

Hormonioterapia no tratamento de câncer de mama em pacientes do sexo feminino: uma revisão integrativa

Hormone therapy in the treatment of breast cancer in female patients: an integrative review

Terapia hormonal en el tratamiento del cáncer de mama en pacientes femeninas: una revisión integrativa

Recebido: 23/02/2021 | Revisado: 02/03/2021 | Aceito: 06/03/2021 | Publicado: 15/03/2021

Jakeline Cristina Pinheiro de Paula

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5892-532X>

Universidade Federal de Santa Maria, Brasil

E-mail: jakeliine@hotmail.com

Verginia Margareth Possatti Rocha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8062-095X>

Universidade Federal de Santa Maria, Brasil

E-mail: verroch@hotmail.com

Valéria Maria Limberger Bayer

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6731-4835>

Universidade Federal de Santa Maria, Brasil

E-mail: valeriamlbayer@gmail.com

Elidiane Emanuelli Ficanha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3652-2073>

Universidade Federal de Santa Maria, Brasil

E-mail: lidificanha@gmail.com

Edcarlos Vasconcelos da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8989-8843>

Universidade Federal do Amapá, Brasil

E-mail: edcarlos.vasconcellos@unifap.br

Resumo

Objetivo: Discutir o uso da hormonioterapia e os efeitos de sua administração no tratamento do câncer de mama em pacientes do sexo feminino. **Método:** Revisão integrativa, realizada em julho de 2020, nas bases de dados Scopus, Web of Science e Biblioteca Virtual em Saúde, utilizando a estratégia de busca: “neoplasia da mama” [AND] “inibidores da aromatase”; “neoplasia da mama” [AND] “fulvestranto”; “neoplasia da mama” [AND] “tamoxifeno”. **Resultados:** Foram selecionados 23 artigos, agrupados conforme a terapia utilizada. O fulvestranto (30,43% dos artigos), obteve eficácia na pós-menopausa e em cuidados paliativos; os inibidores da aromatase (56,52% dos artigos), obteve eficácia em associação com outro medicamento e isoladamente no câncer de mama primário e metastático; já o tamoxifeno (47,82% dos artigos), demonstrou resultados positivos como adjuvante. Quanto aos efeitos colaterais, os três medicamentos apresentaram complicações. Ressalta-se também que o perfil das mulheres variou em idade (18 até 82 anos) e aspectos fisiológicos (pré e pós menopausa). **Considerações finais:** A hormonioterapia tem um papel relevante no tratamento de mulheres com câncer de mama. Entretanto, é necessário considerar as características individuais das pacientes, uma vez que efeitos adversos podem ser evitados quando o hormônio é bem administrado, alterando significativamente a qualidade de vida das pacientes.

Palavras-chave: Neoplasias da mama; Hormônios; Tamoxifeno; Inibidores da aromatase; Fulvestranto.

Abstract

Objective: Discuss the use of hormone therapy and the effects of its administration in the treatment of breast cancer in female patients. **Method:** Integrative review, carried out in July 2020, in the Scopus, Web of Science and Virtual Health Library databases, using the search strategy: “breast cancer” [AND] “aromatase inhibitors”; “breast cancer” [AND] “fulvestranto”; “breast cancer” [AND] “tamoxifen”. **Results:** 23 articles were selected, grouped according to the therapy used. Fulvestranto (30.43% of the articles), was effective in postmenopausal and palliative care; aromatase inhibitors (56.52% of the articles), obtained efficacy in association with another medication and alone in primary and metastatic breast cancer; tamoxifen (47.82% of the articles), demonstrated positive results as an adjuvant. As for side effects, the three drugs had complications. It should also be noted that the profile of women varied in age (18 to 82 years) and physiological aspects (pre and post menopause) **Final considerations:** Hormone therapy plays an important role in the treatment of women with breast cancer. However, it is necessary to consider the individual characteristics

of the patients, since adverse effects can be avoided when the hormone is well administered, significantly altering the patients' quality of life.

Keywords: Breast neoplasms; Hormones; Tamoxifen; Aromatase inhibitors; Fulvestrant.

Resumen

Objetivo: Discutir el uso de la terapia hormonal y los efectos de su administración en el tratamiento del cáncer de mama en pacientes del sexo femenino. Método: Revisión integrativa, realizada en julio de 2020, en las bases de datos Scopus, Web of Science y Biblioteca Virtual en Salud, utilizando la estrategia de búsqueda: "cáncer de mama" [Y] "inhibidores de la aromatasa"; "cáncer de mama" [Y] "fulvestranto"; "cáncer de mama" [Y] "tamoxifeno". Resultados: se seleccionaron 23 artículos, agrupados según la terapia utilizada. Fulvestranto (30,43% de los artículos), fue eficaz en cuidados posmenopáusicos y paliativos; los inhibidores de la aromatasa (56,52% de los artículos), obtuvieron eficacia en asociación con otro medicamento y solos en el cáncer de mama primario y metastásico; tamoxifeno (47,82% de los artículos), demostró resultados positivos como coadyuvante. En cuanto a los efectos secundarios, los tres fármacos tuvieron complicaciones. Cabe destacar también que el perfil de la mujer varió en edad (18 a 82 años) y aspectos fisiológicos (pre y post menopausia). Consideraciones finales: La terapia hormonal juega un papel importante en el tratamiento de mujeres con cáncer de mama. Sin embargo, es necesario considerar las características individuales de los pacientes, ya que se pueden evitar efectos adversos cuando la hormona se administra bien, alterando significativamente la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: Neoplasias de la mama; Hormonas; Tamoxifeno; Inhibidores de la aromatasa; Fulvestrant.

1. Introdução

O câncer de mama é o tipo mais incidente de câncer no mundo, entre o sexo feminino (Cantinelli, Camach, Smaletz, Gonsale & Braguittoni, 2006; Globocan, 2018). Devido às altas taxas de mortalidade e morbidade, o câncer de mama é um problema de saúde pública mundial, tanto em países desenvolvidos como em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento.

No Brasil, o câncer de mama é principal causa de óbito entre as mulheres, com um total de 17.572 óbitos. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que no Brasil, em 2020, ocorrerá cerca de 66.280 novos casos deste tipo de câncer, sendo que a estimativa da incidência no estado do Rio Grande do Sul também é elevada, com uma taxa ajustada de 42,95/100 mil mulheres, para 2020 (INCA, 2019, 2020b).

No organismo humano é possível encontrar aproximadamente 100 desordens celulares podendo acarretar o desenvolvimento de tumores malignos, entre eles, o câncer de mama, definido pelo crescimento desordenado e abrupto de células anormais nos tecidos mamários⁵. O câncer de mama é uma doença multifatorial e, fatores genéticos, biológicos e ambientais contribuem para a sua ocorrência⁴. Acomete especialmente as mulheres na faixa etária de 40 a 59 anos e torna-se mais raro em homens (Brito, Sampaio, Castro & Oliveira, 2004; Haddad, 2010; INCA, 2020b).

Após a confirmação do diagnóstico do câncer de mama, é realizado o estadiamento da doença. O sistema de estadiamento mais utilizado é o aceito pela União Internacional Contra o Câncer (UICC), titulado Sistema TNM (tumor, comprometimento nodal e metástases) de Classificação dos Tumores Malignos. Esse sistema baseia-se na ampliação anatômica da doença, considerando as propriedades do tumor primário, as propriedades dos linfonodos das cadeias de drenagem linfática do órgão em que o tumor se encontra e a existência ou ausência de metástase a distância (Brasil, 2019a).

Com frequência, o câncer de mama é localizado no quadrante superior externo. As lesões são indolores, fixas e com margens irregulares, sendo complementares às alterações da pele quando está em fase avançada (Smeltzer, Bare, Brunner & Suddarth, 2006). As metástases linfonodais são relativamente frequentes no câncer de mama e o estadiamento adequado do câncer é importante para otimizar o prognóstico da doença e guiar as terapias a serem adotados (Jager et al., 2010; Silva & Gonçalves, 2017).

