

EFICÁCIA E SEGURANÇA NA REDUÇÃO DA DOSE DE TAMOXIFENO EM MULHERES COM NEOPLASIA MAMÁRIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA



<https://doi.org/10.22533/at.ed.630112526027>

Data de aceite: 14/05/2025

Eduarda Faistel Dobler

Universidade Regional do Noroeste do
Estado do Rio Grande do Sul
Ijuí – Rio Grande do Sul
<https://orcid.org/0009-0002-8742-8001>

Kétlin Luiza Strada

Universidade Regional do Noroeste do
Estado do Rio Grande do Sul
Ijuí – Rio Grande do Sul
<https://orcid.org/0009-0000-7719-2061>

Alana Thais Gisch Andres

Universidade Regional do Noroeste do
Estado do Rio Grande do Sul
Ijuí – Rio Grande do Sul
<https://orcid.org/0000-0002-6130-8581>

Luciane da Silva Pastorio

Universidade Regional do Noroeste do
Estado do Rio Grande do Sul
Ijuí – Rio Grande do Sul
<https://orcid.org/0009-0004-0775-8778>

Emilly Luiza Ienki

Universidade Regional do Noroeste do
Estado do Rio Grande do Sul
Ijuí – Rio Grande do Sul
<https://orcid.org/0009-0007-6608-076>

Katia Priscila Hitinger Steffler

Sociedade Educacional Três de Maio
Ijuí – Rio Grande do Sul
<https://orcid.org/0009-0009-3215-0621>

Christiane de Fátima Colet

Universidade Regional do Noroeste do
Estado do Rio Grande do Sul
Ijuí – Rio Grande do Sul
<https://orcid.org/0000-0003-2023-5088>

Janaina Fritzen

Universidade Regional do Noroeste do
Estado do Rio Grande do Sul
Ijuí – Rio Grande do Sul
<https://orcid.org/0000-0003-0603-9419>

RESUMO: Introdução: O tamoxifeno é um modulador seletivo do receptor de estrogênio bastante utilizado no tratamento de câncer de mama. Porém o paciente que utiliza essa medicação pode desenvolver efeitos adversos e isso pode levar a descontinuação do tratamento, a redução da dose pode contribuir para a diminuição desses efeitos e uma melhora na adesão. **Objetivo:** verificar a eficácia e a segurança do uso de doses reduzidas de tamoxifeno em mulheres com câncer de mama. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão

integrativa da literatura. Pautando-se na escolha de artigos nas bases de dados *U.S National Library of Medicine National Institutes of Health* e Biblioteca Virtual em Saúde, publicados no período de 2013 a 2023. **Resultados:** Foram selecionados nove artigos. A dose mais investigada nos estudos foi 5 mg e a maioria dos estudos foram publicados nos anos de 2019, 2021 e 2023. As principais metodologias utilizadas foram estudos randomizados e estudo de coorte. As principais reduções dos efeitos adversos foram com relação a ondas de calor, suores noturnos e suores frios. **Conclusão:** A redução da dose do tamoxifeno indica ser segura e eficaz, sendo uma boa opção pelo baixo custo, boa tolerabilidade e alta adesão, reduzindo a probabilidade de progressão e recidivas da doença.

PALAVRAS-CHAVES: Neoplasias da Mama. Antineoplásicos. Tamoxifeno. Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos.

EFFICACY AND SAFETY OF TAMOXIFEN DOSE REDUCTION IN WOMEN WITH BREAST CANCER: AN INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT: Introduction: Tamoxifen is a selective estrogen receptor modulator widely used in the treatment of breast cancer. However, patients using this medication can develop adverse effects and this can lead to discontinuation of treatment. Reducing the dose can help to reduce these effects and improve adherence. **Objective:** To verify the efficacy and safety of using reduced doses of tamoxifen in women with breast cancer, as found in recent scientific literature. **Methodology:** This is an integrative literature review. It was based on the selection of articles in the U.S National Library of Medicine National Institutes of Health and Virtual Health Library, published between 2013 and 2023. **Results:** Nine articles were selected. The dose most investigated in the studies was 5 mg and most of the studies were published in 2019, 2021 and 2023. The main methodologies used were randomized trials and cohort studies. The main reductions in adverse effects were in relation to hot flushes, night sweats and cold sweats. **Conclusion:** Tamoxifen dose reduction appears to be safe and effective, and is a good option due to its low cost, good tolerability and high adherence, reducing the likelihood of disease progression and disease recurrences.

