

REVISÃO SOBRE A EFICÁCIA DO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA COM TAMOXIFENO E A CORRELAÇÃO COM O GENE CYP2D6

REVIEW ON THE EFFICACY OF TREATMENT WITH TAMOXIFEN FOR BREAST CANCER AND THE CORRELATION WITH THE CYP2D6 GENE

MANOELA LUPEPSO DA SILVA

Graduada em Biomedicina (UNIBRASIL).

ANA PAULA WEINFURTER LIMA

Farmacêutica (UFPR), Mestre em Ciências Farmacêuticas (UFPR), docente no Centro Universitário Internacional UNINTER e no Centro Universitário Autônomo do Brasil (UNIBRASIL). anapaweli@yahoo.com.br

JEANINE MARIE NARDIN

Farmacêutica (UFPR), Mestre em Ciências Farmacêuticas (UFPR), docente no Centro Universitário Autônomo do Brasil (UNIBRASIL).

RESUMO

Nas últimas décadas observou-se um expressivo aumento da incidência e mortalidade por câncer de mama. Dados clínicos, epidemiológicos e experimentais demonstram que o risco do câncer está relacionado com a produção de esteroides sexuais, condições endócrinas que são moduladas pela função ovariana. Sendo assim, tem-se como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre o que se conhece sobre a eficácia do tratamento do câncer de mama através de hormonioterapia, com tamoxifeno, relacionado com a expressão do gene *CYP2D6*, uma vez que este tem sido recomendado para pacientes com tumores que apresentem expressão dos receptores hormonais de ER (estrogênio) e/ou PR (progesterona). Em se tratando de diagnóstico precoce de câncer o exame clínico da mama (ECM) é parte fundamental. Este deve fazer parte do exame ginecológico, e constitui a base para a solicitação dos exames complementares. A escolha da terapia adjuvante é determinada por achados biológicos do tumor. Pode-se observar que a hormonioterapia caracteriza um tratamento eficaz por ter bom perfil de toxicidade, elevada eficácia e diversas opções terapêuticas. Esse tipo de terapia tem como base o uso de moduladores seletivos de receptor de estrógeno (SERM), como o tamoxifeno. Os resultados clínicos dessa terapia são influenciados por diversos fatores incluindo a expressão do genótipo *CYP2D6*.

Palavras-chave: diagnóstico câncer de mama; tratamento câncer de mama; tamoxifeno; *CYP2D6*.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas observou-se um expressivo aumento da incidência e mortalidade por câncer de mama, sendo a principal causa de morte por câncer em mulheres brasileiras (GOMES *et al.*, 2011; BRASIL, 2014). Foram estimados 57.120 novos casos de câncer no Brasil em 2014 (BRASIL, 2014), enquanto que, em 2016, são esperados 57.960 casos novos de câncer de mama, com um risco estimado de 56,20 casos a cada 100 mil mulheres (BRASIL, 2016b). Esse tipo de câncer é o primeiro em frequência nas mulheres das Regiões Sul, Sudeste, Centro-Oeste e Nordeste, enquanto que constitui o segundo tumor mais incidente na população feminina da região Norte (BRASIL, 2016b). Provavelmente devido às diferenças relacionadas à prevalência de fatores de risco para essa patologia, o câncer de mama tem incidência que varia em quase quatro vezes quando comparadas diferentes regiões do mundo, com taxas de 27 por 100.000 na África, Oriente Médio e Ásia a 96 por 100.000 na Europa Ocidental (CASTRO, 2015).

As lesões se caracterizam por nódulos na mama e/ou axilas, dores nas mamas e alterações na pele que recobrem as mamas, sendo essas alterações, muitas vezes, semelhantes à aparência de uma casca de laranja (BRASIL, 2008).

Dados clínicos, epidemiológicos e experimentais demonstram que o risco para esse câncer está relacionado com a produção de esteroides sexuais e outras condições endócrinas, que são moduladas pela função ovariana, como por exemplo a menarca precoce (11 anos) ou até mesmo menopausa tardia (55 anos) (CIBEIRA; GUARAGNA, 2006; CASTRO, 2015), bem como a utilização de estrógenos exógenos, histórico familiar e/ou pessoal, hábitos de vida, influências do ambiente e características reprodutivas (gestação após 30 anos), por se tratar de uma doença estrogênio-dependente (JOHNSON-THOMPSON; GUTHRIE, 2000; CASTRO, 2015). As estratégias para a detecção do câncer de

mama são o diagnóstico precoce e o rastreamento. Sendo que o diagnóstico precoce consiste principalmente na abordagem de pessoas com sinais e/ou sintomas iniciais da doença, enquanto que o rastreamento diz respeito à execução do teste de rastreamento em uma população assintomática, com o intuito de evidenciar lesões iniciais ou sugestivas de câncer e, então, encaminhar as mulheres com alterações em seus resultados para seguimento de investigação diagnóstica e tratamento (BRASIL, 2016a). O autoexame detecta a doença, porém em estágio mais avançado (CIBEIRA; GUARAGNA, 2006).

