



## FARMACOGENÉTICA: METABOLIZAÇÃO DO TAMOXIFENO EM PACIENTES NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

**Sue Ellen Gomes de Abreu**

Centro Universitário Fadergs  
<https://orcid.org/0009-0001-3636-4135>  
[sueellen\\_demetrio@hotmail.com](mailto:sueellen_demetrio@hotmail.com)

**Fabiana Guichard de Abreu**

Centro Universitário Fadergs  
<http://lattes.cnpq.br/5332713682259994>  
<https://orcid.org/0000-0003-1007-4225>  
[fabiguichard@gmail.com](mailto:fabiguichard@gmail.com)

DOI-Geral: <http://dx.doi.org/10.47538/RPS-2026.V3N2>

DOI-Individual: <http://dx.doi.org/10.47538/RPS-2026.V3N2-02>

**RESUMO:** O Tamoxifeno (TM) é frequentemente utilizado para o tratamento do câncer de mama, atuando como um modulador seletivo do receptor de estrogênio, com função de bloquear a ação deste hormônio nas células mamárias, prevenindo a formação e o crescimento de tumores que dependem do mesmo. A resposta dos pacientes ao TM pode ser afetada por aspectos como genética e estilo de vida, gerando possíveis reações adversas como náuseas, trombose e ondas de calor. O tratamento com TM é essencial, mas a variação na resposta dos pacientes e os riscos de efeitos colaterais ressaltam a importância de uma terapêutica personalizada. Este estudo objetivou explorar os principais genes analisados e as correlações que ainda precisam ser elucidadas na farmacogenética do TM. Além disso, o estudo salienta a necessidade de considerar os efeitos colaterais do tratamento, que podem ser intensificados por fatores genéticos, sugerindo a adoção de uma abordagem personalizada. As perspectivas futuras da farmacogenética apontam para a possibilidade médica de seleção das terapias com base no perfil genético do paciente, contribuindo para a diminuição de efeitos colaterais. A identificação de variantes pode ajudar a moderar os efeitos adversos da terapia. Ademais, os avanços nas investigações podem descobrir novos biomarcadores e polimorfismos de relevância.

**PALAVRAS-CHAVE:** Estrogênio. Quimioterapia. Neoplasia.

### PHARMACOGENETICS: METABOLIZATION OF TAMOXIFENE IN PATIENTS IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER

**ABSTRACT:** The drug known as Tamoxifen (TM) is often used for the treatment of breast cancer (BC), acting as a selective estrogen receptor modulator. Its main function is to block the action of the hormone estrogen in breast cells, which prevents the formation and growth of tumors that depend on this hormone. Patients' response to MT can be affected by aspects such as genetics and lifestyle. Possible adverse reactions include nausea, thrombosis and hot flashes. TM is an essential tool in the fight against BC, but the variation in patient response and the risks of side effects highlight the importance of personalized treatment. Exploring the main genes already analyzed and the correlations that still need to be clarified. This research also examines the pharmacogenetics of TM, emphasizing the importance of individualized treatment for each patient. Furthermore,





the study highlights the need to consider the side effects of treatment, which can be intensified by genetic factors, suggesting the adoption of a personalized approach. The future perspectives of pharmacogenetics point to tailored treatment: enabling doctors to select therapies based on the patient's genetic profile, contributing to the reduction of side effects. Identification of variants may help moderate adverse effects of therapy. Furthermore, advances in pharmacogenetics investigations may discover new biomarkers and relevant polymorphisms.

**KEYWORDS:** Estrogen. Chemotherapy. Neoplasia.

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CM) é uma doença caracterizada pelo crescimento descontrolado de células mamárias, formando um tumor maligno. É o tipo de câncer mais comum entre as mulheres no mundo e no Brasil, excetuando-se os casos de câncer de pele não melanoma (INCA, 2022) e representando cerca de 24,5% dos novos casos a cada ano. Estima-se que, para o triênio 2023-2025, ocorram cerca de 73.610 novos casos de câncer de mama por ano no Brasil (INCA, 2023).

A incidência do câncer de mama aumenta progressivamente com a idade, sendo mais frequente em mulheres acima de 50 anos. No entanto, casos em mulheres mais jovens também são observados, representando uma parcela significativa dos diagnósticos (INCA, 2023).

Em relação à mortalidade, o câncer de mama é a principal causa de óbito por câncer entre as mulheres no Brasil. A taxa de mortalidade por câncer de mama, ajustada por idade pela população mundial, foi 11,71 óbitos/100.000 mulheres, em 2021 (INCA, 2023).