Nas últimas décadas o tratamento do câncer de mama tem experimentado muitos avanços, conhecimento sobre a doença e suas formas de apresentação e as variadas terapêuticas. O tipo de tratamento está sujeito ao estágio que se encontra - estadiamento - e do tipo do tumor, pode ser cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal e biológica. Quanto mais cedo a doença é diagnosticada, o tratamento tem melhor prognóstico; quando tardio, isto é, a doença já possuir metástases, o

tratamento proporciona uma melhor qualidade de vida e aumento da sobrevida (INCA, 2020).

Por ser uma doença heterogênea e sensível a diversos tratamentos, necessita de uma abordagem direcionada e baseada em evidência científica. Dentre os diferentes tipos de tratamento, a hormonioterapia tem papel primordial, pois tem um bom perfil de toxicidade, elevada eficácia e inúmeras opções de medicamentos disponíveis (Burstein et al., 2010). A hormonioterapia ou tratamento hormonal é indicado no caso de tumores hormônios sensíveis aos hormônios estrogênio e progesterona, em qualquer estágio da doença, de uso diário e por tempo prolongado (Brasil, 2019b).

O recurso terapêutico hormonal ou hormonioterapia para tratar o câncer de mama baseia-se no uso de substâncias semelhantes ou inibidoras de hormônios já presentes no organismo (Brasil, 2016). Os principais agentes hormonais usados no tratamento desse tipo de câncer são os moduladores seletivos de receptor de estrogênio, como por exemplo o tamoxifeno (age inicialmente como um antiestrogênio, em grau tumoral, precavendo a convergência do estrógeno ao seu receptor), os inibidores de aromatase (bloqueiam a enzima aromatase, encontrada nos músculos, pele, mama e no tecido adiposo, que é usada para converter andrógenos em estrogênio e o fulvestranto (se liga ao respectivo local competindo com o estrogênio no corpo e posteriormente quebra os receptores, evitando assim a resposta celular normal ao estrogênio) (Burstein et al., 2010).

A utilização da hormonioterapia no tratamento do câncer de mama melhora consideravelmente os efeitos da sobrevida a longo prazo. Esse tratamento é proposto para 75 - 80% dos casos da doença, e quando utilizado em uma fase inicial pode diminuir o risco de recorrência e óbito em 15 anos (Murphy, Bartholomew, Carpentier, Bluethmann & Vernon 2012). A via de administração desses medicamentos é oral, exceto o fulvestranto, permitindo autonomia do paciente, assegurando melhor condição de vida e bem-estar, oportunizando o controle sobre a terapêutica e tendo menor interferência na vida social (Oliveira & Queiroz, 2012). Além disso, quando comparado com o tratamento por quimioterapia, possui benefícios como por exemplo a economia de gastos com hospitalizações, equipamentos e recursos humanos (Timmers, 2014).

Diante desse panorama, considera-se importante promover a discussão relacionada ao uso da hormonioterapia no tratamento do câncer de mama, nesta direção, este estudo tem como objetivo apresentar uma revisão integrativa de estudos relacionados a hormonioterapia no tratamento de câncer de mama feminino, elencando estudos que descrevem os efeitos da administração dos medicamentos no organismo e algumas características das pacientes.

2. Metodologia

O método utilizado para este estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura que tem por objetivo agrupar e sintetizar as ideias já existentes sobre um dado assunto conforme definido e conceituado em Mendes, Silveira & Galvão (2008). Após a coleta de dados, é possível analisar e discorrer sobre os achados que contribuem para o enriquecimento da temática, permitindo a observação do conhecimento já produzido e dos aspectos que ainda possuem pouca evidência, norteando pesquisas futuras (Ferreira, 2002; Pompeo & Rossi, 2009).

Quanto a abordagem, este estudo faz uso da pesquisa qualitativa, definida em Pereira, Shitsuka, Parreira e Shitsuka (2018) como aquela que ocorre em ambiente natural, tendo a subjetividade como seu principal elemento para descrever os fenômenos, além disso, a abordagem qualitativa centra-se no investigador e a análise dos dados segue um processo indutivo.

Em uma revisão integrativa cumprem-se os seguintes estágios: (a) identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa; (b) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/amostragem ou busca na literatura; (c) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados/categorização dos estudos; (d) avaliação dos estudos incluídos; interpretação dos resultados e apresentação da revisão (Beyea, 1998).

Dessa forma, na primeira etapa, determinou-se que o tema abordaria a terapia hormonal no tratamento de câncer de mama em pacientes do sexo feminino, objetivando responder às seguintes questões de pesquisa: Quais as características individuais e comuns das mulheres com câncer de mama? E os medicamentos utilizados para o tratamento possuem resultado

satisfatório no tratamento da doença?

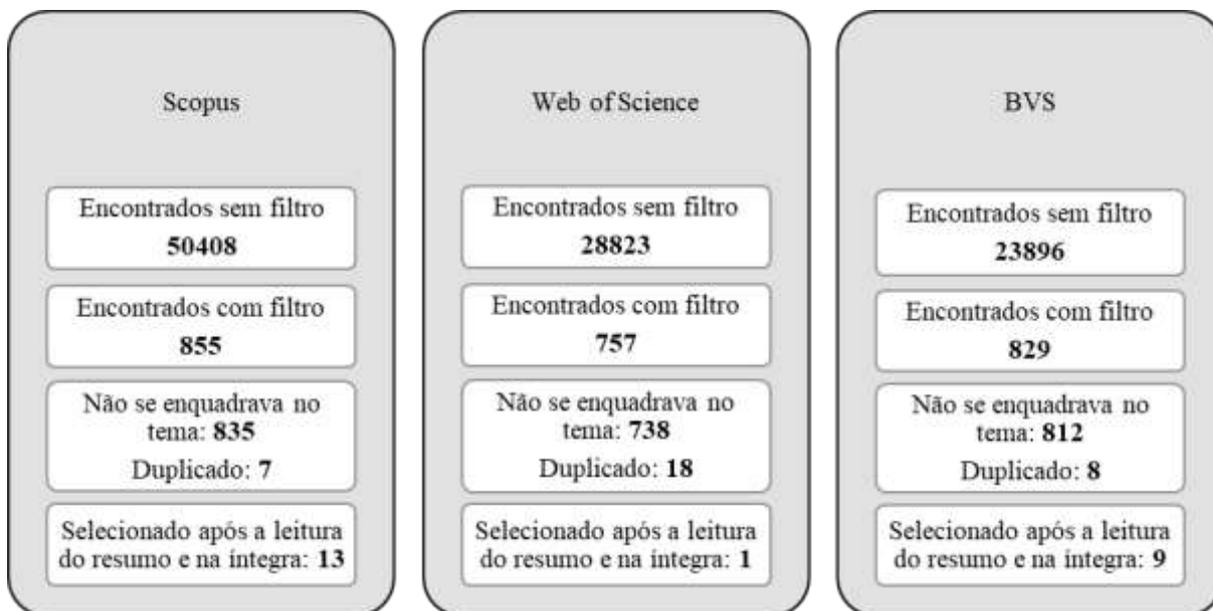
Dando sequência às etapas, os critérios de inclusão adotados foram: apresentar o perfil clínico e sociodemográfico de mulheres com câncer de mama e possuir disponibilidade para leitura na íntegra, nos idiomas inglês, português e espanhol. Ademais, optou-se pelo marco temporal de janeiro a dezembro de 2019, por se tratar do período em que a autora trabalhou com mulheres com câncer de mama no estágio curricular da universidade. Os estudos que apresentavam casos de câncer de mama no sexo masculino, e outros artigos de que não se encaixam no tema foram excluídos da pesquisa.

A seleção dos artigos a serem analisados foi realizada em julho de 2020, tendo como banco de dados a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS); Web of Science e Scopus. Essas plataformas foram selecionadas por possuir grande importância na área da saúde, bem como, em virtude de sua disponibilidade de artigos relacionados a temática de interesse, realizadas em uma pesquisa prévia.

Foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH) por meio do operador booleano and: “neoplasia da mama” [AND] “inibidores da aromatase”; “neoplasia da mama” [AND] “fulvestranto”; “neoplasia da mama” [AND] “tamoxifeno”.