Quanto à localização, o câncer de mama é mais frequentemente observado no quadrante superior externo e é geralmente diagnosticado entre 40 e 60 anos de idade (CIBEIRA; GUARAGNA, 2006), este, sendo raro antes dos 35 anos, porém assim que identificado cresce rápida e progressivamente (BRASIL, 2008). Dentre as terapias que podem ser utilizadas, encontra-se o tamoxifeno. Sabe-se que o tamoxifeno precisa ser extensivamente metabolizado e que seu efeito terapêutico não é mediado pelo fármaco original, mas sim pelo seu metabólito, o endoxifeno, isso se deve ao fato deste último ter mais potência de suprimir a proliferação de células que causam o câncer de mama. A principal enzima envolvida nesse processo, e a responsável por essa atividade é a CYP2D6 (BRAUCH et al., 2008). Tomando por base essas colocações, tem-se como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre a eficácia do tratamento do câncer de mama através de hormonioterapia com tamoxifeno, relacionada com a expressão do gene CYP2D6, uma vez que este tem sido o tratamento recomendado para pacientes com tumores que apresentam expressão de receptores hormonais de estrogênio (RE) e de progesterona (RP).

METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa exploratória realizada na forma de revisão de literatura.

Foram consultadas, Bibliotecas Virtuais em Saúde, no caso, os indexadores SCIELO (*Scientific Eletronic Library Online*), LILACS (Literatura Latinoamericana em Ciências da Saúde), PubMed, MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), além das informações disponíveis no INCA (Instituto Nacional do Câncer) e no Ministério da Saúde. Utilizando-se os seguintes descritores: câncer de mama; diagnósticos câncer de mama; tratamento câncer de mama; neoplasia mamária; tamoxifeno; gene CYP2D6. Foram incluídos artigos entre 2000 e 2016. Foram incluídos artigos em português, inglês e espanhol, com texto completo disponível e que se enquadrassem na discussão pretendida em relação ao tamoxifeno e o gene CYP2D6. Foram excluídos os artigos em outras línguas ou que não tratassem especificamente do tema pretendido para discussão. Foram analisados artigos de opiniões a favor e contra o tratamento com o medicamento em questão, dando, assim, possibilidades de discussão para o tema pesquisado.

HISTÓRIA E FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama se apresenta em duas categorias: hereditário e esporádico. Entre 5% e 10% são de origem hereditária, isso devido a uma mutação em nucleotídeos perpetuados na linhagem familiar pelas células germinativas, que conferem suscetibilidade ao câncer mamário (CANTINELLI et al., 2006). Uma característica observável em neoplasias de mama do tipo hereditário é a tendência de ocorrer em mulheres mais jovens (GOMES et al., 2011). Enquanto isso, o câncer conhecido como esporádico, não tem associação com fatores hereditários os quais representam mais de 90% dos casos em todo o mundo (GREENLEE et al., 2000). Esses decorrem de mutações somáticas, que são adquiridas

durante a vida, o que leva esta neoplasia maligna a ser o resultado da interação entre fatores genéticos, estilo de vida, hábitos reprodutivos e o meio ambiente (BRASIL, 2014).

Há implicação do histórico familiar em aproximadamente 10% das mulheres com diagnóstico de câncer de mama (GOMES et al., 2011). Quando se fala em histórico familiar, este está relacionado com um ou mais parentes, sendo estes de primeiro grau com câncer de mama adquirido antes dos 50 anos, e/ou câncer ovariano em qualquer idade, câncer de mama masculino e/ou doença benigna (CIBEIRA; GUARAGNA, 2006). Em se tratando de hábitos de vida, estão relacionados principalmente com um aumento de peso, que caracteriza um aumento no nível de estrogênio produzido no tecido adiposo (BRASIL, 2002), além do uso regular de álcool acima de 60 gramas por dia, cujo, primeiro metabólito acetaldeído, vem a ser carcinogênico, mutagênico, estimulador da produção de estrogênio e imunodepressor (JOHNSON-THOMPSON; GUTHRIE, 2000). A influência do tabagismo ainda é controversa (BRASIL, 2008). Enquanto que a principal influência ambiental corresponde à exposição prévia às radiações ionizantes de modo diretamente proporcional à dosagem da radiação e inversamente proporcional à idade da mulher na época da exposição (CIBEIRA e GUARAGNA, 2006). Além disso, sabe-se que a variabilidade na progressão tumoral e o risco de complicações relacionadas ao tratamento sofrem influência não só das características moleculares do tumor, mas também da resposta imune e inflamatória associadas, dos mecanismos de angiogênese e da interação entre o tumor e o microambiente tecidual (CASTRO, 2015).

