gerando novos conhecimentos a partir da análise dos resultados com embasamento científico.

As bases de dados que foram utilizadas para a busca de publicações, a saber: na Pubmed e Biblioteca Virtual da Saúde (BVS): Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), LA Referência - Rede Federada de Repositórios Institucionais de Publicações Científicas. Os descritores que foram utilizados para a busca das publicações foram: (Câncer, câncer de mama, genética do câncer de mama, tratamento farmacológico, tamoxifeno e efeitos tóxicos). Os descritores selecionados foram indexados de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DECS).

O estudo foi feito no período de janeiro de 2023 até julho de 2023. Os critérios de inclusão para a pesquisa foram: texto completo disponível, teses de doutorado, dissertações de mestrado e trabalhos de conclusão de curso publicada no idioma em português e inglês, para que se tenha um panorama atual sobre a temática. Serão excluídas as informações que não estejam ou não contemplem os critérios de inclusão.

3. Resultados e Discussão

O levantamento bibliográfico utilizando-se a combinação 1 de descritores (Câncer AND câncer de mama AND genética do câncer de mama), aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão, resultou em oito publicações, sendo cinco na base de dados PUBMED e três na base de dados LILACS. Com a combinação 2 (Tratamento farmacológico AND tamoxifeno AND efeitos tóxicos), aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão, obteve-se sete publicações, sendo seis na base de dados PUBMED e duas na base de dados LILACS.

Observou-se repetição de um grande quantitativo de artigos entre as bases de dados. Após exclusão dos artigos repetidos entre as duas combinações, foi realizada a leitura dos resumos dos estudos para selecionar os que se adequam ao tema desta pesquisa, ou seja, estudos que tratem sobre câncer, tamoxifeno e efeitos tóxicos. Esta seleção reduziu o total da amostra para 15 publicações, listadas no Quadro 1. A análise dos artigos selecionados possibilitou a extração de informações pertinentes aos objetivos desta revisão, as quais serão discutidas nos capítulos subsequentes.

Quadro 1 – Amostra final de artigos resultantes do levantamento bibliográfico



Título do estudo	Autores, ano de publicação
Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial	Davies et al, 2013
The somatic mutation profiles of 2,433 breast cancers refine their genomic and transcriptomic landscapes	Pereira, Chin, Rueda, 2016
Early-stage breast cancer: is less ever more? The Lancet Oncology	Golshan, Loibl, 2017
Predisposição hereditária ao câncer de mama e sua relação com os genes BRCA1 e BRCA2: revisão da literatura	Coelho et al, 2017
Mutational Spectrum in a Worldwide Study of 29,700 Families with BRCA1 or BRCA2 Mutations	Rebbek et al, 2018
Hereditary breast cancer: diagnosis and management	Cordeiro, Pinto, Brentain, 2018
Cancer: Principles & Practice of Oncology	DeVita, Hellman, Rosenberg's, 2019
The role of estrogen in breast cancer. In: Estrogen action, selective estrogen receptor modulators and women's health: progress and promise	Russo, Russo, 2019
Chronic exposure to tamoxifen induces DNA damage and oxidative stress in human liver HepG2 cells. Toxicology in Vitro	Monteiro, Azevedo, 2019
Genetic and epigenetic alterations in breast cancer: Implications for personalized medicine	Lopes, 2020
Uso de tamoxifeno e desenvolvimento de câncer endometrial: revisão de literatura	Dalfre, 2020
The role of tamoxifen in breast cancer endocrine therapy: a narrative review	Lien, 2020
Tamoxifen-induced ocular toxicity: a review	Mahajan, Dandekar, 2020
Hormonioterapia como alternativa no tratamento do câncer de mama	Silva, 2021
Genes involved in hereditary breast and ovarian cancer: beyond BRCA1 and BRCA2	Palácios, Robles-Fernandez, Barragan, 2021

Fonte: Autores próprios (2023)

CARACTERIZAÇÃO DO CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama não é uma única patologia e, sim um conjunto acumulativo de enfermidades cujo a característica compartilhada é a presença de células malignas originadas na mama, como consequência se tem uma gama de protocolos clínicos que auxiliam o diagnóstico subjetivo, proporcionando a identificação do tipo e fase do tumor (Pereira *et al*, 2016).