Existem diferentes tipos de CM, que podem variar de acordo com as características das células cancerígenas presentes no tecido mamário. Alguns dos principais tipos incluem:

1. Carcinoma Ductal Invasivo (CDI): É o tipo mais comum de CM, caracterizado pelo crescimento das células cancerígenas nas paredes dos ductos mamários e sua invasão nos tecidos circundantes (Alejandro, 2021).
2. Carcinoma Lobular Invasivo (CLI): Surgem nas glândulas mamárias responsáveis pela produção de leite, conhecidas como lóbulos. Esse tipo de câncer pode se espalhar para outras áreas do corpo (Pereslucha, 2023).
3. Carcinoma Ductal *In Situ* (CDIS): Neste tipo, as células cancerígenas estão presentes nos ductos mamários, mas ainda não invadiram os tecidos vizinhos. É



considerado um estágio inicial do câncer de mama (Badve, 2019).

4. Carcinoma Lobular *In Situ* (CLIS): Caracteriza-se pelo crescimento anormal de células nos lóbulos mamários, sem invasão dos tecidos adjacentes. Geralmente não é considerado um câncer, mas um marcador de risco para o desenvolvimento futuro da doença (Hannah; Wen, 2018).

O câncer de mama é uma condição complexa que pode ser influenciada por fatores genéticos e hereditários: os genes *BRCA1* e *BRCA2* são mais conhecidos associados ao CM hereditário. As mutações desses genes aumentam significativamente o risco de desenvolver o CM e de ovário (Rudolph, 2016).

Aproximadamente 5-10% dos casos de CM são atribuídos a fatores hereditários, mulheres com histórico familiar de CM tem riscos maior de desenvolver a doença (Rudolph, 2016).

O tipo de tratamento a ser adotado varia conforme o estágio da doença, suas características biológicas e as condições individuais da paciente, como idade, estado menopausal, comorbidades e preferências. O tratamento tem maior eficácia quando o processo patológico é diagnosticado precocemente, apresentando potencial curativo. Já nos casos em que há presença de metástases, o objetivo principal do tratamento é prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida da paciente. As formas de tratamento do câncer de mama podem ser classificadas em duas categorias distintas: o tratamento local, que engloba cirurgia e radioterapia (além da reconstrução mamária), e o tratamento sistêmico, que inclui quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica (INCA, 2022).

O medicamento conhecido como Tamoxifeno (TM) é frequentemente utilizado no tratamento do CM, onde desempenha a função de um modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM). Sua ação principal consiste em interromper a ação do hormônio estrogênio nas células mamárias, o que impede a formação e crescimento de tumores dependentes deste hormônio (DIASF, 2024).

Um estudo demonstrou que o TM reduz significativamente o risco de recorrência do câncer de mama em pacientes com receptores de estrogênio positivos (EBCTCG, 2005). Adicionalmente, pesquisa no NSABP mostrou que o TM pode ser eficaz na prevenção do câncer de mama em mulheres de alto risco (Oliveira, 2006).

Além disso, é importante ressaltar que o TM pode também ativar os receptores de



estrogênio presentes em tecidos saudáveis, como ossos e útero, o que acarreta a possibilidade de efeitos adversos (DIASF, 2024), que variam de leves a mais graves, dentre eles ondas de calor (fogachos), alterações no ciclo menstrual, humor e visão, risco de trombose. É importante ressaltar que nem todas as pacientes apresentam esses efeitos colaterais, e a avaliação médica individualizada é essencial para o manejo adequado durante o tratamento (Lazzaroni, 2019).

Neste contexto, a farmacogenética é um ramo da genética que investiga como as variações genéticas individuais influenciam a resposta dos indivíduos aos fármacos, podendo afetar a eficácia de um medicamento, bem como a ocorrência de efeitos colaterais (Mancinelli *et al.*, 2000).

A metabolização do TM envolve enzimas do fígado, principalmente citocromo P450 2D6 (*CYP2D6*)(FIGURA 1). Pacientes com variações genéticas nesse gene podem apresentar diferentes níveis de atividade enzimática, o que impacta na conversão do TM em seus metabólitos ativos. Indivíduos com variações genéticas que levam a uma metabolização ultra-rápida do TM podem apresentar níveis elevados de metabólitos ativos, aumentando o risco de toxicidade e efeitos colaterais, como tromboembolismo (Kuderer *et al.*, 2009).

Sendo assim, esta pesquisa teve como objetivo elucidar as variações genéticas em genes candidatos da metabolização do TM que podem influenciar a resposta ao tratamento farmacológico do CM, com a finalidade de aprimorar e personalizar a prática clínica.

## METODOLOGIA

Para esta pesquisa foi realizada uma revisão integrativa da literatura científica, para compreensão da temática que tem como pergunta norteadora: Qual a influência genética na metabolização do Tamoxifeno em pacientes no tratamento do câncer de mama? - investigando os principais genes já estudados e as correlações que ainda necessitam de elucidação. Foram utilizadas as bases de dados científicas: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *National Library of Medicine* (PubMed), *ScienceDirect*, estudos publicados nos períodos entre 2014 e 2024, nos idiomas português e inglês.

