

Estudo do perfil farmacogenético das pacientes com Câncer de Mama na região Amazônica do Brasil

Pharmacogenetic profile study of Breast Cancer patients in the Amazon region of Brazil

DOI:10.34119/bjhrv4n3-161

Recebimento dos originais: 10/04/2021

Aceitação para publicação: 27/05/2021

Juan Gonzalo Bardález Rivera

Doutor em Patologias das Doenças Tropicais

Instituição de atuação atual: Escola Superior da Amazônia

Endereço completo: Estrada do Caixa Para, 19, Levylândia, Ananindeua PA, 67015-520

E-mail: jgrivera@bol.com.br

Kezia Rayane Paulino da Silva

Discente do curso de farmácia

Instituição de atuação atual: Escola Superior da Amazônia

Endereço completo: R. Municipalidade, 546 - Reduto, Belém - PA, 66053-180

E-mail: kezia.rayane13@gmail.com

Bianca Matos Pantoja

Discente do curso de farmácia

Instituição de atuação atual: Escola Superior da Amazônia

Endereço completo: R. Municipalidade, 546 - Reduto, Belém - PA, 66053-180

E-mail: biapantoja0@gmail.com

Marcela Adriana Miranda

Discente do curso de farmácia

Instituição de atuação atual: Escola Superior da Amazônia

Endereço completo: R. Municipalidade, 546 - Reduto, Belém - PA, 66053-180

E-mail: marcela-miranda@hotmail.com

Márcia Moraes Paulino da Silva

Mestranda de Assistência Farmacêutica da Universidade Federal do Pará

Instituição de atuação atual: Escola Superior da Amazônia

Endereço completo: R. Municipalidade, 546 - Reduto, Belém - PA, 66053-180

E-mail: marcinhammps@yahoo.com.br

Annie Elisandra Mesquita de Oliveira

Mestranda de Assistência Farmacêutica da Universidade Federal do Pará

Instituição de atuação atual: Escola Superior da Amazônia

Endereço completo: R. Municipalidade, 546 - Reduto, Belém - PA, 66053-180

E-mail: anniefarmahol@hotmail.com

RESUMO

O câncer de mama é a doença mais temida pelas mulheres em todo o mundo, pois causam efeitos psicológicos, que levam a baixa autoestima, depressão e ansiedade por questões relacionadas a alterações da imagem corporal, sexualidade além de causar dor e desconforto local. Entretanto, o carcinoma de mama é caracterizado como uma doença singular, apresentando diferentes subtipos de neoplasmas, divergindo entre suas características morfológicas, clínicas, moleculares e genéticas, dificultando a farmacoterapia. O uso do tamoxifeno TMX, como fármaco para tratamento destas pacientes, para esse tipo de neoplasia, pode levar a formação de produtos de biotransformação, entre os quais, o endoxifeno, que é dependente da isoforma *CYP2D6*, cujo o gene apresenta inúmeros polimorfismos que reduzem a atividade metabólica dessa via biológica, podendo acarreta danos na terapia medicamentosa. O objetivo do estudo é realizar a revisão da literatura do estudo do perfil farmacogenético das pacientes com câncer de mama na região amazônica do Brasil. Foi realizado a revisão integrativa do assunto, utilizando as bibliotecas *on-line*, no período de julho de 2020 a junho de 2021, nos quais foram utilizados critérios de inclusão e exclusão, para escolha dos artigos. Nos resultados achados, encontramos 8 publicações, sendo que, 4 publicações da Pubmed e 4 publicações da Scielo. Concluímos que variabilidade genética leva a alteração na resposta farmacológica através da biotransformação do TMX, comprometendo a segurança e eficácia do tratamento, o que pode ocasionar abandono da farmacoterapia e aumento dos índices de mortalidade da doença. Além disso, não há estudo que demonstrem o perfil genético das pacientes da região Amazônica, que fazem uso do TMX, durante terapia e suas consequências, no desfecho da doença.

Palavras-chave: Câncer de mama, Farmacogenética, Tamoxifeno.