KEYWORDS: Breast Neoplasms. Antineoplastic Agents. Tamoxifen. Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a quinta principal causa de mortalidade por câncer em todo o mundo, com estimativa de 2,3 milhões de novos casos no mundo, sendo responsável por 1 a cada 4 tipos de câncer em mulheres (Sung *et al.*, 2021). Já no Brasil a estimativa para os anos de 2023 a 2025 são de 74 mil novos casos, sendo o câncer com mais incidência no País e em todas as regiões (INCA, 2023).

O tamoxifeno (TAM) é um modulador seletivo do receptor de estrógeno (MSRE), utilizado para o tratamento e prevenção do câncer de mama. Esse medicamento também vem sendo utilizado para o tratamento paliativo no câncer de mama metastático e na terapia adjuvante depois da nodulectomia. Além disso, é considerado um antagonista dos receptores de estrógeno nos tecidos mamários, resultando em uma inibição do crescimento do câncer de mama (Golan *et al.*, 2014).

Ainda, esse medicamento atua como antagonista parcial em outros tecidos do corpo, principalmente no útero, podendo desenvolver câncer endometrial e outros efeitos adversos, como ondas de calor, menstruação anormal, secreção vaginal, entre outros (Golan *et al.*, 2014).

Para a segurança do paciente é preciso reduzir os riscos de danos desnecessários, como os efeitos adversos (Brasil, 2013). Um estudo demonstrou que o uso de TAM em mulheres há menos de um ano de tratamento ocasionou efeitos indesejados como ondas de calor, aumento de peso, náuseas, vômitos e alterações menstruais (Leite *et al.*, 2011). Isso pode levar o paciente a descontinuar o tratamento, sendo verificado que de 15 a 20% das mulheres que faziam uso do medicamento interromperam a terapia no primeiro ano, já no final dos 5 anos de tratamento a taxa de descontinuação variou de 32 a 73% (Murphy *et al.*, 2021).

Já em estudo realizado por Owusu e colaboradores (2016), a descontinuação do tamoxifeno foi de 15% no primeiro ano de tratamento e diminuiu para 10% durante o quarto ano. Do total das mulheres que interromperam precocemente, 43% se deve aos efeitos adversos.

A dose usualmente recomendada do tamoxifeno é 20mg, a redução dessa dose pode contribuir para diminuição dos efeitos adversos (Brasil, 2015). Em estudo realizado por Decensi e colaboradores (2003) com doses de 5mg de TAM, ondas de calor foi relatado por 36% das mulheres investigadas e 50% em mulheres que utilizaram doses de 20mg. Foi verificado também corrimento vaginal em 22% das mulheres que faziam uso da dosagem de 5mg e em 47% das mulheres que utilizavam 20mg.

Considerando os efeitos adversos e a falta de adesão que o uso de TAM na dose de 20 mg ocasiona no tratamento do paciente, este estudo tem como o objetivo verificar a eficácia e a segurança do uso de doses reduzidas de tamoxifeno em mulheres com câncer de mama.

METODOLOGIA

Trata-se de revisão integrativa da literatura baseadas nas seis etapas metodológicas definidas por Mendes, Silveira e Galvão (2008): (I) identificação do tema e seleção da questão de pesquisa para realização da revisão integrativa; (II) estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de estudos; (III) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados, (IV) avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa; (V) interpretação dos resultados; (VI) apresentação da revisão.

Para a primeira etapa deste estudo, utilizou-se o acrônimo PICO, em que o P representa “população, paciente ou problema”, I seria a “intervenção”, C é a “comparação” e O “desfecho”¹¹. Dessa forma, delimitou-se a pergunta norteadora: “Qual a segurança e eficácia do tamoxifeno em doses reduzidas para pacientes com câncer de mama”? Onde,

o problema (P) elencado foram “mulheres com câncer de mama”, com o interesse (I) sendo “uso do tamoxifeno em doses reduzidas”, o contexto (C) não se aplica a este estudo, e o desfecho (O) “segurança e eficácia”.

A busca pelos artigos foi realizada entre agosto e setembro de 2023, nas bases de dados *U.S National Library of Medicine National Institutes of Health* (PUBMED) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Para a realização das buscas foram utilizados os descritores: “Tamoxifeno”, “Dosagem”, “Neoplasia mamária”, e seus respectivos correspondentes em inglês: “*Tamoxifen*”, “*Dosage*”, “*Breast Neoplasms*”, os quais foram combinados entre si. Sites de instituições de saúde também serviram de base para a pesquisa. Os critérios de inclusão foram artigos publicados entre os anos de 2013 e 2023, estudos realizados em humanos, artigos originais, disponibilidade de textos completos e gratuitos nas bases de dados utilizadas, publicados em inglês, português ou espanhol.