A amostra inicial bruta constitui-se de 2442 artigos, sendo: 856 (Scopus); 757 (Web of Science); 829 (Biblioteca Virtual em Saúde). Após a utilização dos filtros definidos, análise do título, resumo e palavras-chaves e remoção dos duplicados, foram excluídos 2392 artigos. Desta forma restaram 50 artigos, que foram analisados na íntegra através de uma leitura criteriosa, da qual resultou a amostra final, constituída por 23 artigos. A interpretação da busca pode ser analisada no fluxograma de seleção (Quadro 1).

Quadro 1 – Fluxograma de seleção.



Fonte: Autores.

3. Resultados e Discussão

A terapia hormonal no tratamento de câncer mama em pacientes do sexo feminino tem sido abordada de forma ampla na literatura no período analisado. No ano de 2019, das 23 publicações analisadas neste estudo, a maioria delas (22) foi encontrada na língua inglesa, enquanto uma produção em espanhol (1) e nenhuma foi encontrada em português, nas bases de dados pesquisadas.

Em relação ao tipo de estudo, prevaleceram os estudos do tipo relato de caso (18 artigos), seguidos de estudos de coorte (2 artigos), estudos multicêntricos (2) e artigos de revisão sistemática (1 artigo). No que diz respeito aos objetivos dos estudos, usando referenciais teóricos, e metodológicos, os artigos tiveram como foco identificar a eficácia da utilização desses medicamentos em mulheres com câncer de mama, direcionado o foco à efetividade da hormonioterapia e as características das mulheres, quando apresentado.

Os Quadros 2 e 3 mostram a síntese das referências extraídas dos 23 estudos selecionados.

Quadro 2 – Identificação do estudo, autores, fonte de informação, periódico e ano de publicação.

nº	Identificação do estudo	Autores	Fontes de informação	Periódicos	Ano
1	ACT-FASTER, a prospective cohort study exploring patterns of treatment with fulvestrant and exemestane in postmenopausal patients with breast cancer positive for advanced hormone receptors in real life conditions in Germany	Maass et al.	Scopus	Breast Care	2019
2	Association between type of endocrine therapy and development of estrogen-1 receptor mutations in patients with advanced hormone-sensitive breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized studies	Najim et al.	Scopus	Biochimica et Biophysica Acta - Cancer Reviews	2019
3	Fulvestrant 500 mg versus Exemestane in postmenopausal women with metastatic breast cancer resistant to non-steroidal aromatase adjuvant inhibitors in clinical practice: a multicenter retrospective study	Xie et al.	Scopus	Clinical breast cancer	2019
4	Patterns of treatment and outcome with 500 mg of fulvestrant in postmenopausal women with positive metastatic breast cancer for hormone receptors / HER2 negative: a multicenter Italian experience in real life	Palumbo et al.	Scopus	Therapeutic advances in medical oncology	2019
5	Observational multicentre study of Fulvestrant 500 mg in Japanese postmenopausal women with advanced or recurrent breast cancer positive for estrogen receptors after previous endocrine treatment	Kimizuka et al.	Scopus	Nippon Medical School Journal	2019
6	Efficacy of a CDK4 / 6 inhibitor in a patient with breast cancer and liposarcoma: case report and literature review	Loretan et al.	Scopus	Breast Care	2019
7	Quantitative assays of mRNA expression and synchronous breast cancer: case report	Sorscher, S.	Scopus	Oncology Case Reports	2019
8	A rare case: retinal branch vein occlusion associated with tamoxifen use	Demirci et al.	Scopus	Journal of Cancer Research and Therapeutics	2019
9	Primary antiphospholipid syndrome during treatment with aromatase inhibitors: case report and literature review	Tenti et al.	Scopus	Medication	2019
10	Localized adverse skin event induced by anastrozole as an adjunctive treatment for breast cancer: case report	Tanaka et al.	Scopus	Dermatology Case Reports	2019

11	Pure mucinous breast carcinoma with micropapillary pattern (MUMPC): case report	Asano et al.	Scopus	Oncology Case Reports	2019
12	Treatment of a patient with breast cancer and glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency: a case report	Chung et al.	Scopus	Medication	2019
13	Acute eosinophilic pneumonia induced by tamoxifen in a patient with breast cancer	Kwon et al.	Scopus	International Journal of Surgery Case Reports	2019
14	A rare case of triple positive metachronic breast cancer	Chhatrala et al.	Web of Science	Journal Of Investigative Medicine High Impact Case Reports	2019
15	Fulvestrant-induced toxic epidermal necrolysis.	Morales-Conde et al.	Biblioteca Virtual em Saúde	An Bras Dermatol	2019
16	A rare case of jaundice associated with fulvestrants and hepatotoxicity.	Dziamski, Konrad M; Kalakonda, Aditya; Kohlitz, Patrick.	Biblioteca Virtual em Saúde	Am J Ther ;	2019
17	Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible asociado a anastrozol: una causa inusual de alto impacto. / [Reversible cerebral vasoconstriction syndrome associated with anastrozole: an unusual cause of high impact].	Coral-Casas et al.	Biblioteca Virtual em Saúde	Rev Neurol ;	2019
18	Leukocytoclastic vasculitis associated with use of aromatase inhibitors.	Woodford, Rachel G; Becker, Gerrie J; Jain, Ankit.	Biblioteca Virtual em Saúde	Intern Med J ;	2019
19	Long-term survival and complete response to anastrozole in breast cancer patients with only skin metastases.	Sedloeve et al.	Biblioteca Virtual em Saúde	Anticancer Res;	2019
20	In the case of anastrozole-related hallucinations, can switching to letrozole be a treatment option? A case report and literature review	Bozkaya, Yakup; Erdem, Gökmen Umut; Demirci, Nebi Serkan.	Biblioteca Virtual em Saúde	J Oncol Pharm Pract	2019
21	Retained products of conception in hysteroscopy in a patient with breast cancer on tamoxifen.	Qadir, Dhilshad; Chua, Monica; Sulaiman, Suzanna.	Biblioteca Virtual em Saúde	BMJ Case Rep	2019
22	Uterine tumor related to tamoxifen similar to ovarian sex cord tumor (UTROSCT): case report and literature review of this possible association	Segala et al.	Biblioteca Virtual em Saúde	Pathol Res Pract	2019
23	Case report of atypical endometrial stromal cells in an endometrial polyp and giant osteoclastic cells in leiomyoma in the same patient: Is it a coincidence or is it the result of treatment with tamoxifen?	Öztürk et al.	Biblioteca Virtual em Saúde	Acta Biomed	2019

Fonte: Autores.

Quadro 3 – Apresentação da síntese dos artigos incluídos na Revisão Integrativa: objetivos, métodos, amostra estudada, principais resultados e fármacos utilizados do estudo.