A susceptibilidade ao câncer de mama tem uma relação já caracterizada com uma série de genes, sendo que estes podem ser divididos em três grupos principais: os de baixa penetrância, os de penetrância moderada e os de alta penetrância. Os genes de baixa penetrância são relativamente comuns na população e interferem de

modo leve no risco para desenvolvimento de câncer, menos de 15%. Enquanto isso, aqueles que têm penetrância moderada podem aumentar em 15 a 30% o risco para indivíduos portadores e são relativamente raros na população geral. Também já são conhecidas correlações de mutações germinativas em genes de alta penetrância com a ocorrência de 5% das neoplasias de mama e de 10% das neoplasias de ovário (SILVA; ROCHA, 2014).

Os genes BRCA1 e BRCA2 codificam proteínas que participam do reparo das lesões do DNA. Mutações destes genes caracterizam fatores de risco genéticos bastante pesquisados (RISTOW et al., 2006). Em famílias que apresentam múltiplos casos de câncer de mama ou ovário em idade precoce há maior chance de haver membros com mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 (GOMES et al., 2011). Ao observar a ocorrência de mutações deletérias em genes BRCA1 e BRCA2, verifica-se que podem ser estimadas mutações em 0,2 a 0,3% da população geral, quando consideradas todas as faixas etárias e que esse valor pode chegar até 6% em mulheres com menos de 40 anos (SILVA; ROCHA, 2014). Mulheres portadoras dessas alterações têm um risco superior a 80% para desenvolvimento de câncer de mama, mas o risco absoluto pode variar também de acordo com a mutação específica e o país de origem (GOMES et al., 2011). Sabe-se também que entre 5 a 10% dos casos confirmados de câncer de mama têm associação com mutações hereditárias nesses genes (MALUF et al., 2008). Ao analisar um estudo realizado com mulheres do estado de Washington nos EUA, por Malone et al. (2000), foi possível observar que houve 12% de prevalência de mutações em genes BRCA1 e BRCA2 em mulheres que tiveram câncer de mama com idade inferior a 45 e que também tinham histórico familiar. Essas mutações também se apresentaram em 9,4% dos casos de câncer de mama em mulheres sem história familiar e com idade inferior a 35 anos. Dessa forma, os autores puderam demonstrar que a história familiar

constitui um fator de risco ainda mais poderoso que a idade, no caso de cânceres de mama. Nesse mesmo estudo verificou-se uma frequência de mutações de 23% em genes BRCA numa população de mulheres com parentes em primeiro grau afetadas e com idade inferior a 29 anos.

Alguns estudos populacionais conduzidos nos EUA já sugeriram uma relação da ocorrência de mutações autossômicas dominantes de alta penetrância com cerca de 36% dos cânceres de mama em mulheres abaixo de 30 anos. Por outro lado, a herança genética da população brasileira é muito complexa e ainda há poucos estudos sobre a ocorrência de mutações em genes BRCA em nossa população (SILVA; ROCHA, 2014).

Num estudo conduzido no Rio de Janeiro por Gomes et al. (2011), de um total de nove mulheres com mutação, oito tiveram diagnóstico de câncer de mama em idade precoce (diagnosticado com 50 anos ou menos) ou tinham um parente de primeiro-grau com ou câncer de mama ou ovário.

DIAGNÓSTICO

Em se tratando de diagnóstico precoce de câncer o exame clínico da mama (ECM) é parte fundamental (BRASIL, 2004). Este deve fazer parte do exame ginecológico, e constitui a base para a solicitação dos exames complementares.

É recomendado que seja feito acompanhamento clínico individualizado para mulheres com alto risco para desenvolvimento de neoplasia de mama (cerca de 5% do total de casos), tendo em vista que ainda não existem estudos clínicos que tenham sido capazes de traçar estratégias diferenciadas e realmente eficazes para a redução da mortalidade em pacientes pertencentes a esse grupo (BRASIL, 2016a).

Para nódulos de lesões palpáveis o método de escolha é a ultrassonografia, para mulheres abaixo de 35 anos, e mamografia para

mulheres acima de 35 anos (BRASIL, 2002). A mamografia é a principal forma para a detecção precoce do câncer de mama, pois é capaz de detectar nódulos não palpáveis, fornecendo assim um início de tratamento mais rápido, mais efetivo e menos agressivo (SLOWITZ et al., 2005). Para nódulos de lesões não palpáveis o método utilizado é o exame conhecido como BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*), cujos resultados variam de 1 a 5. Os resultados 1 e 2 são considerados de baixo risco. Sendo que em casos com BI-RADS de categoria 3 devem ser realizados dois controles radiológicos com intervalo semestral, seguidos de dois controles com intervalo anual. Já nas lesões de Categoria 4 e 5 (BI-RADS) é indicado estudo histopatológico, que pode ser realizado por meio de punção por agulha grossa (PAG), mamotomia ou biópsia cirúrgica (BRASIL, 2002).

De modo geral, os métodos de rastreamento que empregam exames de imagem constituem uma estratégia importante para a detecção do câncer de mama em estágios mais precoces. E, no tocante a esse assunto, há estudos que mostram certa superioridade da ressonância nuclear magnética em relação à mamografia quando aplicada em populações de pacientes que têm mutações (SILVA e ROCHA, 2014).