O critério de seleção também foi estabelecido por meio dos descritores

contemplados em Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Tamoxifeno, Tratamento, Câncer de Mama, Farmacogenética, Genes, Polimorfismo, SNP.

Foram excluídos os estudos que não apresentaram os critérios de temática da pesquisa, período de publicação, artigos de revisão e os repetidos nas bases de dados.

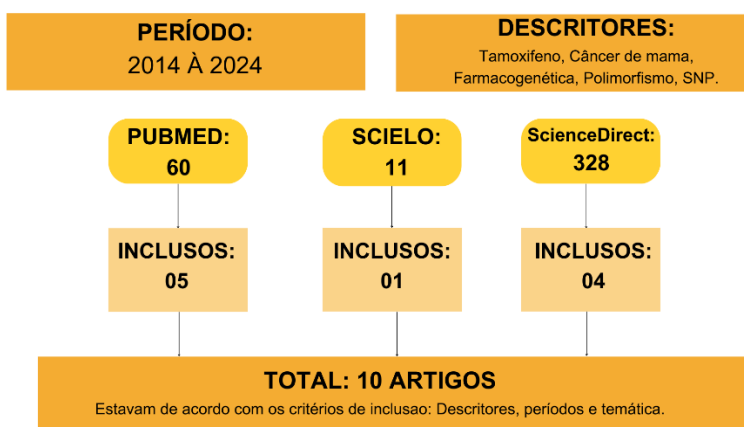
## RESULTADOS

Esta pesquisa foi conduzida em busca sistemática nas bases de dados selecionados utilizando os descritores estabelecidos. Após a busca inicial, os estudos foram filtrados de acordo com os critério de inclusão e exclusão, a extração e a síntese de dados permitirão a identificação dos principais genes envolvidos na metabolização do Tamoxifeno e das lacunas existentes na literatura atual.

Foram encontrados um total de 384 publicações, atendendo os critérios estabelecidos em metodologia, com os descritores em conjunto e o tempo de publicações de 10 anos. Ao realizar uma leitura mais profunda, fora descartados 374 artigos que não atendiam o objetivo do estudo, finalizando a pesquisa com 10 artigos incluídos, sendo 5 *PubMed*, 1 *Scielo*, 4 *ScienceDirect*.

Dos artigos selecionados, 3 eram relatos casos; publicados nos anos de 2015; 2019; 2020; 7 artigos originais, publicados no período de 2014; 2015; 2018; 2019; 2023; 2024. Nos anos de 2016 e 2017 não foram selecionados nenhum artigo para este estudo.

Figura 1- Descritores utilizados para pesquisa, bases de dados e estudos selecionados, publicados no período de 2014 à 2024.



Fonte: autoria própria.

A tabela a seguir (Tabela 1) foi elaborada para uma melhor compreensão dos artigos e apresentar a distribuição de cada um deles no qual fizeram parte desse estudo. Os dados foram apresentados na tabela que contém as seguintes informações: autor e ano, título do artigo, objetivo do estudo e principais resultados.