ABSTRACT

Breast cancer is the disease most feared by women worldwide, as it causes psychological effects, which lead to low self-esteem, depression and anxiety due to issues related to changes in body image, sexuality in addition to causing pain and local discomfort. However, breast carcinoma is characterized as a singular disease, presenting different subtypes of neoplasms, diverging between its morphological, clinical, molecular and genetic characteristics, making pharmacotherapy difficult. The use of tamoxifen TMX, as a drug for the treatment of these patients, for this type of neoplasia, can lead to the formation of biotransformation products, among which, endoxifene, which is dependent on the *CYP2D6* isoform, whose gene has numerous polymorphisms that reduce the metabolic activity of this biological pathway, which may cause damage to drug therapy. The aim of the study is to review the literature on the study of the pharmacogenetic profile of patients with breast cancer in the Amazon region of Brazil. An integrative review of the subject was carried out, using online libraries, from July 2020 to June 2021, in which inclusion and exclusion criteria were used to choose the articles. In the results found, we found 8 publications, of which, 4 publications by Pubmed and 4 publications by Scielo. We conclude that genetic variability leads to changes in the pharmacological response through the biotransformation of TMX, compromising the safety and efficacy of the treatment, which can cause abandonment of pharmacotherapy and increase in the mortality rates of the disease. In addition, there are no studies that demonstrate the genetic profile of patients in the Amazon region, who use TMX, during therapy and its consequences, in the outcome of the disease.

Keywords: Breast cancer, Pharmacogenetics, Tamoxifen.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é um problema de saúde pública no mundo, seja em países desenvolvidos ou em desenvolvimento. Ele está mais presente nas mulheres, sendo considerado o segundo tumor mais incidente com 19/100 mil mulheres na região Norte do Brasil. No entanto, os dados estatísticos apresentados causam preocupação para a sociedade e para os profissionais de saúde que lutam contra a doença (BRASIL, 2014).

O carcinoma de mama não é caracterizado como uma doença singular, pois apresenta diferentes subtipos de neoplasmas, causando uma diversidade tanto inter como intra-tumoral, divergindo entre suas características morfológicas, clínicas, moleculares e genéticas (SANTOS, 2016).

O câncer de mama atinge sucessivamente um maior número de mulheres com idade inferior a 50 anos de idade e com taxas de mortalidades crescentes no país (PESSOA; OLIVEIRA; FERNANDES; RIBEIRO, 2015).

Dentre os fármacos empregados, na quimioterapia contra o câncer de mama encontra-se o tamoxifeno (TMX). Ele é um fármaco que atua como antagonista do estrogênio na mama e como agonista no endométrio. Este fármaco age para o tratamento e profilaxia em mulheres com alto risco para o câncer de mama, tanto na pré ou na pós menopausa. Sendo assim, o mesmo apresenta efeitos terapêuticos que aumentam a sobrevida das pacientes, reduzindo o risco anual de recorrência em 39% das pacientes tratadas. (FERREIRA et al, 2011).

Contudo, são observados uma variabilidade interindividual na resposta terapêutica e cerca da metade dos tumores com receptor de estrogênio positivo não responde à terapia com o TMX. Isto se deve, a um polimorfismo genético da enzima CYP2D6, que reduz a biotransformação do fármaco, comprometendo a eficácia e/ou segurança. Desta forma, a resposta terapêutica nas pacientes pode não responder, responder parcialmente ou apresentarem reações adversas durante o tratamento farmacológico (PIRANDA, 2013).

A farmacogenética tem contribuído de forma positiva, no estudos do tratamento contra o câncer de mama, oferecendo subsídios para execução de uma medicina individualizada (PIRANDA, 2013). O uso do TMX é considerado padrão ouro no tratamento terapêutico do câncer de mama. Entretanto, há diferenças étnicas dos alelos do CYP2D6, resultam em diversos fenótipos com uma atividade metabólica diferente, a saber: pobre, intermediário, normal e ultrarrápido. Desse modo, há possibilidade de que diversos grupos étnicos apresentem desigualdade na terapia medicamentosa, por contas dessas diferenças com a CYP2D6 e com isso causarem o aparecimento de efeitos

adversos, tóxicos e até interrupções no tratamento e a não cura das pacientes (SOUZA et al, 2011).