A realização de aconselhamento genético pode ser sugerida àquelas pacientes que possuem história familiar de neoplasias de mama, ovário, tuba uterina e peritônio. Da mesma forma, tem-se sugerido que aquelas pacientes que são consideradas de maior risco, podem ser submetidas a rastreamento periódico (radiologia) e pesquisa de mutações (MICHELLI et al., 2013; SILVA; ROCHA, 2014). A investigação genética das mutações dos genes BRCA1 e BRCA2 se dá através de testes genéticos, levando-se em consideração a história pessoal de câncer ou parentes próximos com câncer de mama, famílias com múltiplos indivíduos com câncer de mama e mulher jovem com câncer

de mama (MACHNIEWICZ; FRUCZ, 2003). No momento esse tipo de teste tem sido oferecido na América do Norte, Europa, Austrália e Israel, embora não esteja disponível em grande parte da América do Sul (GOMES et al., 2011). No entanto, ainda continua a busca por marcadores moleculares que possam auxiliar na identificação de pacientes com risco aumentado de metástase e recorrência da doença, criando formas de acompanhamento da evolução do quadro e auxiliando na localização de pacientes que necessitam de acompanhamento mais rigoroso (CASTRO, 2015).

Por meio da Portaria SAS 779/2008, foi criado o Sistema de Informação de Controle do Câncer de Mama (SISMAMA), com o intuito de permitir o gerenciamento das ações ligadas à detecção precoce do câncer de mama no Brasil. Esse sistema passou a operar em 2009 e os dados alimentados na plataforma permitem, entre outras coisas, verificar a oferta e a cobertura de exames de mamografia, bem como avaliar a qualidade dos exames oferecidos e o acompanhamento dado às pacientes com alterações detectadas. O sistema é 'alimentado' por prestadores de serviços relacionados ao diagnóstico (clínicas de radiologia e laboratórios cito/histopatológicos), bem como por equipes de coordenação em nível estadual, regional, municipal e intramunicipal (ligadas às ações de detecção precoce dessa neoplasia). A partir de 2016 esse sistema será gradativamente substituído pelo Sistema de Informação do Câncer (SISCAN), que corresponde a uma versão online que integra os dados relacionados ao câncer do colo uterino e ao câncer de mama que constavam nas plataformas SISCOLO e SISMAMA (BRASIL, 2016a).

O Programa de Qualidade em Mamografia (PQM) constitui uma outra iniciativa ligada à qualidade dos diagnósticos para o câncer de mama. Esse programa foi instituído pelo Ministério da Saúde, tendo auxílio de outros órgãos importantes ligados às ações de prevenção dessa neoplasia, como o INCA e a ANVISA e tem como objetivo garantir a

qualidade dos exames realizados em todos os serviços de mamografia do país. Entre as ações previstas dentro desse programa, destacam-se: o controle das doses aplicadas, a verificação da qualidade dos laudos emitidos e das imagens obtidas, bem como a observação do cumprimento da legislação sanitária vigente nos serviços relacionados aos diagnósticos mamográficos (BRASIL, 2016a).

TRATAMENTO

A escolha da terapia adjuvante é determinada por achados biológicos do tumor, embora a diversidade genética dos pacientes e fatores associados ao tumor determinem uma alta variabilidade interindividual na resposta ao tratamento (ARGALÁCSOVÁ et al., 2015). As opções mais utilizadas para o tratamento locorregional do câncer de mama são a cirurgia e a radioterapia, enquanto que para o tratamento sistêmico utilizam-se quimioterapia, a hormonioterapia e a imunoterapia (SMELTZER et al., 2011).

A cirurgia tem diferentes indicações, e depende do estado clínico e do tipo histológico do paciente (BRASIL, 2010).

A radioterapia tem o objetivo de destruir as células remanescentes após a cirurgia ou se presta a reduzir o tamanho do tumor antes da cirurgia (BRASIL, 2010). Há certa controvérsia em relação ao uso da radioterapia, pois enquanto há estudos que demonstram uma redução de 72% em recidivas locais em pacientes submetidas à radioterapia após tratamento cirúrgico conservador, há estudos que indicam um aumento nas taxas de recidivas locais, em 5 anos de seguimento, quando se utiliza radioterapia em pacientes com mutações. O que sugere também que pode haver um tempo limite para a eficácia do efeito protetor da radioterapia. É importante ressaltar que há uma série de dificuldades no estabelecimento da eficiência e do risco relacionados ao tratamento

adjuvante com radioterapia em pacientes com câncer de mama, entre eles encontram-se o uso concomitante de quimioterapia e hormonioterapia e a realização de mastectomia redutora de risco. Num contexto geral, ao avaliar diferentes estudos sobre o tema é possível inferir que a radioterapia tem efeito benéfico na redução de recidivas locais em curto prazo, porém pode aumentar o risco de ocorrência de novos tumores a longo prazo (SEYNAEVE et al., 2004; METCALFE et al., 2011; SILVA; ROCHA, 2014).