**Tabela 1** - Descrição dos estudos incluídos para esta revisão integrativa.

<b>Autor e ano</b>	<b>Título do Artigo</b>	<b>Delineamento</b>	<b>Objetivo do estudo</b>	<b>Principais Resultados</b>
Aziz <i>et al.</i> , 2018.	Genótipos e haplótipos de <i>ABCB1</i> contribuem para a resposta à quimioterapia TAC em pacientes com câncer de mama triplo negativo da Malásia	Artigo Original	Determinar quais as variantes do gene <i>ABCB1</i> estão presentes nos pacientes. Analisar a relação entre essas variantes e a resposta clínica ao tratamento com TAC. Fornecer informações que podem contribuir na personalização do tratamento para os pacientes com câncer de mama.	Certos genótipos e haplótipos do gene <i>ABCB1</i> estão significativamente associados à resposta à quimioterapia TAC. Pacientes com mutações específicas respondem melhor ao tratamento. Além da eficácia, algumas variantes foram associadas a diferentes perfis de toxicidade, sugerindo que a genética não afeta apenas a resposta ao tratamento, mas também os efeitos colaterais.
BoLan <i>et al.</i> , 2018.	A relação entre os polimorfismos do <i>CYP2D6</i> e a eficácia do tamoxifeno na terapia endócrina adjuvante de pacientes com câncer de mama na população chinesa Han	Artigo Original	Estudar como os polimorfismos genéticos afetam a eficácia do TM em pacientes com câncer de mama. Análise de variantes genéticas específicas que podem afetar o metabolismo do TM. Para determinar a relação entre esses polimorfismos e a resposta clínica ao tratamento com TM.	Foram identificados polimorfismos específicos associados a uma resposta mais favorável ao TM. Isto sugere que a genética pode desempenhar um papel crucial na eficácia do tratamento. Pacientes com certas variantes genéticas apresentam taxas de resposta mais altas ao TM, enquanto pacientes com outras variantes apresentam taxas de resposta mais baixas.
Argalácsová <i>et al.</i> , 2015.	Contribuição dos genótipos <i>ABCB1</i> e <i>CYP2D6</i> para o resultado do tratamento adjuvante com tamoxifeno em mulheres na pré-menopausa com câncer de mama	Relato de caso	Avaliar se os polimorfismos no gene <i>ABCB1</i> alteram a eficácia da terapia adjuvante com TM em mulheres na pré-menopausa. Um total de 71 mulheres na pré-menopausa com câncer de mama positivo para receptor de estrogênio e necessitando de TM adjuvante foram acompanhadas retrospectivamente por uma mediana de 56 meses. Polimorfismos	A pesquisa ressaltou a relevância dos genótipos <i>CYP2D6</i> e <i>ABCB1</i> na metabolização do TM. O <i>CYP2D6</i> desempenha um papel crucial na conversão do TM em seus metabólitos ativos, enquanto o <i>ABCB1</i> pode influenciar a absorção e a distribuição do fármaco. Pacientes que possuem variantes genéticas que levam a uma atividade reduzida do <i>CYP2D6</i> apresentaram quantidades



			<p>genéticos de <i>CYP2D6</i> e <i>ABCB1</i> foram analisados, e potenciais covariáveis, como classificação do tumor, estágio, idade no diagnóstico, medicação concomitante, ER quantitativa ou positividade de PR foram avaliadas.</p>	<p>menores dos metabólitos ativos, o que pode prejudicar a eficácia do tratamento. Por outro lado, aquelas com variantes de baixa atividade do <i>CYP2D6</i> e polimorfismos desfavoráveis do <i>ABCB1</i> mostraram resultados clínicos menos satisfatórios. O estudo enfatiza a importância de incorporar a farmacogenética na prática médica para aprimorar o tratamento do câncer de mama.</p>
Cortejoso <i>et al.</i> , 2014.	Validação de polimorfismo genético associado à toxicidade ao tratamento quimioterápico em pacientes de câncer colorretal	Artigo Original	<p>Validação dos polimorfismos <i>rs1128503</i>, <i>rs2032582</i> e <i>rs1045642</i> do gene <i>ABCB1</i> previamente identificados em três grupos de pacientes do Hospital Geral Universitario de GregorioMarañon nas mãos e pés de pacientes com câncer colorretal que receberam regime contendo capecitabina e quimioterapia Associação entre síndrome e diarreia. Em pacientes com câncer colorretal que receberam FOLFOX ou XELOX como terapia adjuvante, observamos a relação entre 5-fluorouracil, polimorfismo do gene <i>DPYD rs2297595</i> e náusea/vômito, polimorfismo do gene <i>ERCC 1rs11615</i> e neutropenia, e associação <i>CYP2A6</i> entre <i>rs28399433</i> e neutropenia.</p>	<p>Nenhuma das associações previamente identificadas foi replicada na coorte de validação.</p>
Spitman <i>et al.</i> , 2019.	Farmacogenética e metabolismo do tamoxifeno: resultados do estudo prospectivo CYPTAM	Relato de caso	<p>O tamoxifeno é amplamente utilizado como terapia adjuvante para pacientes com câncer de mama em estágio inicial. Foi levantada a hipótese de que a concentração do metabólito ativo do TM, o endoxifeno, pode ser um melhor preditor da eficácia do TM do que o genótipo <i>CYP2D6</i>. O objetivo deste estudo foi relacionar as concentrações de</p>	<p>A pesquisa revelou que a análise de polimorfismos genéticos, em particular do gene <i>CYP2D6</i>, exerceu uma influência direta na maneira como o TM é metabolizado. Indivíduos portadores de variantes genéticas que provocam uma diminuição na atividade do <i>CYP2D6</i> apresentaram quantidades inferiores dos metabólitos ativos do TMO que pode afetar negativamente a eficácia do tratamento. Os</p>