Foram excluídos artigos repetidos nas bases de dados. Na segunda etapa, foi realizada a leitura e análise dos títulos e resumo. Os trabalhos pré-selecionados foram revisados, sendo excluídos aqueles que não tinham como objetivo avaliar doses reduzidas do medicamento tamoxifeno, mesmo que tenham sido mantidos na etapa anterior, os quais foram submetidos à leitura na íntegra.

A busca bibliográfica resultou em 6.503 artigos. Dentre eles, 9 artigos preencheram os critérios de inclusão para esse estudo, considerando o processo de seleção na base de dados (Figura 1).

Dos artigos incluídos, foram extraídas informações quanto ao autor, ano de publicação, metodologia, amostra, objetivo e principais resultados.

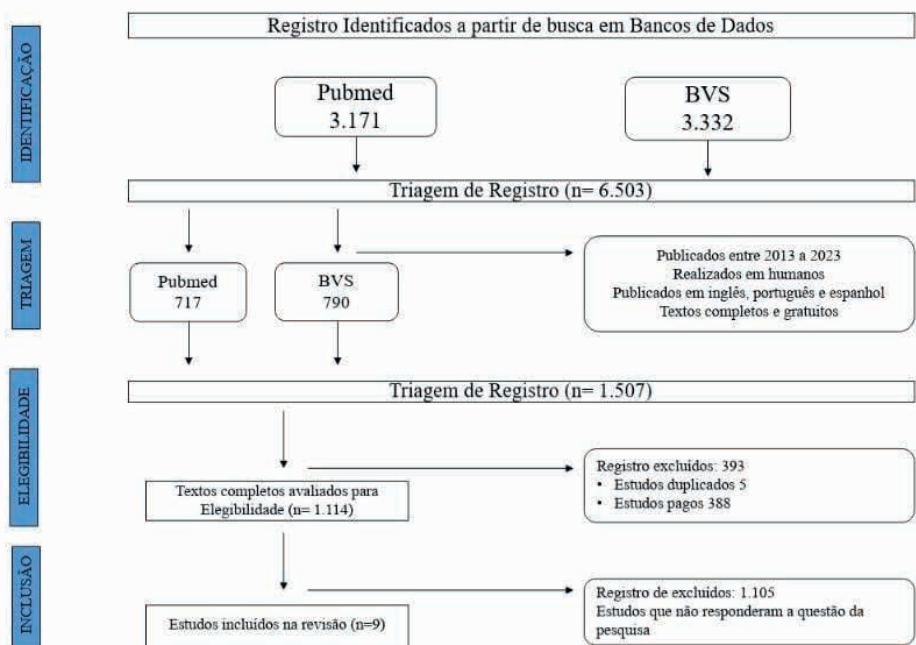


Figura 1: Representação da busca na literatura.

Fonte: autoria própria.

RESULTADOS

Foram selecionados nove artigos, que compuseram a amostra do estudo e estão descritos no Quadro 1.

Com relação ao ano de publicação, os anos de 2019, 2021 e 2023 apresentaram 2 (22,2%) estudos publicados em cada ano, e os anos de 2013, 2016 e 2022 com 1 estudo publicado representando 11,1%¹ dos estudos em cada ano.

A maioria dos estudos encontrados foi realizado na Itália (33,3%) e Estados Unidos (33,3%), totalizando 3 artigos em cada local. As demais publicações foram realizadas na Suécia, com 2 artigos (22,2%) e Holanda com 1 artigo (11,1%).

Já em relação à dose do tamoxifeno, destaca-se que 7 estudos (77,7%) investigaram a dose de 5 mg. A dose de 10 mg de tamoxifeno foi investigada em 5 estudos publicados (55,5%), 2,5 mg em 2 artigos (22,2%) e 1 mg foi encontrado em apenas 2 artigos (22,2%).

Em relação a redução dos efeitos adversos, a maioria dos artigos verificou uma redução nos sintomas de ondas de calor (44,4%), suores noturnos (44,4%), suores frios (33,3%), insônia (11,1%), alteração no humor (11,1%), corrimento vaginal (11,1%) e caibras musculares (11,1%).

Quanto à metodologia utilizada nas publicações, estudo randomizado foi realizado em 5 artigos (55,5%), seguido por estudo de coorte realizado em 3 dos artigos (33,3%) e estudo observacional em 1 artigo (11,1%).

