

TAMOXIFENO

Nome químico: (Z)-2-[4-(1,2-Difenil-1- butenil)fenoxi]-N,N-dimetiletanamina

Sinonímia científica: N/A

Nome popular: N/A

Formula molecular: C₂₆H₂₉NO

Peso molecular: 371.515 g/mol 563.638 g/mol (sal citrato)

CAS: 10540-29-1

DCB: N/A

DCI: N/A

O tamoxifeno é um agente antiestrogênico não esteroide, derivado do trifeniletileno. Em alguns tecidos ou órgãos ele exerce atividade estrogênica. Sua principal indicação é para o tratamento do câncer de mama.

Indicações e Ação Farmacológica

Pesquisas *in vitro* sugerem que o mecanismo de ação do tamoxifeno ocorre devido a uma ligação direta com o receptor estrogênico, resultando na transcrição do RNA desordenada e inibição da proliferação celular. A inibição celular também é causada pela influência do tamoxifeno nos fatores de crescimento (fator de crescimento a e b, EGF, IFG-I).

Em mulheres após a menopausa, o tamoxifeno resulta em uma diminuição dos níveis de LH, FSH e prolactina, mas esta diminuição não é clinicamente significativa. Durante a primeira semana de tratamento o nível de GnRH também diminui, recuperando-se

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

posteriormente ao nível inicial. Em mulheres após a menopausa o tamoxifeno não influencia o nível plasmático de estrogênio.

Durante o tratamento com tamoxifeno, em mulheres na pré-menopausa, as concentrações de estrogênio e progestogênio podem aumentar. Após o tratamento estes níveis diminuem aos níveis iniciais. O tamoxifeno causa um aumento nas proteínas ligadas à tiroxina e esteróides, o que pode afetar os hormônios da tireóide e o cortisol. Além disso, o tamoxifeno diminui os níveis plasmáticos de antitrombina-III e colesterol, com a maior queda sendo do colesterol LDL.

O tamoxifeno adjuvante reduziu significativamente a recorrência do câncer de mama ($p < 0,00001$) e aumentou a sobrevida em 10 anos ($p < 0,0003$) quando comparado ao não tratamento (controle) em mais de 30.000 mulheres com câncer de mama inicial com receptor de estrógeno positivo ou desconhecido. O tratamento demonstrou ser significativamente mais eficaz quando administrado por 5 anos do que por 1 ou 2 anos. Esses benefícios parecem ocorrer independentemente da idade, status da menopausa, dose de tamoxifeno (geralmente 20 mg) e esquema de quimioterapia administrado. Em mulheres com tumor no receptor de estrógeno negativo, os efeitos do tamoxifeno na recorrência da doença e sobrevida parecem ser pequenos. Entretanto, independente do status do receptor hormonal, o tamoxifeno reduziu significativamente a incidência do câncer de mama contralateral ($p < 0,00001$) também com mais eficácia quando administrado por 5 anos.

Benefícios do tratamento com tamoxifeno no câncer de mama avançado foram demonstrados por um estudo que analisou dados de 36 publicações e mostrou que 47% das pacientes com doença receptor de estrógeno positivo e 10% das pacientes com doença receptor de estrógeno negativo apresentaram taxas de resposta objetiva (resposta completa + resposta parcial). Quando o critério de doença estável foi incluído, os resultados aumentaram para 62% e 27%, respectivamente.

Propriedades Farmacocinéticas

Após administração oral, o tamoxifeno é absorvido rapidamente, atingindo concentrações séricas máximas em 4 a 7 horas. As concentrações no estado de equilíbrio dinâmico (cerca de 300 mg/mL) são alcançadas após 4 semanas de tratamento com 40 mg diários. O tamoxifeno apresenta alta ligação proteica à albumina sérica (>99%). O metabolismo dá-se por hidroxilação, destilação e conjugação, originando vários metabólitos, os quais possuem perfil farmacológico semelhante ao do fármaco inalterado, contribuindo, assim, para o efeito terapêutico. A excreção ocorre principalmente através das fezes, e a meia-vida de eliminação é de aproximadamente sete dias, calculada para o fármaco em si, enquanto que para o N-desmetiltamoxifeno, o principal metabólito circulante, é de 14 dias.

Toxicidade/Contraindicações

O citrato de tamoxifeno não deve ser administrado durante a gravidez. Houve relato de um pequeno número de abortos espontâneos, defeitos congênitos e morte fetal após o uso de citrato de tamoxifeno em gestantes, apesar de nenhuma relação causal ter sido estabelecida.

O citrato de tamoxifeno não deve ser administrado em pacientes com hipersensibilidade prévia ao produto ou a qualquer um dos seus componentes.