nº	Objetivos	Métodos	Amostra estudada	Principais resultados	Fármaco
1	Os objetivos primários do estudo incluíram a eficácia do fulvestranto de acordo com a linha de tratamento paliativo medido pelo tempo de progressão (TTP) e dados da vida real sobre a epidemiologia e o manejo desses pacientes.	Estudo de coorte	498 pacientes pós-menopáusicas avaliáveis (idade média de 67,4 anos para o fulvestranto e 67,7 anos para o exemestano)	O fulvestranto e o exemestano podem ser administrados com sucesso a pacientes em condições de rotina e ambos os medicamentos são bem tolerados. O TTP foi mais longo em pacientes tratados com fulvestranto 500 mg de primeira linha em comparação com o de segunda e terceira linha no ambiente de cuidados paliativos.	Fulvestranto e inibidores da aromatase
2	O objetivo desta revisão é estimar o efeito dos Inibidores da Aromatase (AIs), Tamoxifeno (TAM) e Fulvestranto (FUL) no desenvolvimento de mutações receptor 1 de estrogênio em câncer de mama avançado sensível a hormônios.	Revisão sistemática de estudos qualitativos	2362 pacientes acima de 18 anos de origem chinesa em estágio avançado	A taxa de incidência geral da mutação receptor 1 de estrogênio foi de 24%. Observamos que D538G foi a mutação receptor 1 de estrogênio mais frequente.	Fulvestranto, inibidores da aromatase e tamoxifeno
3	O objetivo deste estudo foi comparar a eficácia e segurança do fulvestranto 500 mg e do exemestano na prática diária.	Estudo retrospectivo multicêntrico	120 pacientes pós-menopáusicas ER +	A sobrevida livre de progressão mediana do grupo que utilizou o fulvestranto foi significativamente maior do que no grupo que utilizou o exemestano (6,2 meses [intervalo de confiança de 95% (IC), 5,0-7,4] versus 4,8 meses [IC 95%, 3,0- 6,7], P = 0,024).	Fulvestranto e inibidores da aromatase
4	Este estudo teve como objetivo determinar o desempenho de Ful 500 mg e Exe em pacientes HR + HER2 - no câncer de mama metastático após progressão da doença com tratamento adjuvante com AINE na prática clínica.	Estudo de coorte prospectivo e multicêntrico	490 mulheres na pós-menopausa com metastático HR + HER2 - ³	A eficácia do F500 foi detectada em pacientes tratados tanto na progressão da doença quanto na manutenção. A sensibilidade endócrina relevante de 80% dos pacientes incluídos no estudo provavelmente poderia explicar os bons resultados observados em termos de desfecho.	Fulvestranto e inibidores da aromatase
5	Este estudo teve como objetivo esclarecer a eficácia e segurança do fulvestranto 500 mg em ambientes clínicos.	Estudo multicêntrico, prospectivo e retrospectivo	132 pacientes na pós-menopausa (idade mediana de 66 anos) com câncer de mama localmente avançado ou metastático, que haviam sido tratadas com fulvestranto	O TTF mediano foi de 6,1 meses. OS mediana foi de 28,5 meses (a data de início foi o primeiro dia de fulvestranto). Fulvestranto 500 mg é um tratamento eficaz e seguro para pacientes com câncer de mama avançado ou recorrente após tratamento endócrino prévio.	Fulvestranto

6	Relatar a eficácia da aplicação neoadjuvante de palbociclib e letrozol em paciente com receptor invasivo de estrogênio (ER) + / HER2- no câncer de mama e lipossarcoma concomitante bem diferenciado e desdiferenciado (WD-DDLPS) da coxa.	Relato de caso	Paciente com receptor invasivo de estrogênio ER + / HER2- no câncer de mama e lipossarcoma concomitante bem diferenciado e desdiferenciado (WD-DDLPS) da coxa.	Os inibidores de CDK4 / 6 exibem um alto potencial terapêutico, embora marcadores de prognóstico confiáveis precisem ser identificados. A paciente também deu continuidade ao letrozol, com duração prevista de pelo menos 7 anos.	Inibidores da aromatase
7	Descrever e relatar o caso de uma mulher com câncer de mama primário sincrônico.	Análise quantitativa	Uma mulher de 60 anos que foi submetida a mastectomias bilaterais de grau 1	A paciente completou 4 ciclos de quimioterapia adjuvante com dose densa de doxorubicina / ciclofosfamida seguida por 12 doses semanais de paclitaxel e, desde então, ela está tomando terapia adjuvante com inibidor da aromatase diariamente sem evidência de recorrência.	Inibidores da aromatase
8	Relatar o caso de uma paciente na pré-menopausa com carcinoma de mama direito que recebeu terapia adjuvante com tamoxifeno (20 mg / dia) por 1,5 anos e desenvolveu perda visual súbita.	Relato de caso	Um paciente na pré-menopausa com carcinoma de mama do lado direito	O tamoxifeno foi trocado por um inibidor da aromatase. Complicações oculares induzidas por tamoxifeno devem ser mantidas em mente quando sintomas visuais são observados em pacientes submetidos à terapia com tamoxifeno. Nesses casos, um exame ocular completo deve ser realizado.	Inibidores da aromatase e tamoxifeno
9	Relatar o primeiro caso de um paciente com síndrome antifosfolípide primária (SAF) desenvolvida durante o tratamento com anastrozol.	Relato de caso	Paciente com síndrome antifosfolípide primária (SAF) desenvolvida durante o tratamento com anastrozol	Um bom controle da doença foi obtido apesar da continuação do anastrozol; a situação clínica e laboratorial do paciente permaneceu inalterada após a retirada dos inibidores da aromatase.	Inibidores da aromatase
10	Descrever um caso raro de um evento adverso cutâneo que se desenvolveu em uma mama afetada por câncer após o tratamento com um inibidor de aromatase.	Relato de caso	Paciente pós-menopáusia de 72 anos com diagnóstico de câncer de mama em estágio IA	O anastrozol induziu uma alteração no nível local de estrogênio, o que afetou as células endoteliais positivas para receptores hormonais na derme próximo à lesão primária do câncer de mama e causou um evento adverso cutâneo apenas na área mencionada.	Inibidores da aromatase
11	Relatar um caso de carcinoma mucinoso puro da mama com padrão micropapilar (MUMPC), juntamente com uma revisão da literatura.	Relato de caso	Uma mulher de 45 anos foi examinada para um tumor em sua mama esquerda.	A quimioterapia adjuvante foi iniciada após a cirurgia e uma terapia endócrina foi planejada (tamoxifeno 20 mg / dia). Nenhuma recorrência metastática ocorreu até o momento da elaboração deste relato de caso, 3 meses após a cirurgia.	Tamoxifeno

12	Relatar o caso de uma jovem mulher com deficiência de G6PD em tratamento seguro contra o câncer de mama.	Relato de caso	Uma paciente de 29 anos que foi diagnosticada com câncer avançado de mama direita com tumores positivos para receptor hormonal e receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2.	O processo de tratamento foi tranquilo. Não houve evidência de anemia hemolítica. Exceto para afrontamentos, o paciente vive sem efeitos colaterais notáveis de tratamentos em andamento ou anteriores.	Tamoxifeno
13	Descrever o caso de uma paciente feminina, 46 anos, com câncer de mama, submetida a tratamento cirúrgico, que apresentou sintomas respiratórios dois dias após a administração de tamoxifeno.	Relato de caso	Paciente feminina com 46 anos, com câncer de mama, submetida a tratamento cirúrgico.	O tamoxifeno foi considerado a causa de pneumonia eosinofílica devido à associação entre o início da febre e o horário da primeira administração de tamoxifeno. O paciente desenvolveu febre alta de mais de 39 ° C a partir do dia 3 da administração do tamoxifeno, que cedeu após a descontinuação do tamoxifeno.	Tamoxifeno
14	Apresentar um caso raro de paciente com MCBC triplo positivo (receptor de estrogênio, receptor de progesterona, HER-2 positivo) que eventualmente desenvolveu metástase cerebral em 15 meses, apesar de uma resposta patológica quase completa do tumor primário.	Relato de caso	Uma mulher caucasiana de 33 anos apresentou carcinoma ductal invasivo mal diferenciado (grau 3) da mama direita em estágio IIIB (T4N1M0), que foi positivo para ER, PR e HER-2.	Devido ao mau prognóstico, a família não optou por nenhum tratamento adicional e o paciente foi transferido para cuidados paliativos.	Tamoxifeno
15	Mostrar o primeiro caso descrito de necrólise epidérmica tóxica por fulvestranto	Relato de caso	Uma mulher de 56 anos com história de carcinoma ductal da mama que foi submetida a uma mastectomia e ressecção de linfonodo axilar ipsilateral	Cinco dias após a primeira dose, o paciente apresentou rash maculopapular que evoluiu para bolhas e descolamento da epiderme em mais de 30% da superfície corporal total. Fulvestranto foi descontinuado, tratamento tópico e tratamento de suporte foram iniciados.	Fulvestranto
16	Demonstrar uma apresentação aguda e rara de hepatotoxicidade clinicamente evidente após o tratamento com fulvestranto .	Relato de caso	Uma mulher de 65 anos com estágio IV	Embora seja um fenômeno raro com patomecanismo incerto de lesão hepatocelular, a hepatotoxicidade induzida por fulvestranto deve ser considerada no diagnóstico diferencial de pacientes sintomáticos que apresentam icterícia e transaminases elevadas.	Fulvestranto
17	Relatar o caso de uma mulher com histórico de câncer de mama originalmente tratado com	Relato de caso	Mulher de 71 anos com história de câncer de mama originalmente tratada	Na admissão, apresentou três eventos com as mesmas características, que exigiram monitorização intensiva e dois	Inibidores da aromatase e tamoxifeno