AUTOR/ ANO	OBJETIVO	AMOSTRA	METO- DOLOGIA	DOSA- GEM	PRINCIPAIS RESULTADOS
Guerrieri- Gonzaga <i>et al.</i> , 2013	Explorar a eficiência do TAM em doses reduzidas na redução da recidiva do câncer de mama em mulheres com neoplasia intraepitelial ductal.	983 mulheres operadas por neoplasia intraepitelial ductal positivo acompanhadas por 7 anos, de 26 a 84 anos, realizada entre 1999 a 2007.	Estudo de coorte.	5 mg/dia.	A descontinuação do medicamento resultou em um risco quase duplicado de recidiva em mulheres na pré-menopausa, enquanto essa associação não foi significativa em mulheres na pós-menopausa. As razões para a descontinuação do medicamento neste subgrupo de 78 indivíduos foram menor duração do ensaio clínico com tamoxifeno em dose reduzida, ocorrência de um evento adverso durante o tratamento ou recusa em continuar sem um motivo especificado. Em comparação com pacientes com neoplasia intraepitelial ductal que não receberam tratamento, foi observado um risco 30% menor de eventos mamários. O tamoxifeno em doses reduzidas de 5 mg/dia ou 20mg/ semanal teve redução de risco em mulheres na pós-menopausa do que em mulheres na pré-menopausa.
Guerrieri- Gonzaga <i>et al.</i> , 2016	Avaliar o efeito do TAM em doses de 10mg/dia ou 20mg/semana na recidiva ipsilateral em pacientes com carcinoma ductal <i>in situ</i> .	1.091 mulheres com idade média de 53 anos diagnosticadas com carcinoma ductal <i>in situ</i> primário entre 1997 a 2008, acompanhadas por 5 anos após cirurgia.	Estudo observacional.	10 mg.	O TAM em doses reduzidas foi mais eficaz em mulheres com mais de 50 anos de idade para todas as recidivas, do que com as mulheres com menos de 50 anos de idade, além de diminuir recidiva ipsilateral em pacientes com carcinoma ductal <i>in situ</i> . Ocorreu uma redução de 30% de qualquer evento mamário em doses reduzidas de TAM.

Hruska <i>et al.</i> , 2019	Avaliar a viabilidade de oferecer uma intervenção de curto prazo de dose reduzida de TAM oral para mulheres com alta captação de parênquima de fundo.	21 mulheres com idade média de 47,7 anos com captação parenquimatoso de fundo elevado e sem histórico de câncer de mama, acompanhadas durante 30 dias.	Estudo de coorte.	5 mg/dia ou 10 mg/dia.	45% das mulheres que utilizaram 10 mg de TAM apresentaram um declínio da captação de parênquima de fundo. E 20% das mulheres que utilizaram TAM de 5 mg apresentaram o declínio da captação de parênquima de fundo. Das 21 mulheres 8 delas (38%) relataram sintomas leves de “ondas de calor” e “suores noturnos” em algum momento do uso de TAM. Dentre elas 3 utilizavam tamoxifeno de 5mg e 5 utilizavam tamoxifeno de 10mg.
DeCensi <i>et al.</i> , 2019	Avaliar se o TAM administrado por 3 anos a 5 mg é eficaz na redução carcinoma ductal in situ.	500 mulheres com 75 anos de idade ou menos usando 5mg de TAM ou placebo administrado por 3 anos pós a cirurgia em mulheres com neoplasia intraepitelial de mama sensível a hormônios, realizados entre 2008 a 2015.	Estudo randomizado.	5 mg/dia.	Após o acompanhamento médio de 5,1 anos ocorreu 14 eventos neoplásicos da mama com o uso de TAM e 28 eventos de mama com o uso do placebo. Ocorreu 12 eventos adversos graves com o uso do TAM e 16 com o placebo, entre elas uma trombose venosa profunda e câncer endometrial em estágio I com o uso do TAM e com o placebo ocorreu uma embolia pulmonar. Foi relatado uma diminuição dos eventos mamários contralateral em 75% com o uso do TAM. Ocorreu um aumento na frequência diária de ondas de calor com o uso de TAM durante o período de 3 anos.
Bhatia <i>et al.</i> , 2021	Avaliar se doses reduzidas de TAM seriam seguras e eficazes na redução do risco de câncer de mama relacionado à radiação.	72 pacientes com idade média de 43,8 anos, controlado por placebo e 5 mg de TAM por 2 anos.	Estudo randomizado.	5 mg/dia.	Os efeitos adversos de grau 3 e 4 obtiveram uma taxa de 12% para TAM em dose reduzida e 18% do placebo. Ocorreu redução de 10,2% na área densa mamográfica com uso de TAM em doses reduzidas e de 4,4% com placebo. Não foi encontrado uma diferença significativa entre os efeitos adversos de grau 1 e 2 entre o TAM e placebo. O câncer de mama se desenvolveu em 3 participantes que utilizavam placebo e em uma que utilizava doses reduzidas de TAM. A prevalência de sintomas relatados em pacientes em uso do TAM foi de 21% de mialgias e 29% de fadiga.