			<p>endodoxifeno e o genótipo <i>CYP2D6</i> com os resultados clínicos em pacientes com câncer de mama inicial recebendo TM.</p>	<p>achados sugerem que a genotipagem do <i>CYP2D6</i> pode ser um indicador crucial da resposta ao uso do TM. Pacientes que possuíam variantes com alta atividade deste gene demonstraram uma resposta mais positiva ao tratamento, apresentando melhores taxas de sobrevida livre de doenças em comparação àqueles que têm uma atividade mais baixa. Além da genotipagem, a pesquisa também explorou outros fatores que podem influenciar a resposta ao TM, como a idade, o estado menopausal e o uso de medicamentos simultâneos. Esses aspectos foram considerados importantes para uma análise mais abrangente da eficácia do tratamento. Os resultados do estudo indicam que a aplicação da genotipagem do <i>CYP2D6</i> na prática clínica pode contribuir para a personalização do tratamento com TM, permitindo que os médicos ajustem a terapia de acordo com o perfil genético do paciente. Isso pode resultar em melhores resultados clínicos e na diminuição dos efeitos colaterais.</p>
Spitman <i>et al.</i> , 2024.	Um estudo de associação genômica ampla das concentrações séricas de endoxifeno e eficácia do tamoxifeno adjuvante em pacientes com câncer de mama em estágio inicial	Artigo Original	Identificar polimorfismos genéticos associados às concentrações de endoxifeno e ao resultado clínico em pacientes com câncer de mama em estágio inicial recebendo TM.	Variantes genéticas foram identificadas e associadas à sobrevivência ao câncer de mama, no gene <i>LPP</i> , enquanto a análise das concentrações de endoxifeno identificou 430 variantes, localizadas nos genes <i>TCF20</i> e <i>WBP2NL</i> (cromossomo 22), que estão em forte desequilíbrio de ligação com as variantes do <i>CYP2D6</i> . As concentrações de endoxifeno têm uma forte associação com o cromossomo 22, que contém o gene <i>CYP2D6</i> .



João P Ximenez <i>et al.</i> , 2020.	Avaliação pós-comercialização de tamoxifeno genérico em pacientes brasileiras com câncer de mama	Artigo Original	Investigar se o TM genérico apresenta resultados clínicos comparáveis ao TM de marca em termo de controle a doença, os efeitos colaterais e a tolerabilidade do TM genérico em comparação ao produto de referência, limitando o acesso do medicamento de marca.	Os resultados mostraram que o TM genérico foi tão eficaz quanto o TM de marca em termos de controle da doença e sobrevivência dos pacientes. Isto sugere que o uso de medicamentos genéricos pode ser uma alternativa viável e segura para o tratamento do câncer de mama. O estudo também avaliou os efeitos colaterais associados ao uso do TM genérico. Os dados mostram que seu perfil de segurança é semelhante ao TM de marca e que a maioria dos pacientes tolera bem o tratamento. No entanto, alguns pacientes relataram efeitos adversos que foram adequadamente monitorizados e geridos, e este estudo destaca a importância do acesso a medicamentos genéricos, especialmente onde o custo pode ser uma barreira significativa ao tratamento. A aceitação do TM genérico pelos pacientes é alta, o que pode auxiliar na adesão ao tratamento. Os resultados sugerem que o uso do TM genérico pode ser uma estratégia eficaz e de baixo custo para tratar o câncer de mama no Brasil. Isto poderia ter um impacto positivo na saúde pública, aumentando o acesso a tratamentos essenciais para pacientes que de outra forma não teriam acesso a terapias de marca.
Vizzotto <i>et al.</i> , 2020.	Fatores de risco para o desenvolvimento de lesões endometriais em pacientes com câncer de mama em uso de tamoxifeno: um estudo de coorte retrospectivo.	Artigo Original	Avaliar a associação do TM e o desenvolvimento de distúrbios endometriais e avaliar possíveis outros fatores de risco associados.	Mulheres que utilizam TM apresentaram uma taxa considerável de lesões no endométrio. Cerca de 7,3% das participantes analisadas desenvolveram algum tipo de alteração endometrial durante o tratamento. Essa descoberta é fundamental, pois ressalta a importância do acompanhamento contínuo das pacientes sob este medicamento.