	tamoxifeno, que foi internada por afasia, sonolência e uma dor de cabeça em trovoada e teve diagnóstico de RCVS mais SAH associado ao uso de anastrozol .		com tamoxifeno. Devido à urticária, o manejo do anastrozol foi escalonado.	panangiogramas terapêuticos com nimodipino intra-arterial, com posterior resolução do vasoespasma.	
18	Apresentar um caso vasculite leucocitoclástica e comparar as características dos pacientes e a trajetória da doença, a fim de auxiliar na identificação e tratamento precoces.	Relato de caso	Paciente que faz uso de inibidores da aromatase	A vasculite leucocitoclástica é uma complicação incomum, mas importante, do uso de inibidores da aromatase, que pode ter ramificações cosméticas e sistêmicas.	Inibidores da aromatase
19	Demonstrar o excelente resultado terapêutico após terapia endócrina apenas em câncer de mama com envolvimento apenas da pele.	Relato de caso	Uma mulher de 82 anos sem história familiar de câncer de mama (CM), que foi diagnosticada com CM lobular invasivo metastático de novo para receptor de estrogênio / progesterona e HER2 negativo.	Este é o único caso de colesterol lobular com manifestação metastática de novo como metástases cutâneas múltiplas, que atingiram resposta clínica completa após o tratamento com inibidor da aromatase (anastrozol) com sobrevida global impressionante em longo prazo.	Inibidores da aromatase
20	Enfatizar que efeitos colaterais neurológicos como alucinação podem ocorrer raramente durante o tratamento com anastrozol e em caso de alucinações relacionadas ao inibidor da aromatase, a troca para outro inibidor da aromatase (letrozol) pode ser uma opção de tratamento.	Relato de caso	Uma mulher de 62 anos com câncer de mama desenvolveu alucinações repetitivas nos dias seguintes ao início do anastrozol	A paciente desenvolveu alucinações repetitivas nos dias seguintes ao início do anastrozol. Não houve outro achado significativo no diagnóstico diferencial de alucinação. Os sintomas neurológicos desapareceram após o término do anastrozol. A paciente não apresentou queixas neuropsiquiátricas durante o tratamento com letrozol.	Inibidores da aromatase
21	Apresentar o caso de uma mulher chinesa de 47 anos com câncer de mama em uso de tamoxifeno, que apresentou um episódio de sangramento vaginal intenso após 2 anos de amenorreia.	Relato de caso	Uma mulher chinesa de 47 anos com câncer de mama em uso de tamoxifeno	Seu teste de urina para gravidez deu negativo e a ultrassonografia suspeitou de malignidade. Ela foi submetida a uma avaliação histeroscópica para sangramento anormal com tamoxifeno. A histopatologia confirmou os produtos da concepção.	Tamoxifeno
22	Representar mais uma evidência da possível associação entre a terapia com Tamoxifeno e UTROSCT, descrevendo um caso adicional ocorrido em uma paciente de 62 anos de idade submetida a 3 anos de terapia com Tamoxifeno para carcinoma de mama bilateral .	Relato de caso	Uma paciente de 62 anos de idade submetida a terapia com Tamoxifeno por 3 anos para carcinoma de mama bilateral.	O presente trabalho representa mais uma evidência da possível associação entre a terapia com tamoxifeno e UTROSCT.	Tamoxifeno

23	Apresentar o caso de uma paciente com câncer de mama que iniciou o tratamento com Tamoxifeno apresentando formação de células estromais atípicas em um pólipó endometrial e células osteoclásticas semelhantes a células gigantes no leiomioma do útero.	Relato de caso	Uma mulher de 53 anos, de origem caucasiana	O tamoxifeno levou a reações estromais, como observamos neste caso. O comprometimento do tamoxifeno pode levar ao desenvolvimento de células estromais atípicas no pólipó endometrial e osteoclásticas como células gigantes no leiomioma.	Tamoxifeno
----	--	----------------	---	--	------------

Fonte: Autores.

De acordo com o INCA a incidência do câncer de mama tende a crescer progressivamente a partir dos 40 anos (INCA, 2020c; INCA, 2020a). Na população feminina abaixo de 40 anos, ocorrem menos de 10 óbitos a cada 100 mil mulheres, enquanto na faixa etária a partir de 60 anos o risco aumenta em até 10 vezes (INCA, 2020a).

A idade é um dos mais importantes fatores de risco para a doença (cerca de quatro em cada cinco casos ocorrem após os 50 anos) (INCA, 2020b). As indicações aos medicamentos abordados neste estudo, baseadas em consensos e diretrizes atualizadas, recomendam para mulheres na pré-menopausa com tumor endócrino-positivo o uso do tamoxifeno por cinco anos como tratamento padrão. Para esse grupo está contraindicado o uso dos inibidores da aromatase, salvo se a paciente tem história trombofílica (Goldhirsch et al., 2007; Goldhirsch et al., 2011).

Para mulheres na pós-menopausa, anteriormente, havia indicação por parte de um grupo de especialistas de trocar para os inibidores da aromatase após dois a três anos de uso do tamoxifeno, a depender de avaliação da densidade óssea, devido ao aumento do risco de perda óssea associado ao tratamento (Goldhirsch et al., 2007; Goldhirsch et al. 2009).

Ademais foi possível observar que as pacientes em que foi administrado o fulvestranto encontravam-se na pós-menopausa e com o câncer de mama em estágio mais avançado. Entretanto observou-se também que foi administrado esta terapia hormonal em mulheres acima dos 18 anos. As pacientes que fizeram uso dos inibidores da aromatase estavam dentro da faixa etária dos 47 aos 82 anos, geralmente na pós-menopausa. Em um estudo de caso a paciente estava na pré-menopausa.

Já o tamoxifeno também pode ser usado em mulheres que ainda não atingiram a menopausa. Nos estudos descritos nesta revisão foi possível assinalar que as pacientes em uso deste medicamento foram mulheres na faixa etária de 29 aos 71 anos (Chung, Hsu, Chen & Hsu, 2019; Coral-Casas, 2019). É recomendado que mulheres em pré-menopausa, em uso de tamoxifeno, apenas os cuidados ginecológicos de rotina devem ser tomados, pois este grupo não apresenta risco aumentado. Já as mulheres na pós-menopausa, em uso de tamoxifeno, devem ser monitorizadas rigorosamente para sintomas ou sinais de hiperplasia ou câncer endometrial (Acog committee opinion, 2006).

3.1 Fulvestranto

O fulvestranto é um medicamento que trata o câncer de mama metastático positivo para receptores hormonais, foram citados em 30,43% (7) dos artigos selecionados para o estudo (fulvestranto e/ou associado e/ou substituído por outro (s) hormônio (s)). Baseado nos artigos de Palumbo et al. (2019). e Kimizuka et al. (2019) publicados em 2019, foi possível verificar a eficácia do fulvestranto, principalmente em mulheres pós-menopausa com câncer de mama avançado ou recorrente após tratamento hormonal prévio.

Além disso, o fulvestranto possui destaque entre outros medicamentos, como demonstrado em estudo retrospectivo multicêntrico, onde a eficácia deste medicamento obteve maior êxito em comparação ao exemestano, sendo possível observar que houve sobrevida livre de progressão mediana (PFS) significativamente maior nos pacientes que utilizaram o fulvestranto

quando comparado com os pacientes que utilizaram o exemestano (Xie et al., 2019).

No estudo de coorte realizado por Maass et al. (2019), o fulvestranto também obteve êxito em casos de pacientes em cuidados paliativos, onde foi verificado um tempo de progressão maior em pacientes que utilizaram o fulvestranto 500mg em primeira linha de tratamento, podendo ser administrado de forma segura em situações rotineiras.