Eriksson <i>et al.</i> , 2021	Identificar a dose mais reduzida e não inferior na capacidade de reduzir a densidade mamográfica em comparação com a dose de 20 mg.	1.439 mulheres, na pré-menopausa ou pós-menopausa que frequentavam o programa nacional de rastreamento mamográfico de base populacional, utilizaram placebo e 1, 2,5, 5, 10 ou 20 mg de TAM.	Estudo randomizado.	1 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg e 20 mg.	Os sintomas graves como ondas de calor, suores frios e suores noturnos foram reduzidos em aproximadamente 50% nos grupos de 2,5, 5 e 10 mg comparando com o grupo de 20 mg. 34% das mulheres que utilizaram TAM de 20mg observaram sintomas vasomotores graves. A utilização da dose de 2,5, 5 e 10mg resultou em uma redução da densidade mamográfica em mulheres de pré-menopausa. Sintomas sexuais e musculoesqueléticos tiveram resultados semelhantes entre as doses e placebo.
Bychkovsky <i>et al.</i> , 2022	Determinar se o TAM em doses de 5 mg estava associado a maior adesão geral à quimioprevenção e identificar a proporção de mulheres que escolhem tamoxifeno em doses de 5mg em vez de outras opções de quimioprevenção.	660 mulheres de ≥ 35 anos com lesão de alto risco da mama, realizado entre 2017 a 2020.	Estudo de coorte analítica.	5 mg.	Houve uma taxa de aceitação de 41,5% de TAM em doses reduzidas após o ano de 2019. A adesão a quimioprevenção das mulheres antes de 2019 foi de 21,2% e depois de 2019 foi de 26,3%. A descontinuação em 1 ano foi de 15% para mulheres que utilizavam 20mg de TAM e de 6,7% para mulheres que usaram doses reduzidas de tamoxifeno. A razão para a descontinuação do tratamento com o uso de 20mg foi sintomas vasomotores, insônia, alteração de humor, secura vaginal. Já nas mulheres em uso do TAM em doses reduzidas foi pelos sintomas vasomotores. Seis pacientes mudaram o regime de quimioprevenção durante o período de acompanhamento de 20mg de TAM para doses reduzidas e continuaram com esse tratamento.

Buijs <i>et al.</i> , 2023	Investigar se a redução da dose de TAM guiada por endoxifeno em pacientes com efeitos colaterais incômodo relacionado ao TAM poderia levar a menos efeitos colaterais e melhor qualidade de vida.	149 pacientes com média de 59 anos de idade que estavam em uso de TAM na dose de 20mg por 3 meses e foi proposto redução para 10mg.	Estudo randomizado.	10 mg.	Após a redução de doses de TAM houve uma melhora clínica nos sintomas endócrinos, quando comparada com os pacientes em que as doses não foram reduzidas. A maioria dos efeitos colaterais diminuiu com o uso de doses reduzidas de TAM, porém, caibras musculares e ganho de peso continuaram. Já a fadiga, ansiedade, aumento de apetite e corrimento vaginal ocorreu em mais de uma paciente. Mas foi observado uma melhora dos sintomas como ondas de calor, suores frios, suores noturnos, insônia, alteração de humor no uso de TAM em doses reduzidas. Ocorreu uma melhora dos pacientes após a redução das doses, pois atingiram níveis mais baixos de endoxifeno após essa redução.
Hammarström <i>et al.</i> , 2023	Analisar se os efeitos colaterais relatados no questionário estão associados a doses reduzidas e altas de TAM e a influência do estado da menopausa.	1.440 mulheres saudáveis pré e pós menopausa que durante 6 meses utilizaram dose diária de 20, 10, 5, 2,5, 1 mg de TAM ou placebo.	Estudo randomizado.	1 mg/dia, 2,5 mg/dia, 5 mg/dia, 10 mg/dia e 20 mg/dia.	Ondas de calor obteve uma pontuação maior no uso de TAM de 20mg do que as doses mais reduzidas. As mulheres da pré-menopausa que receberam o TAM em dose reduzida relataram cerca de 34% menor gravidade dos efeitos colaterais como ondas de calor, suores noturnos, suores frios, corrimento vaginal e caibras musculares em comparação com as mulheres do grupo de dose de 20mg.

Quadro 1: Distribuição das publicações conforme autor, ano, objetivo, amostra, metodologia, dosagem e principais resultados.

Fonte: autoria prTAM: Tamoxifeno

DISCUSSÃO

De acordo com o estudo realizado, a dose de 5 mg de tamoxifeno foi a mais investigada nos estudos selecionados. Nesses estudos, com relação aos efeitos adversos, foi observado uma maior redução nos sintomas de ondas de calor (44,4%), suores noturnos (44,4%), suores frios (33,3%).