				Identificaram diversos fatores de risco relacionados ao surgimento de lesões endometriais, como: idade, histórico familiar e o tempo de uso do tratamento.
Binkhorst <i>et al.</i> , 2015.	Individualização da terapia com tamoxifeno: muito mais do que apenas genotipagem do <i>CYP2D6</i>	Artigo Original	Investigar a importância da genotipagem do <i>CYP2D6</i> na personalização do tratamento com TM. Ela ressalta que, apesar de a genotipagem ser um aspecto significativo, não deve ser a única variável considerada na adaptação do tratamento. É fundamental reconhecer outros elementos que podem interferir na resposta ao TM, incluindo características clínicas, farmacológicas e fatores ambientais, que devem ser considerados para uma personalização mais completa da terapia. Assim, o estudo pretende apresentar um modelo integrado que leve em conta diversas variáveis na individualização do tratamento com TM, promovendo uma estratégia mais abrangente e eficaz para pacientes com câncer de mama com receptor hormonal positivo.	Genotipagem do <i>CYP2D6</i> , embora útil, não é suficiente por si só para prever a resposta ao TM. A variabilidade na resposta ao tratamento é influenciada por uma combinação de fatores genéticos, clínicos e ambientais. O estudo destaca que fatores como idade, estado da menopausa, comorbidades e interações medicamentosas desempenham um papel importante na resposta ao TM. Esses fatores devem ser considerados em conjunto com a genotipagem para obter uma avaliação mais precisa. O estudo recomenda que a prática clínica continue a evoluir para avaliações mais abrangentes dos pacientes, levando em consideração não apenas a genotipagem, mas também outros fatores que podem influenciar a eficácia do tratamento.
Saghafi <i>et al.</i> , 2024.	Avaliação do efeito dos polimorfismos <i>CYP2D6</i> *3, *4, *10 e *17 na farmacocinética do tamoxifeno e seus metabólitos em pacientes com câncer de mama hormônio-positivo	Artigo Original	Investigar a farmacogenômica da genotipagem <i>CYP2D6</i> em pacientes iranianas com câncer de mama tratadas com TAM adjuvante.	Os resultados indicam que estes polimorfismos têm um impacto significativo no metabolismo do TM, afetando a concentração do metabolito ativo no plasma. Os dados sugerem que os pacientes portadores de certos polimorfismos apresentam respostas diferenciais ao tratamento com TM. Por exemplo, pacientes com polimorfismos <i>CYP2D6</i> *4 e *3 apresentam níveis mais baixos de metabólitos ativos, o que pode estar associado à redução da eficácia terapêutica. Os resultados sugerem que a



genotipagem dos polimorfismos do *CYP2D6* pode ser uma ferramenta útil para prever a resposta do paciente ao TM, ter câncer de mama com hormônio positivo.

TM: tamoxifeno. Fonte: autoria própria.

## DISCUSSÃO

Estudos como os de Aziz (2018) e Bo Lan, (2018) mostraram que o genótipo desses polimorfismos pode ajudar a prever a resposta ao tratamento. O genótipo do *CYP2D6* é essencial para o tratamento personalizado com TM. Os autores sugerem que a variação genética pode influenciar a eficácia do medicamento, sugerindo que a identificação de polimorfismos específicos pode ajudar a prever a resposta ao tratamento em pacientes com cancro da mama.

Bo Lan (2018) complementa os resultados de (Aziz) quando estuda os polimorfismos *CYP2D6* \* 3, \* 4, \* 10 e \* 17; demonstrando que esses polimorfismos afetam a farmacocinética do TM, resultando em redução do metabolismo em alguns pacientes, Isso pode resultar em níveis subterapêuticos do medicamento, portanto, uma resposta clínica insatisfatória.

Bo Lan (2018) ainda menciona a importância dos polimorfismos *CYP3A4* e *CYP3A5* em relação a interação medicamentosa e a metabolização do TM, destaca as variantes nesses genes podem afetar a eficácia do tratamento e a segurança do paciente.

Argalácsova (2015) e colaboradores enfoca a influência dos genótipos *ABCB1* e *CYP2D6* nos resultados da terapia adjuvante com TM em mulheres na pré-menopausa, os autores concluíram que combinações de polimorfismos em dois genes podem influenciar a eficácia dos tratamentos, reforçando a necessidade de uma abordagem mais personalizada.

Adicionalmente, Cortejoso (2014), estuda os fatores de risco para o desenvolvimento de danos endometriais em pacientes em uso de TM. Embora o foco não seja principalmente na farmacogenética, o estudo destaca a importância de considerar os efeitos adversos do tratamento, que podem ser exacerbados por fatores genéticos, sugerindo que o tratamento personalizado deve incluir uma avaliação de risco.

A pesquisa de Spitman (2024) explora a farmacogenética e o metabolismo do



TM, concentrando-se nos resultados do próximo estudo CYPTAM. A autora destaca a importância do genótipo na previsão da resposta ao tratamento e na redução de efeitos colaterais, sublinhando a necessidade de um método personalizado.

Ximenez (2020) e Vizzoto (2020) conduziram uma pesquisa sobre a relação entre o polimorfismo do CYP2D6 e a eficácia do TM em grupos específicos. O estudo também aborda a farmacogenética do TM, ressaltando a relevância de um tratamento adaptado a cada paciente. A autora defende que a análise de polimorfismos genéticos pode resultar em melhores desfechos clínicos e em uma diminuição dos efeitos adversos, reiterando que a personalização é fundamental.

Saghafi (2024) apresenta novas evidências sobre a farmacogenética do TM, examinando a interação entre diversos polimorfismos e a resposta ao tratamento.