Embora não seja um medicamento muito utilizado em associações, o fulvestranto é conhecido como uma terapia sistêmica segura e efetiva, servindo como opção no método para mulheres com câncer de mama, principalmente no período posterior a menopausa (Lee, Goodwin & Wilcken, 2017). No entanto, o fulvestranto apresenta também aspectos negativos, como nos casos em que houve presença de efeitos adversos. Esse medicamento foi descontinuado, devido a ocorrência de necrólise epidérmica tóxica em uma paciente, que é descrita como uma reação cutânea grave, que acomete a pele e a membrana mucosa, doença de emergência médica com potencial de morbidade e mortalidade altas (Ghislain & Roujeau, 2002).

Além disso, nesta revisão 8,69% (2) dos estudos demonstraram outras ocorrências de efeitos adversos raros, como por exemplo, mutação genética, hepatotoxicidade e icterícia. Os efeitos mais comuns relatados pelas pacientes incluíram a presença de dispneia, bronquite e mudanças gastrointestinais como náuseas e vômitos (Robertson et al., 2016; Boér, 2017).

3.2 Inibidores da Aromatase

Os inibidores da aromatase são uma classe de fármacos que bloqueiam a enzima aromatase, sendo usados para o tratamento do câncer de mama, referido como escolha em 56,52% (13) dos artigos da presente revisão.

Colozza, Califano, Minenza, Dinh e Azambuja (2008), indicaram a utilização preferencial do anastrozol em substituição ao tamoxifeno no tratamento adjuvante de mulheres com câncer de mama após a menopausa. Neste estudo foi observado a substituição de algum tipo da terapia hormonal presente por um inibidor de aromatase (Demirci, 2019).

A terapia com um inibidor da aromatase em associação com outro medicamento (inibidor da CDK4) resultou em efeito benéfico, relatado por Loretan, Moskovszky e Kurrer (2019), foi possível verificar que, após quatro semanas de administração desses fármacos já houve redução de 20% no volume do sarcoma, levando a um bom prognóstico de sua utilização.

Os inibidores da aromatase obtiveram sucesso no tratamento do câncer de mama metastático. O estudo de Sedloev et al. (2019), descreve a administração de anastrozol em eventos de câncer na pele, decorrente do local inicial, a mama. Após a realização do tratamento por 116 semanas a paciente obteve uma resposta clínica completa.

Estudos demonstraram que tratamento hormonal com inibidores da aromatase possui falhas no controle da doença, corroborando com diversos efeitos adversos, como por exemplo, mutação genética, evento adverso cutâneo localizado, síndrome de vasoconstrição cerebral reversível, vasculite leucocitoclástica e alucinações (Tenti, Giordano, Cutolo, Giannini & Fioravanti, 2019; Tanaka et al., 2019; Coral-Casas et al., 2019; Woodford, Becker & Jain, 2019; Bozkaya, Erdem & Demirci, 2019).

Foi verificado que o uso de inibidores da aromatase podem desencadear respostas autoimunes. O estudo de Tenti et al. (2019), explicitam a ocorrência de síndrome fosfolípídica primária em uma paciente com câncer de mama em tratamento com inibidor da aromatase.

Alguns efeitos adversos mais frequentes incluem distúrbios gastrointestinais, como náusea, vômitos e diarreia (Buzdar et al, 1997). Também podem ocorrer efeitos neurológicos, dentre eles a cefaleia, sonolência, confusões mentais, paralisia motora, convulsões e em casos raros, produzir um estado de depressão e coma (Barros et al., 2000).

3.3 Tamoxifeno

O tamoxifeno é um modulador seletivo do receptor de estrógeno, no câncer de mama é um antagonista do receptor de estrogênio. É um fármaco administrado por via oral, que possui um papel importante para que haja o sucesso do tratamento (Perrone et al., 2015). As reações obtidas durante o tratamento com o tamoxifeno e/ou associado foram citadas em 47,82% (11 artigos) da pesquisa. Em um caso ele foi usado como tratamento adjuvante com a quimioterapia (Asano et al., 2019).

Em 2019, Asano et al. (2019) e Chung et al. (2019), comprovaram a eficácia do tratamento com tamoxifeno descrevendo alguns resultados satisfatórios. No estudo realizado por Chung et al. (2019) a paciente é portadora de uma deficiência de G6PD (glicose-6-fosfato desidrogenase) e por realizar o tratamento com tamoxifeno pode manter sua rotina sem efeitos colaterais aparentes.

Devido a efeitos adversos, as pacientes pararam de realizar o tratamento com tamoxifeno, e os achados são descrito em dois estudos. No estudo de Demirci et al. (2019) (relato de caso), a paciente parou de realizar o tratamento com o tamoxifeno devido a complicações oculares, alterando o tratamento para os inibidores da aromatase. As reações tóxicas oculares são raras após o uso do tamoxifeno, consistindo de retinopatia cristalina, depósitos corneanos, neurite óptica e edema macular cistóide.

A retinopatia e a ceratopatia têm sido relatadas em pacientes tratados com altas doses e por longo período de tempo (Pavilidis et al., 1992; Nouredin et al., 1999). Já no relato de caso de Kwon, Kim, Choi, Park & Kim (2019), o tamoxifeno foi considerado causa de pneumonia eosinofílica. Têm-se demonstrado que os tratamentos atualmente preconizados para câncer de mama, incluindo tamoxifeno, aumentam o risco de pneumonite intersticial, especialmente quando combinados a radioterapia adjuvante (Christensen et al., 2008).

Ainda é possível associar a utilização do tamoxifeno como um dos fatores causadores do tumor uterino semelhante a tumor de cordão sexual ovariano (UTROSCT) (Segala et al, 2019). Além disso, o tamoxifeno pode aumentar a incidência de lesões endometriais em outros tecidos, como o ósseo e o uterino, no entanto, a grande maioria não evolui para outro câncer (Deligdisch et al., 2000).

Outros efeitos colaterais já conhecidos pelo uso do tamoxifeno incluem os eventos tromboembólicos, artralguas, acidentes vasculares cerebrais isquêmicos, fogachos, cefaleia e aumento do risco de sarcomas uterinos (Visvanathan et al., 2009).

Assim como em outros medicamentos, a utilização da terapia hormonal possui riscos, que podem variar conforme sua administração e orientação (tempo de uso, dosagem, via de administração, classificação do fármaco, entre outros. Dessa forma é necessário que a prescrição do medicamento leve em consideração as características individuais a paciente, bem como, a atualização das evidências científicas já relatadas, para que a partir disso, seja obtido um melhor prognóstico proporcionando melhores benefícios (Whitmer, Quesenberry, Zhou & Yaffe, 2011) para as pacientes.

4. Conclusão

No cenário atual sobre a terapia hormonal, os fármacos tamoxifeno, fulvestranto e os inibidores da aromatase poderão ter um papel relevante para o tratamento de mulheres com câncer de mama, considerando seu mecanismo de ação e a sua eficácia diferenciada em relação aos outros tipos de tratamento de câncer de mama.

A terapia hormonal prevaleceu-se em pacientes que se encontravam pós-menopáusicas, e em alguns casos, observou-se que eram utilizados como adjuvantes e o risco de descontinuidade à hormonioterapia foi associado aos efeitos adversos durante o tratamento realizado.

Os estudos realizados até o momento apontam para vantagens do fulvestranto em relação aos demais, tendo em vista que ele é medicamento intravenoso. No entanto, cabe ressaltar que os medicamentos estudados possuem diversos efeitos

colaterais.

Para avaliar se a hormonioterapia é eficaz em qualquer classe e as vantagens que podem oferecer para a qualidade de vida, necessitam ser consideradas em conjunto com os riscos para a saúde e os recursos (custos) associados ao uso, sendo necessário a continuidade de estudos neste campo para compreender a eficácia da hormonioterapia nestas pacientes.

Pelo caráter de base secundária deste estudo, não foi possível avaliar algumas questões importantes relacionadas às pacientes, tais como a classificação dos tumores malignos da mama e o estágio em que se encontrava, em todas as literaturas escolhidas.