Estudo de Decensi e seus colaboradores (2003) demonstrou que os efeitos em marcador de proliferação tumoral com doses reduzidas de tamoxifeno (1 mg/dia e 5 mg/dia) foram comparáveis aos alcançados com a dose usualmente utilizada (20mg/dia), embora os efeitos nos biomarcadores sanguíneos tenham sido variáveis, necessitando de

mais investigações. Resultados semelhantes foram identificados por outros estudos em pacientes com câncer de mama, em que o uso do tamoxifeno na dose de 5mg/dia foi eficaz na redução dos biomarcadores de risco de câncer de mama e pode servir como uma estratégia de redução de risco (Bhatia *et al.*, 2020, Decensi *et al.*, 2007).

A dose de 5mg/dia de tamoxifeno utilizada por 3 anos, também diminuiu a incidência de câncer de mama contralateral, indicando um potencial efeito preventivo primário, além de reduzir pela metade a incidência de novos eventos neoplásicos mamários em mulheres com a neoplasia intraepitelial mamária (DeCensi *et al.*, 2019).

A alteração da densidade mamográfica é um indicador da resposta à terapia com tamoxifeno. Em relação há redução da densidade mamográfica, estudo realizado por Eriksson (2021) relatou que a dose de 2,5mg foi a dose mínima que apresentou redução da densidade mamográfica não inferior a dose usualmente utilizada, sendo observada em mulheres na pré-menopausa. Abaixo da dose de 2,5mg, não parece haver efeito do tamoxifeno na densidade mamográfica e em doses mais elevadas não foi observada influência adicional na diminuição. Resultados semelhantes foram encontrados pelo estudo de Bhatia e colaboradores (2021) que apresentaram área densa mamográfica significativamente mais baixa e obtiveram uma redução de 10,2% em usuárias da dose de 5mg/dia durante dois anos, sendo que o tamoxifeno em doses reduzidas foi bem tolerado.

Entretanto, com relação aos efeitos do tamoxifeno em doses reduzidas com relação à pré e pós-menopausa a literatura ainda é controversa. Estudos apontam que o tamoxifeno em doses reduzidas teve uma redução de risco de eventos mamários em mulheres na pós-menopausa (Guerrieri-Gonzaga *et al.*, 2016). Esse resultado vai ao encontro com estudo realizado por Guerrieri-Gonzaga e colaboradores (2016), que verificaram que doses de 10mg/dia ou 20mg/semana de tamoxifeno obteve resultados modificados pela idade das pacientes. Mulheres mais velhas apresentaram reduções de 50% para qualquer recidiva, em comparação com as mulheres com menos de 50 anos, que tiveram uma redução não significativa de 15% de qualquer evento mamário. Já Eriksson (2021), refere que nenhuma redução de densidade mamográfica foi observada nas mulheres na pós-menopausa.

Com relação a redução dos efeitos adversos, resultados positivos foram encontrados em mulheres que utilizaram as dosagens de 10mg, 5mg e 2,5mg. A maioria dos artigos verificou uma redução nos sintomas de ondas de calor, suores noturnos, suores frios, insônia, alteração no humor, corrimento vaginal, caibras musculares.

Estudo realizado por Buijs e colaboradores (2023) demonstrou uma diminuição dos efeitos adversos a partir da dose de 10mg, porém esse estudo avaliou os efeitos após apenas três meses de tratamento. Resultados semelhantes foram encontrados por Eriksson e colaboradores (2021) que verificaram redução de aproximadamente 50% dos sintomas vasomotores como ondas de calor, suores frios e suores noturnos em doses de 2,5mg, 5mg e 10mg quando comparada com a dose de 20mg, realizado durante um período de 6 meses. Já Hammartrom *et al.*, (2023) apresentaram diminuição dos efeitos adversos nas doses de 2,5mg e 5 mg em mulheres saudáveis na pré-menopausa, porém esse estudo também foi realizado durante um período de 6 meses, não sendo verificado a longo prazo.

Hruska e colaboradores (2019) trouxeram resultados de gravidade leve para os sintomas de onda de calor e suores noturnos, porém o estudo realizado obteve uma intervenção de apenas 30 dias. Com relação aos resultados apresentados é perceptível observar uma diminuição dos efeitos adversos com a utilização de dosagem reduzidas, contudo, esses resultados também são limitados quanto ao tempo investigado.

Destaca-se ainda, que não foi encontrado elevado número de cânceres endometriais no uso de doses reduzidas de tamoxifeno, sugerindo que uma redução da dose pode ser mais segura (Guerrieri-Gonzaga *et al.*, 2016).