Já a quimioterapia é realizada para as mulheres com indicação de mastectomia como tratamento primário, que podem ser submetidas à quimioterapia neoadjuvante, seguida de tratamento cirúrgico conservador, complementado por radioterapia (BRASIL, 2010).

Após a mulher entrar na menopausa, o estrogênio e a progesterona são expressos em níveis basais muito baixos em células epiteliais mamárias humanas normais. Mas sabe-se que a maioria das mulheres que adquirem câncer de mama na pós-menopausa apresentam tumores que são caracterizados por terem altos níveis de estrogênio, esses conhecidos por receptor hormonal positivo e metade desses tumores expressam também receptores para progesterona (BRAUCH et al., 2009).

A hormonioterapia constitui um tratamento eficaz por ter bom perfil de toxicidade, elevada eficácia e diversas opções terapêuticas. Esse tipo de terapia tem como base o uso de moduladores seletivos de receptor de estrógeno (SERM), como o tamoxifeno (CHLEBOWSKI et al., 2002). Essa terapia é uma das modalidades terapêuticas de escolha para pacientes com câncer de mama do tipo hormônio-positivo. De tal forma que, a terapia adjuvante com tamoxifeno tem sido o método 'padrão ouro' para redução do risco de recorrência em mulheres com tumores estrogênio positivos, desde os anos 1980 (ARGALÁCSOVÁ et al., 2015). O tamoxifeno, que tem como mecanismo de ação a inibição competitiva do receptor para estrogênio, é principalmente utilizado como terapia

adjuvante, que é um tratamento realizado juntamente com a terapia principal ou inicial, tendo como expectativa um risco diminuído de recidiva (BRAUCH et al., 2009). Porém, mulheres que recebem essa terapia apresentam maior risco de desenvolver eventos tromboembólicos e câncer de endométrio, já os efeitos benéficos estão relacionados com redução do colesterol total, preservação da densidade óssea e diminuição de doenças cardiovasculares (BRAUCH et al., 2009). Apesar da ação antiestrogênica na mama, o tamoxifeno pode exibir ação de agonista parcial do estrogênio e essa situação é responsável pelos efeitos adversos maléficos ou benéficos (BRAUCH et al., 2009).

O uso de inibidores de aromatase mostrou-se mais eficaz do que o tamoxifeno no tratamento de pacientes na pós-menopausa com tumores hormônio-dependentes, segundo avaliação de estudos comparativos entre essas terapias nesse grupo de pacientes. Porém, nos casos de pacientes na pré-menopausa ou para uso na profilaxia de carcinomas *in situ*, o tamoxifeno continua sendo a terapia de primeira escolha. Ao serem comparadas as duas terapias há uma diferença inferior a 5% quando verificadas as taxas de recorrência do tumor após uso de quaisquer dos dois tratamentos (ARGALÁCSOVÁ et al., 2015). Também é importante ressaltar que apenas 35% das pacientes com tumores positivos para receptores de estrogênio não exibem resposta à terapia com tamoxifeno, dessa forma é possível imaginar que pacientes na pós-menopausa com esse tipo de neoplasia poderiam utilizar o tamoxifeno e ter um benefício igual ou mesmo superior àquele obtido com os inibidores de aromatase. Mas, para tanto, seria necessário que houvesse um bom biomarcador capaz de funcionar como preditivo da resposta ao tratamento. Desse modo, a atividade de CYP2D6 foi proposta como um biomarcador em potencial, tendo em vista sua ação

como enzima responsável pela conversão do tamoxifeno em seu metabólito ativo (ARGALÁCSOVÁ et al., 2015).

Os resultados clínicos dessa terapia são influenciados por diversos fatores incluindo a expressão do genótipo *CYP2D6* (BRAUCH et al., 2008). O *CYP2D6* é um gene polimórfico que está localizado no cromossomo 22q13.1, e até o presente momento são descritos pelo menos 100 alelos diferentes. Estes alelos são classificados em quatro categorias, com base no seu impacto na atividade enzimática, sendo que há alelos que geram proteínas sem função, proteínas com atividade diminuída, com atividade normal ou aumentada (FLORES-ÂNGULO et al., 2015). Dentre esses 100 alelos os mais prevalentes são o *CYP2D6* *1 e *2 (ambos denominados selvagens ou *wild-type*), os quais produzem enzimas com atividade normal, o polimorfismo nesse gene pode afetar significativamente a atividade enzimática, influenciando a eficácia do tratamento endócrino com tamoxifeno (BRAUCH et al., 2008). As variantes *CYP2D6* *4 e *6 geram proteínas que não possuem atividade (truncadas), enquanto que *CYP2D6* *10 constitui uma enzima com atividade diminuída (FLORES-ÂNGULO et al., 2015).