Com a realização do estudo esperou-se levantar dados que possibilitem o estabelecimento de planos de ação futuras visando contribuir de forma significativa para a qualidade na assistência farmacêutica.

A partir desse estudo, foi possível verificar que muitos fatores influenciam na resposta hormonal, tais como: a interação medicamentosa, o estilo de vida e fatores hereditários. Além disso, sobrevêm repercussões negativas desses hormônios no organismo e conseqüentemente no dia-a-dia das mulheres em tratamento. É premente ampliar estudos com intuito de analisar as variáveis que interferem na eficácia e, condutas no tratamento. Afinal, aumentar os índices de adesão e persistência ao tratamento e, portanto, diminuir os riscos de resultados negativos e redução de gastos são aspectos necessários para nortear os cuidados desses pacientes.

Agradecimentos

Agradecemos ao professor Phd Sandro R. P. da Rocha, diretor do Pharmaceutical Engineering - School of Pharmacy, Department of Pharmaceutics & Chemical and Life Science Engineering, Massey Cancer Center, que gentilmente revisou o texto do resumo em língua inglesa de nosso trabalho.

Referências

- Acog Committee Opinion. (2006). No. 336: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol.* 107 (6): 1475-8.
- Asano, Y., Kashiwagi, S., Nagamori, M., Tanaka, S., Kuwae, Y., Amano, R., & Ohira, M. (2019). Pure mucinous breast carcinoma with micropapillary pattern (MUMPC): case report. *Oncology Case Reports*; 12 (2): 554-59.
- Barros, M.A. et al. (2000) *Efeitos colaterais em quimioterapia: complicações neurológicas*. Bases da enfermagem em quimioterapia. Lemar, 340-350, 2000.
- Beyea, S. C., Nicoll, L. H. (1998). Writing an integrative review. *AORN J.* 67 (4): 877-80.
- Brasil. (2019a). Estadiamento. Instituto Nacional de Câncer.
- Brasil. (2019b). Departamento de Regulação, Avaliação e Controle/Coordenação Geral de Sistemas de Informação. Secretaria de Atenção à Saúde.
- Brasil. (2016). Tratamento pelo Sistema Único de Saúde. Instituto Nacional de Câncer.
- Bozkaya, Y., Erdem, G. U., & Demirci, N. S. (2019). In the case of anastrozole-related hallucinations, can switching to letrozole be a treatment option? A case report and literature review. *J Oncol Pharm Pract.* 25 (3): 754-57.
- Boér, K. (2017). Fulvestrant in advanced breast cancer: evidence to date and place in therapy. *Therapeutic advances in medical oncology*, 9 (7): 465-79.
- Buzdar, A. U., Jones, S. E., Vogel, C. L., Wolter, P., & Webster, A. (1997). A phase III trial comparing anastrozole (1 and 10 milligrams), a potent and selective aromatase inhibitor, with megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast carcinoma. *Arimidex Study Group. Cancer.* 79 (4): 730-9.
- Burstein, H. J., Prestrud, A. A., Seidenfeld, J., Anderson, H., Buchholz, T. A., Davidson, N. E., & Griggs, J. J. (2010). American society of clinical oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (23): 3784-96.
- Cantinelli, F. S., Camacho, R. S., Smaletz, O., Gonsales, B. K., Braguittoni E, & Jr, J. R. (2006). A oncopsiquiatria no câncer de mama: considerações a respeito de questões do feminino. *Rev. psiquiatr. clín.* 2006 (São Paulo); 33 (3): 124-133.
- Chhatrala, H. S., Khuu, J., & Zuberi, L. (2019). A rare case of triple positive metachronic breast cancer. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2324709619892106.

- Chung, W., Hsu, Y., Chen, Y., & Hsu, H. (2019). Treatment of a patient with breast cancer and glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency: a case report. *Medication*, 98 (13): e14987.
- Colozza, M., Califano, R., Minenza, E., Dinh, P., & Azambuja, E. (2008). Aromatase inhibitors: a new reality for the adjuvant endocrine treatment of early-stage breast cancer in postmenopausal women. *Mini Rev Med Chem*; 8 (6): 564-74.
- Coral-Casas, J., Ricaurte-Fajardo, A., McCormick, S. J., Baracaldo, I., Jimenez, C. A., & Mejia, J. A. (2019). Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible asociado a anastrozol: una causa inusual de alto impacto. / [Reversible cerebral vasoconstriction syndrome associated with anastrozole: an unusual cause of high impact]. *Rev Neurol*; 68 (6): 250-54.
- Christensen, S., Pedersen, L., Grijota, M., Kornum, J. B., Beiderbeck, A., & Sørensen, H.T. (2008). Incidence of interstitial pneumonitis among breast cancer patients: a 10-year Danish population-based cohort study. *Br J Cancer*. 98 (11): 1870-75.
- Dziamski, K.M., Kalakonda, A., & Kohlitz, P. (2019). A rare case of jaundice associated with fulvestrants and hepatotoxicity. *Am J Ther*. 26 (1): e122-e123.
- Deligdisch, L., Kalir, T., Cohen, C.J., Latour, M., Bouedec, G.L., & Penault-Llorca, F. (2000). Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer. *Gynecol Oncol*. 78 (2): 181-6.
- Demirci, N.S., Erdem, G.U., Uçgun, N.I., Bozkaya, Y., Ozdemir, N.Y., Dogan, M., & Zengin, N. (2019). A rare case: retinal branch vein occlusion associated with tamoxifen use. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 15 (3): 722-24.
- Ferreira, N.S.A. (2002). As pesquisas denominadas “estado da arte”. *Educ Soc*. 2002; 23 (79): 257-72.
- Globocan. (2018). Globocan 2018: carga global do câncer. *OncoNews Informação e Evidência*. 2018.
- Ghislain, P.D., Roujeau, J.C. (2002). Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J*. 2002 Jun; 8 (1): 5.
- Goldhirsch, A., Wood, W.C., Gelber, R.D., Coates, A.S., Thürlimann, B., & Senn, H.J. (2007). Gallen conference. Progress and promise: highlights of the International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2007. *Ann Oncol*. 2007 Jul; 18 (7): 1133-44.
- Goldhirsch, A., Wood, W.C., Gelber, R.D., Coates, A.S., Thürlimann, B., & Senn, H.J. (2011). Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011 Ago; 22 (8): 1736-47.
- Goldhirsch, A., Ingle, J.N., Gelber, R.D., Coates, A.S., Thürlimann, B., & Senn, H.J. (2009). Thresholds for therapies: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol*. 2009 Ago; 20 (8): 1319-29.
- Haddad, C.F. (2010). Trastuzumab no câncer de mama. *Revista Femina* 2010; 38 (2): 74-78.
- INCA. (2019). Rio Grande do Sul e Porto Alegre: estimativa dos casos novos. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer, 2019.
- INCA. (2020b). Câncer de mama. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer, 2020b.
- INCA. (2011). ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer, 2011.
- INCA. (2020c). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer, 2020c.
- INCA. (2020a). Atlas de Mortalidade por Câncer. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer, 2020a.
- Jager, J.J., Keymeulen, K., Beets-Tan, R.G.H., Hupperets P., Kroonenburgh, M., Houben, R., Ruyscher, D., Lambin, P., & Boersma, L.J. (2010). FDG-PET-CT for staging of high-risk breast cancer patients reduces the number of further examinations: a pilot study. *Acta Oncol.*; 9 (2): 185-91, 2010.
- Kimizuka, K., Inoue, K., Nagai, S.E., Saito, T., Nakano, S., Futsuhara, K., & Kurosumi, M. (2019). Observational multicentre study of Fulvestrant 500 mg in Japanese postmenopausal women with advanced or recurrent breast cancer positive for estrogen receptors after previous endocrine treatment. *Nippon Medical School Journal* 2019; 86 (3): 165-71.
- Kwon, E., Kim, M., Choi, E., Park, Y., & Kim, C. (2019). Acute eosinophilic pneumonia induced by tamoxifen in a patient with breast cancer. *International Journal of Surgery Case Reports* 2019; 60: 186-90.
- Lee, C.I., Goodwin, A., & Wilcken, N. (2017). Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan; 2017 (1): CD011093.
- Loretan, L., Moskovszky, L.E., Kurrer, M., Exner, G.U., & Trojan, A. (2019). Efficacy of a CDK4 / 6 inhibitor in a patient with breast cancer and liposarcoma: case report and literature review. *Breast Care* 2019; 14 (5): 325-28.
- Maass, N., Ostermann, H., Possinger, K., Klein, P., Tesch, H., Mühlhoff, L., & Dirk Bauerschlag, D. (2019). ACT-FASTER, a prospective cohort study exploring patterns of treatment with fulvestrant and exemestane in postmenopausal patients with breast cancer positive for advanced hormone receptors in real life conditions in Germany. *Breast Care (Basel)* 2019 Dez; 14 (6): 401-408.
- Mendes, K.D.S., Silveira, R.C.C.P., & Galvão, C.M. (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem integrative literature. *Texto & Contexto Enferm. (Florianópolis)* 2008 Out/Dez; 17 (4): 758-64.
- Morales-Conde, M., López-Ibáñez, N., & Calvete-Candenas, J. (2019). Fulvestrant-induced toxic epidermal necrolysis. *A. Bras. Dermatol*. 2019 (Rio de Janeiro); 94 (2): 218-20.