A duplicação celular no câncer de mama ocorre em média em 100 dias. No entanto, a massa celular se torna palpável quando atinge 1 centímetro de diâmetro, contendo esta aproximadamente 1 bilhão de células que é o resultado de 30 duplicações celulares. Portanto, uma única célula maligna levaria uma década para se tornar um tumor palpável (DEVITA *et al*, 2019).

A janela diagnóstica do câncer de mama, geralmente, é estimada desde o início carcinogênico até a fase em que a massa tumoral é palpável, podendo ser descoberto pelo exame físico (tumor subclínico). Estima-se que o tumor de mama duplique de tamanho no período entre três a quatro meses, sendo o início da fase subclínica impalpável, gerando falsa sensação de crescimento lento, dada dimensões mínimas celulares. Porém, quando o tumor subclínico assume diâmetro palpável, a duplicação é facilmente perceptível. Na ausência de medidas interventivas, o tumor se torna metastático, ganhando focos em outros órgãos como ossos, pulmões e fígado, nestes casos paciente evolui a óbito em três a quatro (GOLSHAN *et al*, 2017).

A respeito da Genética do Câncer de Mama é um assunto de grande interesse e importância na área da saúde. Devido a complexidade da doença, esta pode sofrer influência de diversos fatores, incluindo fatores genéticos. Estudos têm demonstrado que alterações em determinados genes podem aumentar o risco de desenvolvimento do câncer de mama (PALACIOS *et al*, 2021).

Entre os genes mais estudados estão o BRCA1 e BRCA2. Mutações nestes genes é responsável por uma pequena proporção dos casos de câncer de mama hereditário, mas as mulheres que possuem essas mutações têm um risco aumentado de desenvolver a doença. O risco pode chegar a cerca de 60% até os 70 anos de idade para mulheres com mutações no BRCA1 e de 45% a 50% para mulheres com mutações no BRCA2 (COELHO *et al*, 2017).

Os genes BRCA1 e BRCA2 codificam proteínas nucleares que regulam o reparo de DNA, impedindo a formação de tumores por meio do reparo de DNA danificado e da diferenciação celular. Essas proteínas interagem com outras proteínas para reparar quebras no DNA e, se não há essa interação, a apoptose celular é induzida (CORDEIRO *et al*, 2018).

Quando ocorrem alterações nos proto-oncogenes, há uma estimulação anormal da divisão celular e proliferação, resultando em uma célula normal que se transforma em maligna com a presença de apenas um alelo mutante. Já nos genes supressores tumorais, como BRCA1 e BRCA2, a mutação resulta na perda de função de ambos os alelos. Ou seja, um alelo mutante é herdado e o segundo alelo é inativado por um evento somático (LOPES *et al*, 2020;).

Nos casos de mutações germinativas nos genes BRCA1 e BRCA2, 90% são caracterizados como "triplo-negativo", apresentando deficiência nos três receptores celulares: receptor de fatores de crescimento epidermal (HER2/Erb2), receptor de progesterona (PR) e receptor de estrogênio (ER) (PALACIOS *et al*, 2021).

Outros genes também podem estar envolvidos no risco de desenvolvimento do câncer de mama. Estudos recentes têm demonstrado a importância de mutações em genes como PALB2, ATM, CHEK2 e NBN. Mutações nestes genes pode aumentar o risco de desenvolvimento do câncer de mama, especialmente em mulheres com histórico familiar da doença (REBBECK *et al*, 2018).