Existem três siglas para classificar as categorias dos alelos metabolizadores, sendo elas EM (extenso metabolizador), IM (metabolizadores intermediários) e PM (pobre metabolizador). Indivíduos com genótipos EM/PM ou EM/EM possuem metabolismo e níveis de endoxifeno normais e são classificados como extensos metabolizadores, e pacientes que apresentem genótipos IM/IM ou IM/PM possuem suas atividades pobres e longas, sendo assim caracterizados como metabolizadores intermediários (BRAUCH et al., 2008). Indivíduos pobres metabolizadores, transportam dois alelos não-funcionais, ou seja, dois alelos nulos, o que leva a uma perda da função da enzima, fazendo assim com que apresentem níveis plasmáticos baixos de endoxifeno, o que dificulta resultados positivos no tratamento com o tamoxifeno (GOETZ et al., 2007).

Tendo em vista que existem diversos tipos de metabolizadores, o *Food and Drugs Administration* (FDA) aprovou a colocação, nas bulas de cerca de 137 medicamentos, da informação de que indivíduos com determinadas características fenotípicas têm risco de ter ou não resposta positiva frente a um tratamento específico, seja por conta da presença de variantes genéticas ou devido a interações medicamentosas (FLORES-ÂNGULO et al., 2015).

Para que o tamoxifeno tenha uma atividade farmacológica positiva, precisa passar por uma biotransformação em endoxifeno e isso depende da subunidade 2D6 do citocromo P450 (CYP2D6) através de desmetilação e hidroxilação, gerando através destes vários metabólitos competidores de estrogênio endógeno, entre eles principalmente 4-OH-tamoxifeno, alfa-OH-tamoxifeno, N-desmetil-tamoxifeno, e 4-OH-N-desmetil-tamoxifeno, dentre estes dois de seus metabólitos, 4 hidroxitamoxifeno e 4-OH-N-desmetil-tamoxifeno (endoxifeno), têm afinidade superior que a do tamoxifeno com receptores de estrogênio. O endoxifeno, principal metabólito ativo do tamoxifeno, apresenta 100 vezes mais afinidade por receptor de estrogênio e 3-10 vezes maior potência que o tamoxifeno de suprimir a proliferação celular (SCHROTH et al., 2007; BRAUCH et al., 2008; ARGALÁCSOVÁ et al., 2015). Essa atividade anti-proliferativa está associada com a capacidade do tamoxifeno induzir o fator transformador de crescimento beta (TGF- β) que é uma proteína que controla a proliferação e diferenciação celular, os fatores chave na ação proliferativa (BRAUCH et al., 2008).

Estudos revelam que a terapia utilizada há cerca de 30 anos, com o tamoxifeno é amplamente indicada por especialistas como complemento à cirurgia e à quimioterapia. Essa indicação ocorre graças a droga ser capaz de reduzir as chances de uma mulher desenvolver câncer de mama ao interferir na atividade do estrogênio no corpo, e sabe-se também da sua eficácia em se tratando de recidivas para o

cancro de mama (VOGEL et al., 2006). Porém, como já dito, deve-se considerar que a eficácia dos resultados clínicos com o tratamento via tamoxifeno dependem fortemente da bioativação pelo gene *CYP2D6* (SOUZA et al., 2011).

Tais informações têm aplicação na prática médica no manejo de diversas patologias, entre elas o câncer de mama, pois é provável que o grupo de indivíduos considerados metabolizadores lentos tenha efeitos colaterais ou baixa resposta a certos medicamentos que dependem de metabolização pela enzima *CYP2D6*. Entre esses medicamentos estão a amiodarona, a amitriptilina, o carvedilol, o captopril, a codeína, a fluoxetina, o haloperidol, o indinavir, o tamoxifeno, entre outros. Na base de dados da PharmGKB® há informações disponíveis para vários destes fármacos, com guias de dosagem fundamentadas nas características genéticas dos pacientes (FLORES-ÂNGULO et al., 2015).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de mama é a malignidade mais comum em mulheres no mundo, mas já são conhecidas muitas formas de tratamento para este câncer, estando entre elas, a quimioterapia e a radioterapia, intervenção cirúrgica, e atuando como terapia adjuvante mas não menos importante, a hormonioterapia.

A hormonioterapia é caracterizada como tratamento eficaz, e tem como medicamento mais conhecido e utilizado o tamoxifeno que tem como mecanismo de ação a inibição competitiva do receptor de estrogênio. É considerado um dos medicamentos mais positivos em relação ao tratamento da doença por apresentar altos níveis de resposta, e uma sobrevida alta livre da doença.

O tratamento com a hormonioterapia pode ser feito de duas formas: diminuindo a quantidade de hormônio que está sendo produzido ou administrar um hormônio competidor – uma substância que se ligará

ao receptor da célula afetada e neutralizará a ação do hormônio natural que estimularia o crescimento do tumor. O tratamento poderá ser realizado tanto nos casos de controle ou nos casos que não apresentam mais evidências da doença, mas se quer reduzir uma recidiva ou um novo tumor.