- Murphy, C.C., Bartholomew, L.K., Carpentier, M.Y., Bluethmann, S.M., & Vernon, S.W. (2012). Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Jul; 134 (2): 459-78.
- Najim, O., Seghers, S., Sergoyne, L., Gaver, H.V., Papadimitriou, K., Wouters, K., Trinh, X.B., Huizing, M.T., & Tjalma, W. (2019). The association between type of endocrine therapy and development of estrogen receptor-1 mutation(s) in patients with hormone-sensitive advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized trials. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2019 Dez; 1872 (2): 188315.
- Noureddin, B.N., Seoud, M., Bashshur, Z., Salem, Z., Shamseddin, A., & Khalil, A.. Ocular Toxicity in low – dose tamoxifen: a prospective study. *Eye.* 1999 Dez; 13 (6): 729-33.
- Oliveira, A.T., & Queiroz, A.P. (2012). Perfil de uso da terapia antineoplásica oral: a importância da orientação farmacêutica. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde* 2012 (São Paulo); 3 (4): 24-29.
- Öztürk, Ç., Çay, T., Tetikkurt, S., Kasimogullari, E.V., & Karacan, T. (2019). Case report of atypical endometrial stromal cells in an endometrial polyp and giant osteoclastic cells in leiomyoma in the same patient: Is it a coincidence or is it the result of treatment with tamoxifen? *Acta Biomed.* 2019; 90 (4): 572–76.
- Palumbo, R., Sottotetti, F., Quaquerini, E., Gambaro, A., Ferzi, A., Tagliaferri, B., ..., & Bernardo, A. (2019). Patterns of treatment and outcome with 500 mg of fulvestrant in postmenopausal women with positive metastatic breast cancer for hormone receptors / HER2 negative: a multicenter Italian experience in real life. *Therapeutic advances in medical oncology* 2019 jun; 11: 1758835919833864.
- Pavlidis, N.A., Petris, C., Briassoulis, E., Klouvas, G., Psilas, C., Rempapis, J., & Petroustos G. (1992). Clear evident that long-term, low-dose tamoxifen treatment can induce ocular toxicity: a prospective study of 63 patients. *Cancer.* 1992 Jun 15; 69 (12): 2961-4.
- Pereira, A. S, Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka R. *Metodologia da Pesquisa Científica*. 1º. Ed. Santa Maria/RS: UAB/NTE/UFSM. 2018. Disponível em: <Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf (ufsm.br)> Acesso em 03 Mar 21
- Perrone F., Nuzzo, F., Rella, F.D., Gravina, A., Iodice, G., Labonia, V, ..., & Matteis, A. (2015). Weekly docetaxel versus CMF as adjuvant chemotherapy for older women with early breast cancer: final results of the randomized phase III ELDA trial. *Ann Oncol.* 2015 Abr; 26 (4): 675-82.
- Pompeo, D.A., & Rossi, L.A. (2009). Revisão integrativa: etapa inicial do processo de validação de diagnóstico de enfermagem. *Acta paul. enferm.* 2009; 22 (4): 434-438.
- Qadir, D., Chua, M., & Sulaiman S. (2019). Retained products of conception in hysteroscopy in a patient with breast cancer on tamoxifen. *BMJ Case Rep.* 2019 Ago 30; 12 (8): e230635.
- Robertson, J.F., Bondarenko, I.M., Trishkina, E., Dvorkin, M., Panasci, L., Manikhas, A., ..., & Ellis, m.J. (2016). Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet.* 2016 Dez 17; 388 (10063): 2997-3005.
- Silva, I.M.C., & Gonçalves, E.G.R. (2017). *Câncer de mama e meio ambiente: uma revisão integrativa*. São Luís, 2017.
- Sedloev, T., Vlahova, A., Usheva, S., Vasileva-Slaveva, M., Spiridonova, T., & Spiridonov, J. (2019). Long-term survival and complete response to anastrozole in breast cancer patients with only skin metastases. *Anticancer Res.* 2019 Ago; 39 (8): 4393-98.
- Segala, D., Gobbo, S., Pesci, A., Martignoni, G., Santoro, A., Angelico, G., ..., & Zannoni, G. F. (2019). Uterine tumor related to tamoxifen similar to ovarian sex cord tumor (UTROSCT): case report and literature review of this possible association. *Pathol Res Pract.* 2019 Mai; 215 (5): 1089-92.
- Smeltzer S.C., Bare, B.G., Brunner, & Suddarth. (2006). *Tratado de enfermagem médico-cirúrgica*. Guanabara Koogan 2006 (Rio de Janeiro); 10 (3).
- Sorscher S. (2019). Quantitative assays of mRNA expression and synchronous breast cancer: case report. *Case Rep Oncol* 2019; 12 (2): 418–20.
- Tanaka, A., Yamashita, C., Hinogami, H., Shirai, H., Yamamura, J., & Itoc, R. (2019). Localized adverse skin event induced by anastrozole as an adjunctive treatment for breast cancer: case report. *Dermatology Case Reports* 2019 jan/abr; 11 (1): 57–63.
- Tenti, S., Giordano, N., Cutolo, M., Giannini, F., & Fioravanti, A. (2019). Primary antiphospholipid syndrome during treatment with aromatase inhibitors: case report and literature review. *Medication* 2019 Mar; 98 (13): e15052.
- Timmers, L., Boons, C.C.L.M., Kropff, F., Vem, P.M.V., Swart, E.L., Smit, E.F., ..., & Hugtenburg, J.G. (2014). Adherence and patients' experiences with the use of oral anticancer agents. *Acta Oncol.* 2014 Fev; 53 (2): 259-67.
- Visvanathan, K., Chlebowski, R.T., Hurley, P., Col, N.F., Ropka, M., Collyar, D., ..., & Lippman, S.M. (2009). American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on the Use of Pharmacologic Interventions Including Tamoxifen, Raloxifene, and Aromatase Inhibition for Breast Cancer Risk Reduction. *J Clin Oncol.* 2009 Jul 1; 27 (19): 3235-58.
- Xie, Y., Li, Y., Zhang, Y., Zhang, S., Li, W., Guan, X., ..., & Wang, B. (2019). Fulvestrant 500 mg versus Exemestane in postmenopausal women with metastatic breast cancer resistant to non-steroidal aromatase adjuvant inhibitors in clinical practice: a multicenter retrospective study. *Clinical breast cancer* 2019 jun; 19 (3): 452-58.
- Woodford, R.G., Becker, G.J., & Jain, A. (2019). Leukocytoclastic vasculitis associated with use of aromatase inhibitors. *Intern Med J.* 2019 set; 49 (9): 1162-67.
- Whitmer, R.A., Quesenberry, C.P., Zhou, J., & Yaffe, K. (2011). Timing of hormone therapy and dementia: the critical window theory revisited. *Ann Neurol.* 2011 Jan; 69 (1):163-9.