O câncer de mama também pode ser influenciado por fatores epigenéticos, que são mudanças no funcionamento dos genes sem alterações na sequência do DNA. Estudos têm demonstrado que fatores como a idade, a exposição a toxinas ambientais e a dieta podem influenciar a epigenética e aumentar o risco de desenvolvimento do câncer de mama (CORDEIRO *et al*, 2018).

CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA E EFEITOS TÓXICOS DO TAMOXIFENO

O tamoxifeno (TMX) é um fármaco sintético que atua como um antagonista dos receptores de estrogênio, utilizado principalmente no tratamento de câncer de mama. Ele foi descoberto na década de 1960, e desde então tem sido amplamente estudado e utilizado como terapia hormonal para pacientes com câncer de mama, bem como para a prevenção de câncer de mama em mulheres de alto risco (SILVA *et al*, 2021).

O uso terapêutico do TMX está bem estabelecido e é considerado uma das principais opções de tratamento para o câncer de mama. O fármaco é geralmente prescrita para pacientes com tumores positivos para receptores de estrogênio, já que a presença desses receptores é um fator importante para o crescimento do tumor. O TMX funciona ligando-se aos receptores de estrogênio nas células cancerosas e

impedindo que o estrogênio se ligue a esses receptores, inibindo assim o crescimento do tumor (DAVIES *et al*, 2013; SILVA *et al*, 2021).

O TMX é absorvido pelo trato gastrointestinal e metabolizado no fígado pela enzima CYP2D6, formando o metabólito ativo endoxifeno. A biodisponibilidade oral do tamoxifeno é de cerca de 99%, e a concentração plasmática máxima é alcançada após quatro a sete horas da administração oral. Ele se liga às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina, e é amplamente distribuído pelos tecidos. A meia-vida é de cerca de cinco a sete dias, enquanto a do endoxifeno é de aproximadamente 14 dias. O fármaco apresenta duas etapas de eliminação, a primeira com uma duração de sete a 14 horas e a segunda de quatro a 11 dias. Devido à meia-vida estendida deste fármaco, o estado de equilíbrio dinâmico pode levar semanas ou mesmo meses para ser estabelecido, para isso durante a terapia faz-se necessário doses de manutenção. Durante a excreção, o TMX é liberado no intestino através do ducto biliar e, em seguida, seus metabólitos hidrolisados e conjugados são reabsorvidos e recirculados pelo sistema entero-hepático. Os metabólitos que não são reabsorvidos são excretados nas fezes, enquanto a excreção urinária é mínima (LIEN, 2020).

A biotransformação do TMX ocorre principalmente no fígado, onde este sofre oxidação enzimática (CYP2D6). Além disso, outras enzimas como a, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 também estão envolvidas na biotransformação. Dentre as outras enzimas hepáticas, a CYP3A4, é responsável pela formação do N-desmetiltamoxifeno (NDMT) e 4-hidroxitamoxifeno (4OH-TMX). Esses metabólitos possuem atividades farmacológicas diferentes do TMX, sendo o NDMT um inibidor da bomba de cálcio e o 4OH-TMX um agonista do receptor de estrogênio. No caso do endoxifeno, ele é um metabólito mais potente que o TMX em sua ação inibitória do receptor de estrogênio, bloqueando a proliferação celular através 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 (LIEN, 2020).

O TMX tem sido objeto de muitos estudos toxicológicos. Embora seja geralmente seguro e bem tolerado, existem alguns aspectos toxicológicos importantes a serem considerados quanto ao seu uso (MONTEIRO *et al*, 2019).

Uma das principais preocupações toxicológicas associadas ao TMX é seu potencial para causar câncer endometrial, e conseqüentemente ocasionar piora no quadro oncológico da paciente. Estudos indicam que o uso de TMX pode aumentar o risco de desenvolver câncer endometrial em até duas a três vezes. No entanto, o risco absoluto de desenvolver câncer endometrial ainda é baixo e, para muitas mulheres, os benefícios do TMX superam os riscos (DALFRÉ *et al*, 2020).