Sabe-se que na mama, o tamoxifeno age como um bloqueador do receptor, impedindo que os hormônios voltem a estimular a célula cancerígena. Porém esse medicamento apresenta efeitos colaterais, sendo raros os efeitos adversos sérios associados ao uso do tamoxifeno. Entretanto, entre os malefícios está a possibilidade de desenvolver processos tromboembólicos, e câncer de endométrio. Mas os efeitos benéficos são altamente reconhecidos e favoráveis, como uma diminuição de doenças cardiovasculares, diminuição do colesterol, e preservação da densidade óssea, e também como discutido, uma grande capacidade de evitar recidivas do tratamento do cancro de mama.

O tratamento é considerado simples e consiste em tomar um comprimido diariamente, de preferência e se possível no mesmo horário, a sua utilização se dá geralmente por 5 anos, tratando os sintomas dos efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS

ARGALÁCSOVÁ, S.; SLANAŘ, O.; VÍTEK, P.; TESAŘOVÁ, P.; BAKHOUCHE, H.; DRAŽĐÁKOVÁ, M.; BARTOŠOVÁ, O.; ZIMA, T.; PERTUŽELKA, L. Contribution of ABCB1 and CYP2D6 Genotypes to the Outcome of Tamoxifen Adjuvant Treatment in Premenopausal Women With Breast Cancer. **Physiol. Res.**, v. 64, supl. 4, p. 539-547, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Falando sobre câncer de mama. Rio de Janeiro: INCA; 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Controle de câncer de mama: documento de consenso. Rio de Janeiro: INCA; 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde - Instituto Nacional de Câncer (INCA). Ações de Enfermagem para o controle do câncer. 3. ed. Rio de Janeiro: INCA; 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Tipos de câncer - Mama, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). A Situação do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2014. 119 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Controle do câncer de mama, 2016 a. Disponível em: < http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_controle_cancer_mama/deteccao_precoce >. Acesso em: 28 set. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde - Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2016 – Incidência de Câncer no Brasil, 2016 b. Disponível em: < <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/sintese-de-resultados-comentarios.asp> > Acesso em: 28 set. 2017.

BRAUCH, H.; SCHROTH, W.; EICHELBAUM, M.; SCHWAB, M.; HARBECK, N. Clinical Relevance of CYP2D6 Genetics for Tamoxifen Response in Breast Cancer. **Breast Care**, v. 3, n. 1, p.43–50, 2008.

BRAUCH, H.; MÜRDTER, T.; EICHELBAUM, M.; SCHWAB, M. Pharmacogenomics of Tamoxifen Therapy. **Clinical Chemistry**, v. 55, n. 10, p. 1770–1782, 2009.

CANTINELLI, F. S.; CAMACHO, R. S.; SMALETZ, O.; GONSALES, B. K.; BRAGUITTONI, É.; RENNÓ JÚNIOR, J. A oncopsiquiatria no câncer de mama: considerações a respeito de questões do feminino. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 33, n. 3, p.124-133, 2006.

CASTRO, T. N. Caracterização do perfil de dano oxidativo em carcinoma mamário e avaliação de associação com parâmetros histopatológicos. 2015. 74 f. Dissertação (Mestrado em Ciências na área de Saúde Pública e Meio Ambiente) – Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2015.

CHLEBOWSKI, R.; COL, N.; WINER, E.; COLLYAR, D.; CUMMINGS, S.; VOGEL, V.; BURSTEIN, H.; EISEN, A.; LIPKUS, I.; PFISTER, D. American Society of Clinical Oncology technology assessment of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition. **Journal of Clinical Oncology**. v. 20, n. 15, p. 3328-3343, 2002.

CIBEIRA, G. H.; GUARAGNA, R. M. Lipídio: fator de risco e prevenção do câncer de mama. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 19, n. 1, p. 65-75, 2006.

FLORES-ÂNGULO, C.; VILLEGAS, C.; MORA, Y.; MARTÍNEZ, J. A.; OROPEZA, T.; MORENO, N. Variantes alélicas de CYP2D6: *4, *6 y *10 en una muestra de residentes del estado Aragua, Venezuela. **Ver. Peru Med. Exp. Salud Pública**. v. 32, n. 4, p. 746-751, 2015.

GOETZ, M.; KNOX, S.; SUMAN, V.; ERA, J.; SAFGREN, S.; AMES, M.; VISSCHER, D.; REYNOLDS, C.; COUCH, F.; LINGLE, W.; WEINSHILBOUM, R.; FRITCHER, E. B.; NIBBE, A.; DESTA, Z.; NGUYEN, A.; FLOCKHART, D.; PEREZ, E.; INGLE, J. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. **Breast Cancer Res. Treat.**, v. 101, p. 113-121, 2007.