As pesquisas de Ximenez, Vizzoto e Saghafi corroboram que o genótipo associado ao gene *CYP2D6* é crucial para a eficácia do TM. Pacientes que possuem genótipos com atividade normal ou elevada do CYP2D6 podem apresentar uma resposta mais eficaz ao tratamento. Exemplos disso são os genótipos CYP2D61/1 (homozigoto com atividade normal) e CYP2D61/2 (heterozigoto), que estão associados a resultados clínicos mais positivos.

Em contrapartida, de acordo com Saghafi (2024) os genótipos que contêm variantes de baixa atividade, como CYP2D64/4 ou CYP2D63/4, apresentam uma maior probabilidade de efeitos adversos como: ondas de calor, náuseas, vômitos, alterações de humor e uma resposta menos satisfatória ao tratamento. Nesses casos, a eficácia do TM pode ser reduzida, aumentando o risco de recorrência do câncer.

Segundo Saghafi (2024) o acesso a testes farmacogenéticos, incluindo a genotipagem do CYP2D6, permanece limitado em muitas regiões. Embora a importância da farmacogenética seja cada vez mais reconhecida, os seguintes fatores podem afetar o seu acesso:

- Custo dos testes: Os planos de saúde normalmente não cobrem os custos dos testes:
- Disponibilidade de centros de saúde: Nem todos os hospitais ou clínicas oferecem testes genéticos.
- Educação e Conscientização: A falta de informação sobre os benefícios da farmacogenética pode levar à subutilização destes recursos.



## CONCLUSÃO

A conexão entre farmacogenética e TM ressalta a importância de considerar-se características genéticas únicas dos pacientes para aprimorar o tratamento e reduzir os riscos ligados à terapia. Vários elementos podem impactar a eficácia e a segurança de um medicamento, tais como a idade do paciente, gênero, genética e fatores ambientais. A farmacogenética analisa como os fatores genéticos relacionados à farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos pode influenciar, visando à personalização do tratamento para alcançar a resposta ideal em um contexto farmacológico.

Existem evidências que suportam a utilização da farmacogenética no tratamento do CM, polimorfismo como *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP3A5* apresentam uma respostas reduzidas influenciando na metabolização e na eficácia do tratamento. Já o polimorfismo *ABCB1* por ser o mais resistente ao TM, influenciando na absorção e na eliminação do medicamento, dificulta no tratamento dos pacientes com CM, não respondendo adequadamente as terapias padrão e causando efeitos adversos, nos leva a prática da farmacogenética para uma nova abordagem de tratamento ao paciente.

A perspectivas futuras da farmacogenética nos leva para um tratamento personalizado: permitindo que os médicos escolham as terapias no perfil genético do paciente, redução de efeitos adversos: com a identificação das variantes, é possível minimizar os efeitos adversos ao tratamento, avanços nas pesquisas: a pesquisa continua em farmacogenética pode revelar novos biomarcadores e polimorfismo relevantes.

## REFERÊNCIAS

AZIZ, et al., Genótipos e haplótipos de *ABCB1* contribuem para a resposta à quimioterapia TAC em pacientes com câncer de mama triplo negativo da Malásia, 2018.

ALEJANDRO, et al., Subestimação do carcinoma invasivo da mama em pacientes com diagnóstico inicial de carcinoma ductal in situ: o tamanho é importante, 2021.

ANABEL, et al., Farmacogenética e metabolismo do tamoxifeno: resultados do estudo prospectivo CYPTAM, 2019.

ANABEL, et al., Um estudo de associação genômica ampla das concentrações séricas de endoxifeno e eficácia do tamoxifeno adjuvante em pacientes com câncer de mama em estágio inicial, 2024.

ARGALÁCSOVÁ, et al., Contribuição dos genótipos *ABCB1* e *CYP2D6* para o resultado do tratamento adjuvante com tamoxifeno em mulheres na pré-menopausa com



câncer de mama, 2015.

BINKHORST, et al. Individualização da terapia com tamoxifeno: muito mais do que apenas genotipagem do CYP2D6, 2015.

BO LAN, et al. A relação entre os polimorfismos do CYP2D6 e a eficácia do tamoxifeno na terapia endócrina adjuvante de pacientes com câncer de mama na população chinesa Han, 2018.

CHAMBERLAIN J.C. Oportunidades e estratégias para introduzir a farmacogenética no desenvolvimento inicial de medicamentos, 2001.

CORTEJOSO, et al. Validação de polimorfismo genético associado à toxicidade ao tratamento quimioterápico em pacientes de câncer colorretal, 2014.

CUPERTINO, et al. Estudo retrospectivo das reações adversas e interações medicamentosa na quimioterapia no tratamento no câncer de mama: Relato de caso. Revista: Atenção a Saúde.