Outro aspecto importante a ser considerado é o potencial do TMX para causar danos ao fígado. Em casos raros, o TMX pode causar hepatotoxicidade, incluindo aumento das enzimas hepáticas, hepatite e insuficiência hepática. É importante monitorar regularmente a função hepática em pacientes que recebem TMX (MAHAJAN *et al*, 2020).

Além disso, o TMX também pode causar efeitos colaterais como náusea, vômito, alterações visuais e câibras musculares. Em casos raros, pode ocorrer tromboembolismo venoso ou embolia pulmonar (MONTEIRO *et al*, 2019; RUSSO *et al*, 2019; MAHAJAN *et al*, 2020).

4. Conclusão

Concluimos que, o câncer de mama é uma doença complexa e multifatorial que representa um problema de saúde pública global. O TMX é um fármaco utilizado como

uma das linhas terapêuticas contra esta neoplasia, mas pode causar efeitos tóxicos devido à sua ação antiestrogênica. A formação de metabólitos tóxicos do TMX pode afetar significativamente a adesão ao tratamento e o manejo clínico terapêutico dos pacientes. A presença do papel do farmacêutico é de grande importância. Pois, este profissional da área da saúde realiza o Cuidado Farmacêutico, que consiste em um conjunto de práticas de atividades específicas desenvolvidas no contexto da Assistência Farmacêutica (AF). Essa prática tem como foco central o paciente, a educação em saúde, a orientação farmacêutica e o registro sistemático de atividades a fim de buscar e obter resultados definidos e mensuráveis da resposta satisfatória ao tratamento medicamentoso com o objetivo de aumentar seus efeitos e identificar Problemas Relacionados a Medicamentos (PRMs). Além disso, a presença do farmacêutico voltado aos serviços na oncologia é importante, para resolver os problemas relacionados a farmacoterapia, visando atingir com sucesso os objetivos terapêuticos desejados, prevenindo o surgimento de novos problemas como o aparecimento de efeitos tóxicos, que comprometam a terapia farmacológica e a saúde do paciente.

Referências

1. BOTELHO, L.L.R.; CUNHA, C. C. A.; MACEDO, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão e Sociedade*, v. 5, n. 11, p. 121-136, 2011.
2. DALFRÉ, N.; JUNIOR, A. B. USO DE TAMOXIFENO E DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER ENDOMETRIAL: REVISÃO DE LITERATURA. *International Journal of Health Management Review*, v. 6, n. 2, 2020.
3. DAVIES, C.; PAN, H.; GODWIN, J.; GRAY, R.; ARRIAGADA, R.; RAINA, V.; ABRAHAM, M.; MEDEIROS, A.V.H.; BADRAN, A.; BONFILL, X.; BRADBURY, J.; CLARKE, M.; COLLINS, R.; DAVIS, S.R.; DELMESTRI, A.; FORBES, J.F.; HADDAD, P.; HOU, M.F.; INBAR, M.; KHALED, H.; KIELANOWSKA, J.; KWAN, W.H.; MATHEW, B.S.; MITTRA, I.; MÜLLER, B.; NICOLUCCI, A.; PERALTA, A.; PERNAS, F.; PETRUZELKA, L.; PIENKOWSKI, T.; RADNIKA, R.; RAJAN, B.; RUBACH, M.T.; TORT, S.; URRÚTIA, G.; VALENTINI, M.; WANG, Y.; PETO, R. Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 9;381(9869):805-16. 2013.
4. DEVITA, V.; LAWRENCE, T. J.; ROSENBERG, S.A. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
5. COELHO, A.; SANTOS, M.; CAETANO, R.; PIOVESAN, C.; FIUZA, L.; MACHADO, R.; FURINI, A. Predisposição hereditária ao câncer de mama e sua relação com os genes BRCA1 e BRCA2: revisão da literatura. *Revista Brasileira de Análises Clínicas (RBAC)*. São Paulo, 2017. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/artigos/predisposicao-hereditaria-ao-cancer-de-mama-e-sua-relacao-com-os-genes-brca1-e-brca2-revisao-da-literatura/>. Acesso em: 01 Mar.2023.