GOMES, M. C. B.; COSTA, M. M.; VIEIRA, Roberto; GOMES FILHO, F. A.; KOIFMAN, S.; KOIFMAN, R. J.; SUN, P.; NAROD, S. A. Prevalência da Mutação BRCA1 e BRCA2 em pacientes com câncer de mama em uma população do Rio de Janeiro, Brasil. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, v. 8, n. 27, 2011.

GREENLEE, R.; MURRAY, T.; BOLDEN, S.; WINGO, P. Cancer statistics. **CA – A Cancer Journal for Clinicians**, v. 50, n. 1, p. 7- 33, 2000.

JOHNSON-THOMPSON, M. C.; GUTHRIE, J. Ongoing research to identify environmental risk factors in breast carcinoma. **Cancer**, v. 88, n. 5, p.1224-1229, 2000.

MACHNIEWICZ, P. H.; FRUCZ, F. R. Associação de mutações nos genes BRCA 1 e BRCA 2 causadoras do câncer de mama hereditário. **Revista Biotecnologia Ciência e Desenvolvimento**, n. 31, p. 53-62, 2003.

MALONE, K. E.; DALING, J. R.; NEAL, C.; SUTER, N. M.; O'BRIEN, C.; CUSHINGHAUGEN, K.; JONASDOTTIR, T. J.; THOMPSON, J. D.; OSTRANDER, E. A. Frequency of BRCA1/BRCA2 mutations in a population-based sample of young breast carcinoma cases. **Cancer**, v. 88, n. 6, p.1393-1402, 2000.

MALUF, M. F. M.; MORI, L. J.; BARROS, A. C. S. D. Planejamento familiar em mulheres de alto risco de câncer de mama. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 54, n. 4, p. 359-365, 2008.

METCALFE, K.; LYNCH, H. T.; GHADIRIAN, P.; TUNG, N.; KIM-SING, C.; OLOPADE, O. I.; DOMCHEK, S.; EISEN, A.; FOULKES, W. D.; ROSEN, B.; VESPRINI, D.; SUN, P.; NAROD, S. A. Risk of ipsilateral breast cancer in

BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. **Breast Cancer Res. Treat.**, v. 127, n. 1, p. 287 – 296, 2011.

MICHELLI, R. A. D.; VIANA, D. V.; BRANDÃO, A. C. C.; PALMERO, E. I. Câncer de mama hereditário e rastreamento em população de alto risco. **Rev. Bras. Mastologia**. v. 23, n. 2, p. 52-58, 2013.

RISTOW, C. M.; YAMAMOTO, C. T.; FÁVARO, M. Fatores de risco e patogênese das neoplasias malignas epiteliais de ovário: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 52, n. 2, p. 185-195, 2006.

SCHROTH, W.; ANTONIADOU, L.; FRITZ, P.; SCHWAB, M.; MUERDTER, T.; ZANGER, U.; SIMON, W.; EICHELBAUM, M.; BRAUCH, H. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. **Journal of Clinical Oncology**. v. 25, n. 33, p. 5187-5193, 2007.

SCHULTINK, A. H. M. V.; ZWART, W.; LINN, S. C.; BEIJNEN, J. H.; HUITEMA, A. D. R. Effects of Pharmacogenetics on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tamoxifen. **Clin Pharmacokinet**, v. 54, p. 797–810, 2015.

SCLOWITZ, Marcelo Leal; MENEZES, Ana Maria Baptista; GIGANTE, Denise Petrucci; TESSARO, Sérgio. Condutas na prevenção secundária do câncer de mama e fatores associados. **Revista Saúde Pública**, v. 39, n. 3, p. 340-349, 2005.

SEYNAEVE, C.; VERHOOG, L. C.; VAN DE BOSCH, L. M.; VAN GEEL, A. N.; MENKEPLUYMERS, M.; MEIJERS-HEIJBOER, E. J.; VAN DEN OUWELAND, A. M.; WAGNER, A.; CREUTZBERG, C. L.; NIERMEIJER, M.F.; KLIJN, J. G.; BREKELMANS, C. T. Ipsilateral breast tumour recurrence in hereditary breast cancer following breast-conserving therapy. **Eur J Cancer**, v. 40, n. 8, p. 1150 – 1158, 2004.

SILVA, André Vallejo da; ROCHA, Jose Claudio Casali da. Síndromes de câncer de mama e ovário hereditárias: O que fazer em 2015? **Rev Bras Mastologia**, v. 24, n. 3, p. 82-87, 2014.

SMELTZER, S.; BARE, B.; HINKLE, J.; CHEAVER, K. **Brunner & Suddarth: tratado de enfermagem médico-cirúrgica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

SOUZA, R. D. M.; MARTINS, D. M. F.; CHEIN, M. B. C. et al. Importância do CYP2D6 em usuárias de tamoxifeno no câncer de mama. **Femina**, v. 39, n. 5, p. 268-274, 2011.

REVISÃO SOBRE A EFICÁCIA DO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA COM
TAMOXIFENO E A CORRELAÇÃO COM O GENE CYP2D6

VOGEL, V.; CONSTANTINO, J. 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. 2742-2784, 2006.