A descontinuação ou o uso intermitente da terapia é preocupante já que altos níveis de não adesão podem reduzir os benefícios do tratamento (Murphy *et al.*, 2012). Os efeitos adversos do tratamento estão fortemente associados à adesão à terapia adjuvante, muitas das mulheres que descontinuaram o tratamento com tamoxifeno, fizeram devido aos efeitos adversos e a descontinuidade do tratamento foi maior em pacientes que utilizaram a dose de 20mg (Guerrieri-Gonzaga *et al.*, 2013, Bychkovsky *et al.*, 2022).

Segundo Guerrieri-Gonzaga (2013), a descontinuação do medicamento na pré-menopausa resultou em efeitos prejudiciais com elevado risco de recidivas, pela não adesão ao tratamento. Já Bretanha Bychkovsky e colaboradores (2022) destacam que as taxas de descontinuidade de tratamento foram menores na dose de 5mg/dia de tamoxifeno do que a dose de 20mg/dia. A dose de 20mg obteve resultados de 15% de descontinuidade, o que sugere que a redução da dose do tamoxifeno pode ser mais tolerável do que a dose de 20mg, porém, as taxas de descontinuação são limitadas pelo tamanho da amostra. Esses resultados encontrados vão ao encontro com estudo realizado por Aiello Bowles e colaboradores (2012), que observaram descontinuidade no uso de tamoxifeno em dose de 20mg. A razão para essa interrupção foram efeitos adversos, entre eles destaca-se ondas de calor, sensação de cansaço e insônia. Esses achados também estão de acordo com estudo realizado por Bychkovsky e colaboradores (2022) que verificaram a descontinuidade de 20mg por efeitos como sintomas vasomotores e insônia.

Mulheres na pós-menopausa interromperam o tratamento a uma taxa quase duas vezes maior em comparação com as mulheres na pré-menopausa (Hammarström *et al.*, 2023). Isso pode estar atrelado à idade dessas mulheres, polifarmácia e esquecimento.

Extremos de idade (mais velhos ou mais jovens), aumento dos custos diretos, acompanhamento com um clínico geral (vs. oncologista), mudança de uma forma de terapia para outra e efeitos adversos do tratamento estão associados a taxas de não adesão (Murphy *et al.*, 2012). Torna-se necessário identificar os fatores modificáveis associados à adesão a terapia hormonal. Entre esses fatores, a redução na dose do tamoxifeno, e consequentemente a redução dos efeitos adversos torna-se uma alternativa para melhorar a adesão dessa população.

Estudo randomizado realizado por Rangel e seus colaboradores (2020), demonstrou que a adesão ao tratamento com o tamoxifeno melhorou a partir da aproximação do paciente e o profissional farmacêutico. E um acompanhamento farmacoterapêutico na área oncológica, garante a segurança e a eficácia no tratamento, podendo a intervenção realizada por farmacêuticos prevenir, evitar e reduzir os problemas relacionados ao medicamento.

Ressalta-se que algumas limitações merecem ser citadas, como a escassez de estudos com padronização de estratégias metodológicas e doses, a não utilização de um instrumento para análise da qualidade dos artigos e a não inclusão de outros idiomas. Outra limitação foi a busca de artigos que declararam no objetivo a avaliação do uso de doses reduzidas de tamoxifeno. Assim, acredita-se que alguns artigos possam ter sido “perdidos” durante a busca. E, também, o fato da busca dos artigos ter sido realizada por uma única pesquisadora.

CONCLUSÃO

O tamoxifeno em doses reduzidas pode ser uma boa opção para o tratamento de neoplasia mamária pela boa tolerabilidade e alta adesão. A adesão ao tratamento com tamoxifeno é crucial para evitar a progressão e recidivas da doença, reduzindo custo para o sistema de saúde. Este estudo demonstrou que a dose usualmente utilizada está intimamente relacionada com os efeitos adversos ocasionados durante o tratamento.

A dose reduzida do tamoxifeno em 50% a 75% da dose usual (20 mg/ dia) indica ser segura e eficaz, porém, os resultados com reduções na dose usual acima de 87,5% mostraram-se contraditórias. Estudos confirmatórios ainda são necessários para definir eficácia e tolerabilidade e as possíveis diferenças entre mulheres na pré e pós-menopausa.

Se validados, estes resultados terão implicações nas futuras estratégias de dosagem no tratamento de mulheres com alto risco de desenvolver câncer de mama ou recidivas da doença.