6. CORDEIRO, M. N.; PINTO, E. M.; BRETANI, H. Hereditary breast cancer: diagnosis and management. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 64(3), 234–242. 2018.
7. GOLSHAN, M.; LOIBL, S. Early-stage breast cancer: is less ever more? *The Lancet Oncology*. [s.l.], v. 18, n. 3, p. 286-287, 2017.
8. HALE, M. J.; HOWELL, A.; DOWSETT, M.; CUZICK, J.; SESTAK, I. Tamoxifen related side effects and their impact on breast cancer incidence: A retrospective analysis of the randomised IBIS-I trial. *Breast*. 54:216-221, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33160147>>. Acesso em: 10 de Mar. 2023.
9. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Estimativa 2022: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Base de dados. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2022-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 10 Mar. 2023.
10. LIEN, E. A. The role of tamoxifen in breast cancer endocrine therapy: a narrative review. *Pharmaceuticals*, v. 13, n. 11, p. 401, 2020.
11. LOPES, A.L.; COSTA, L.D.; DE PAULA, C.A.A.; GARCIA, J.M.; REIS, R.M. Genetic and epigenetic alterations in breast cancer: Implications for personalized medicine. *Frontiers in Genetics*, 11. 2020.
12. MAHAJAN, P. M.; DANDEKAR, S. P. Tamoxifen-induced ocular toxicity: a review. *Expert Opinion on Drug Safety*, v. 19, n. 4, p. 409-416, 2020
13. MONTEIRO, R.; AZEVEDO, I. Chronic exposure to tamoxifen induces DNA damage and oxidative stress in human liver HepG2 cells. *Toxicology in Vitro*, v. 58, p. 69-75, 2019.
14. PALACIOS, J.; ROBLES-FERNANDEZ, I.; BARRAGAN, E. Genes involved in hereditary breast and ovarian cancer: beyond BRCA1 and BRCA2. *International Journal of Cancer*, 149(7), 1487–1499. 2021.
15. PEREIRA, B., CHIN, S.F.; RUEDA, O. The somatic mutation profiles of 2,433 breast cancers refine their genomic and transcriptomic landscapes. *Nat Commun* 7, 11479. 2016.
16. REBBECK, T. R., FRIEBEL, T.M.; FRIEDMAN, E.; HAMANN, U.; HUO, D.; KWONG, A.; COUCH, F.J. Mutational Spectrum in a Worldwide Study of 29,700 Families with BRCA1 or BRCA2 Mutations. *Human Mutation*, 39(5), 593–620. 2018.
17. RUSSO, J.; RUSSO, I. H. The role of estrogen in breast cancer. In: *ESTROGEN ACTION, SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS AND WOMEN'S HEALTH: PROGRESS AND PROMISE*. Springer, Cham. p. 207-222. 2019.
18. SALAZAR, R. F. S.; DE FÁTIMA, C.C.; HORN, R. C.; RANGEL, C.O.; BANDEIRA, V.A.C.; GELATTI, G.T. Avaliação da adesão ao tratamento com Tamoxifeno por

mulheres com câncer de mama. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, v. 10, n. 1, p. 86-93, 2020.

- 19.SILVA, T. M. Hormonioterapia como alternativa no tratamento do câncer de mama. Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos, Faculdade de Farmácia, 2021.
- 20.VASCONCELOS, P. H. M.; DA SILVA, N.; PIMENTEL, A.S.P.; MELO, W.C.; ALEMIDA, A.C.G. Eficácia e as vantagens do uso de tamoxifeno na terapia hormonal adjuvante do carcinoma de mama in situ: revisão sistemática. Brazilian Journal of Development, v. 7, n. 11, p. 108830-108841, 2021.