DIASF: Tamoxifeno. Disponível em: <https://www.saude.df.gov.br/documents/37101/532346/Tamoxifeno.pdf/0575e6ac-c29c-9d4d-626d-c5adf3decbbb?t=1648998838744>. Acessado em 18 de abril de 2024.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15- year survival: an overview of the randomised trials. The Lancet. Volume 365, Issue 9472, Páginas 1687-1717, ISSN 0140-6736, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)66544-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)66544-0); 2005.

GOETZ, et al.,. A farmacogenética da biotransformação do tamoxifeno está associada a resultados clínicos de eficácia e ondas de calor, 2005.

HANNA & WEN., BROGI, EDI. Carcinoma lobular in situ, 2018.

HEIDI, et al.,. Uso de medicamentos para a redução do risco de câncer de mama primário em mulheres: relatório de evidências atualizado e revisão sistemática para a força-tarefa de serviços preventivos dos EUA, 2019.

HOSKINS M. JANELLE, LISA A CAREY, HOWARD L MCLEOD. CYP2D6 e tamoxifeno: DNA é importante no câncer de mama. Farmocogenetica x Tamoxifeno , 2009.

INCA: Dados e Números sobre Câncer de Mama - Relatório Anual 2023. Disponível em: [https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/relatorio\\_dados-e-numeros-ca-mama](https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/relatorio_dados-e-numeros-ca-mama)-Acessado em 02 de Abril de 2024.

INCA: Dados e números sobre o câncer de mama, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/campanhas/2023/outubro-rosa#:~:text=Fatores%20de%20risco&text=Diversos%20fatores%20est%C3%A3o%20relacionados%20ao,e%20exposi%C3%A7%C3%A3o%20%C3%A0%20radia%C3%A7%C3%A3o%20ionizante> Acessado em 28 de março de 2024.

INCA: Mortalidade, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-de-mama/dados-e-numeros/mortalidade>Acessado em 28 de março de 2024.

INCA: Tratamento, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-de-mama/tratamento>



br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controle-do-cancer-de-mama/acoes/tratamentoAcessado em 28 de março de 2024.

INCA: Detecção Precoce do Câncer. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/deteccao-precoce-do-cancer.pdf>. Acessado em 28 de março de 2024.

INCA: Fatores de riscos, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/campanhas/2023/outubro-rosa#:~:text=Fatores%20de%20risco&text=Diversos%20fatores%20est%3%A3o%20relacionados%20ao,e%20exposi%C3%A7%C3%A3o%20%C3%A0%20radia%C3%A7%C3%A3o%20ionizante>. Acessado em 28 de março de 2024.

INCA: O câncer de mama, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/campanhas/2023/outubro-rosa#:~:text=Fatores%20de%20risco&text=Diversos%20fatores%20est%C3%A3o%20relacionados%20ao,e%20exposi%C3%A7%C3%A3o%20%C3%A0%20radia%C3%A7%C3%A3o%20ionizante>. Acessado em 28 de março de 2024.

KUDERER M. NICOLE, MD AND JEFFREY PEPPERCORN, MD, MPH. Metabolismo do tamoxifeno e seus metabólitos. Farmacogenética do Tamoxifeno: Teste do CYP2D6 no Câncer de Mama - Pronto para o horário nobre? 2009.

LAZZARONI, KÁTIA. Formulário terapêutico distrital: Tamoxifeno. 2019.

MANCINELLI L., CRONIN M., SADÉE W. Farmacogenômica: a promessa da medicina personalizada, 2000.

OLIVEIRA, et al.,. Quimioprevenção do câncer de mama, 2006.

PERESLUCHA, et al., Carcinoma lobular invasivo: uma revisão das modalidades de imagem com foco especial na concordância patológica. Saúde (Basileia); Healthcare. Volume 11, Edição5, Página 746, <http://doi.org/10.3390/healthcare11050746>; 2023.

SAGHAFI, et al.,. Avaliação do efeito dos polimorfismos CYP2D6\*3, \*4,\*10 e \*17 na farmacocinética do tamoxifeno e seus metabólitos em pacientes com câncer de mama hormônio-positivo, 2024.

SILVA, et al.,. Funcionalidade de mulheres com câncer de mama segundo a perspectiva da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde. Revista: Interdisciplinar ciências médicas.

SUNIL S Badve, Gokmen-Polar Yesim. Carcinoma ductal in situ da mama:atualização 2019.

VIZZOTTO, et al., Estudo de coorte retrospectivo para avaliação de fatores de risco para desenvolvimento de lesão endometrial em pacientes com câncer da mama em uso de tamoxifeno, 2023.

XIMENEZ, et al. Avaliação pós-comercialização de tamoxifeno genérico em pacientes brasileiras com câncer de mama, 2019.

Submissão: novembro de 2025. Aceite: dezembro de 2025. Publicação: abril de 2026.