REFERÊNCIAS

AIELLO BOWLES, E. J. *et al.* Patient-reported discontinuation of endocrine therapy and related adverse effects among women with early-stage breast cancer. **Journal of Oncology Practice**, [s. l.], v. 8, n. 6, p. e149-157, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23598850/>. Acesso em: 21 set. 2023

BHATIA, S. *et al.* A Randomized Phase IIb Study of Low-dose Tamoxifen in Chest-irradiated Cancer Survivors at Risk for Breast Cancer. **Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research**, [s. l.], v. 27, n. 4, p. 967–974, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33272980/>. Acesso em: 21 set. 2023

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.008, de 30 de setembro de 2015. **Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama.** Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 1 out. 2015. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2015/prt1008_30_09_2015.html. Acesso em: 21 set. 2023

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 529, de 1º de abril de 2013. **Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP).** Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, p. 43, 2 abr. 2013. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0529_01_04_2013.html. Acesso em: 21 set. 2023

BUIJS, S. M. *et al.* The impact of endoxifen-guided tamoxifen dose reductions on endocrine side-effects in patients with primary breast cancer. **ESMO open**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 100786, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36753991/>. Acesso em: 21 set. 2023

BYCHKOVSKY, B. *et al.* Initiation and tolerance of chemoprevention among women with high-risk breast lesions: the potential of low-dose tamoxifen. **Breast Cancer Research and Treatment**, [s. l.], v. 193, n. 2, p. 417–427, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35378642/>. Acesso em: 21 set. 2023

DECENSI, A. *et al.* A randomized trial of low-dose tamoxifen on breast cancer proliferation and blood estrogenic biomarkers. **Journal of the National Cancer Institute**, [s. l.], v. 95, n. 11, p. 779–790, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12783932/>. Acesso em: 21 set. 2023

DECENSI, A. *et al.* Randomized dose-ranging trial of tamoxifen at low doses in hormone replacement therapy users. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 25, n. 27, p. 4201–4209, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17709798/>. Acesso em: 21 set. 2023

DECENSI, A. *et al.* Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Local and Contralateral Recurrence in Breast Intraepithelial Neoplasia. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 37, n. 19, p. 1629–1637, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30973790/>. Acesso em: 21 set. 2023

ERIKSSON, M. *et al.* Low-Dose Tamoxifen for Mammographic Density Reduction: A Randomized Controlled Trial. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 39, n. 17, p. 1899–1908, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33734864/>. Acesso em: 21 set. 2023

GALVÃO, T. F.; PEREIRA, M. G. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 183–184, 2014. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742014000100018. Acesso em: 21 set. 2023

GOLAN, D. E.; TASHJIAN, A. H.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. W. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

GUERRIERI-GONZAGA, A. *et al.* Effect of low-dose tamoxifen after surgical excision of ductal intraepithelial neoplasia: results of a large retrospective monoinstitutional cohort study. **Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology**, [s. l.], v. 24, n. 7, p. 1859–1866, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23532115/>. Acesso em: 21 set. 2023

HAMMARSTRÖM, M. *et al.* Side effects of low-dose tamoxifen: results from a six-armed randomised controlled trial in healthy women. **British Journal of Cancer**, [s. l.], v. 129, n. 1, p. 61–71, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37149701/>. Acesso em: 21 set. 2023

HRUSKA, C. B. *et al.* Impact of short-term low-dose tamoxifen on molecular breast imaging background parenchymal uptake: a pilot study. **Breast cancer research: BCR**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 38, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30850011/>. Acesso em: 21 set. 2023

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acesso em: 21 set. 2023

LEITE, F. M. C. *et al.* Mulheres com Diagnóstico de Câncer de Mama em Tratamento com Tamoxifeno: Perfil Sociodemográfico e Clínico. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [s. l.], v. 57, n. 1, p. 15–21, 2011. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/680>. Acesso em: 21 set. 2023

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. de C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem**, [s. l.], v. 17, p. 758–764, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tce/a/XzFkq6tjWs4wHNqNjKJLkXQ>. Acesso em: 21 set. 2023

MURPHY, C. C. *et al.* Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. **Breast Cancer Research and Treatment**, [s. l.], v. 134, n. 2, p. 459–478, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22689091/>. Acesso em: 21 set. 2023

OWUSU, C. *et al.* Predictors of tamoxifen discontinuation among older women with estrogen receptor-positive breast cancer. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 26, n. 4, p. 549–555, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18071188/>. Acesso em: 21 set. 2023

RANGEL, C. O. *et al.* Tamoxifen treatment adherence assessment by women with breast cancer. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, [s. l.], v. 10, n. 1, 2020. Disponível em: <https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/13314>. Acesso em: 21 set. 2023

SUNG, H. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, [s. l.], v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>. Acesso em: 04 abr. 2025.