Precauções

Pode ocorrer supressão da menstruação em mulheres em tratamento com tamoxifeno. Após o início do tratamento pode ocorrer um rubor no local do carcinoma. Este pode ser acompanhado de dor local (especialmente em caso de metástase óssea), expansão do

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

tumor e eritema das lesões. Estes sintomas podem ser a reação de uma boa resposta e neste caso, os sintomas irão desaparecer espontaneamente. Pacientes com metástase óssea poderão desenvolver hiper-calcemia durante o tratamento. Há relatos de um aumento na incidência de alterações do endométrio, incluindo hiperplasia, pólipos e carcinoma. Há indícios de que este aumento esteja relacionado às propriedades estrogênicas do Tamoxifeno. Pacientes que relatem sangramento vaginal anormal durante ou após o tratamento com Tamoxifeno devem ser investigadas imediatamente. O Tamoxifeno não se mostrou mutagênico em testes in vivo e in vitro. Em estudos de longa duração, foram relatados tumores gonadais em camundongos e tumores de fígado em ratos. A relevância clínica destes achados não foi estabelecida. Foram relatados tumores primários sucessivos em outros locais que não o endométrio ou a mama contra-lateral, em estudos clínicos realizados após o tratamento do câncer de mama em pacientes recebendo Tamoxifeno. A significância clínica dessas observações não foi estabelecida.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e utilizar máquinas: Não há evidência de que o uso de Tamoxifeno possa resultar em uma diminuição da capacidade de dirigir ou operar máquinas. Caso, porém, ocorram efeitos indesejáveis como tontura e distúrbios visuais, estes poderão ter influência negativa na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Uso na gravidez/amamentação

Tamoxifeno não deve ser administrado durante a gravidez. As pacientes sexualmente ativas devem ser instruídas a utilizar métodos anticoncepcionais não hormonais durante e até dois meses após o término do tratamento com Tamoxifeno. Não se sabe se o Tamoxifeno é excretado no leite materno, portanto, não se recomenda seu uso durante a amamentação.

Interações medicamentosas

Quando o tamoxifeno é administrado em combinação com anticoagulantes do tipo cumarínico (ex.: varfarina), pode ocorrer um aumento significativo no efeito do anticoagulante. Quando esta administração combinada for iniciada, recomenda-se monitorização cuidadosa do paciente. A administração com estrógenos pode interferir no efeito terapêutico do tamoxifeno. Terapia concomitante de tamoxifeno e alopurinol pode levar a um aumento na hepatotoxicidade induzida pelo alopurinol. O metabolismo hepático do tamoxifeno pode ser influenciado pelo uso concomitante de tamoxifeno e outros medicamentos oncológicos (como aminoglutatimida e acetato de medroxi-progesterona).

Reações adversas

Os efeitos colaterais observados a longo prazo no tratamento com tamoxifeno são menos frequentes e graves do que os observados com outros andrógenos e estrógenos utilizados no tratamento do câncer de mama. Durante o tratamento em longo prazo com tamoxifeno foram relatados os seguintes efeitos colaterais:

- 🌿 Relacionados ao efeito antiestrogênico: ondas de calor, sangramento, corrimento vaginal ou prurido vulvar.
- 🌿 Gerais: náusea e vômitos, inflamação do tumor, tonturas, erupções cutâneas, retenção de fluidos e alopecia.

Um pequeno número de pacientes com metástases ósseas desenvolveu hipercalcemia após iniciar o tratamento com tamoxifeno. Foi relatado um pequeno número de casos de hiperplasia do endométrio, pólipos do endométrio e carcinomas do endométrio, associados ao tratamento com tamoxifeno. Foi relatado fibroma uterino. Tumores ovarianos císticos

foram ocasionalmente observados em mulheres antes da menopausa em tratamento com Tamoxifeno.

Dosagem e Modo de Usar

A dose diária recomendada de Tamoxifeno é de 20 mg, em dose única ou fracionada. Se após um mês a resposta não for satisfatória, a dose deve ser aumentada para 40 mg ao dia, em dose única ou dividida em duas tomadas. Para pacientes idosas as doses são as mesmas.

Produto	Para 10mg	Para 20mg
Tamoxifeno citrato	15,2mg (equivale a 10mg da base)	30,34 mg (equivale a 20mg da base)
Excipiente q.s.p.	1 cápsula	1 cápsula

Referências

MARTINDALE, THE EXTRA PHARMACOPOEIA. Londres, Inglaterra. 1993. The Pharmaceutical Press. 30th Edition.

MERCK INDEX. New Jersey, USA. 2001. Merck Research Laboratories. 30th Edition.

McEvoy GK. AHFS Drug Information – 99. Bethesda, MD, American Society of Health-system Pharmacists, 1999, pp 998-1006.

PHYSICIANS' DESK REFERENCE. New Jersey, USA. 1999. Medical Economics Company. 53rd Edition.

Patterson J et al. Breast Cancer Res Treat 1982; 2: 363-374.