Neste sentido, o presente artigo tem como objetivo realizar a revisão da literatura do tema: estudo do perfil farmacogenético das pacientes com câncer de mama na região Amazônica do Brasil. É um estudo relevante, pois o câncer de mama é a segunda doença que mais mata mulheres no Brasil. O uso TMX na terapia antineoplásica é comprovado e eficaz. Contudo, a falta de dados sobre o perfil farmacogenético da população feminina que vive na região Amazônia e pouco estudada e com isso pouco se sabe dos efeitos produzidos no organismo dessas pacientes, que podem ocasionar até o abandono da terapia. Este trabalho servirá também de base de dados para outros trabalhos da mesma temática.

2 METODOLOGIA

2.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Segundo Botelho (2011) esse método de pesquisa objetiva desenvolver uma análise sobre o conhecimento já fundamentado através de estudos sobre uma temática. Além disso, permite a síntese de diversas pesquisas, gerando novos conhecimentos a partir da análise dos resultados com embasamento científico.

2.2 LOCAL DA PESQUISA

As bases de dados utilizadas para a busca de publicações foram: Scielo (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), LA Referência (Rede Federada de Repositórios Institucionais de Publicações Científicas) e Pubmed. Os descritores utilizados para a busca das publicações foram: Câncer de mama; Farmacogenética; Tamoxifeno. Os descritores selecionados são indexados de acordo com o Portal de Descritores em Ciências da Saúde (DECS).

2.3 PERÍODO DE ESTUDO

O estudo teve início no terceiro trimestre de 2020 com a escolha da temática e levantamento bibliográfico. No quarto trimestre de 2020 foi realizado o delineamento dos objetivos (geral e específicos), do metodológico com definição do tipo de estudo, seleção dos descritores e bases de dados a serem utilizadas, além de iniciar a escrita do projeto e apresentação do pré-projeto. No primeiro trimestre de 2021 iniciou-se a escrita do referencial teórico. No segundo trimestre de 2021, iniciou-se o tratamento dos dados para

escrita dos resultados e discussão do estudo, bem como as demais partes que compõem a monografia completa.

2.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão para a pesquisa de publicações foram: texto completo disponível, teses de doutorado, dissertações de mestrado e trabalhos de conclusão de curso publicados nos idiomas português, e que tenham sido publicadas no período de julho de 2011 a junho de 2021, para que se tenha um panorama atual sobre a temática.

Foram lidos os resumos de todas as publicações encontradas após aplicação dos critérios de inclusão. Após a leitura dos resumos, foram excluídos os resumos que não atendem aos interesses deste estudo, ou seja, que não abordem a temática. Após seleção pela leitura dos resumos, as pesquisas selecionadas foram dispostas em uma planilha contendo as seguintes informações: autor/ano de publicação, título do trabalho, tipo de trabalho e resultados pertinentes. Foram feitas análise estatística com frequência relativa e absoluta acerca destas informações. Na parte qualitativa, as informações mais relevantes que emergirem das publicações foram agrupadas e discutidas através da criação de categorias que expliquem acerca destes pontos mais relevantes encontrados nas pesquisas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O levantamento bibliográfico utilizando-se os seguintes descritores (Câncer de mama AND Farmacogenética AND Tamoxifeno), aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão, resultou em 4 publicações na base de dados Pubmed e 4 publicações na base Scielo.

Após exclusão dos artigos repetidos que foram encontrados nas bases de dados, foi realizada a leitura dos resumos dos estudos para selecionar os que se adequam ao tema desta pesquisa, ou seja: estudos que tratem sobre a temática em questão. Esta seleção reduziu o total da amostra para 8 publicações, listadas no Quadro 1. A análise dos artigos selecionados possibilitou a extração de informações pertinentes aos objetivos desta revisão, a qual será discutida no decorrer deste tópico.

Quadro 1: Amostra final de artigos resultantes do levantamento bibliográfico

AUTORES/ANO DE PUBLICAÇÃO	TÍTULO DO TRABALHO	TIPO DO TRABALHO	RESULTADOS PERSISTENTES
Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2020.	Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva	Artigo	No Brasil, estimam-se que 66.280 casos novos de câncer de mama, para cada ano do triênio 2020-2022.
Bruna Antunes dos Santos; Vera Regina Medeiros de Andrade, 2020.	Perfil socioeconômico, farmacoterapia oral para câncer de mama e sua adesão ao tratamento.	Artigo	A idade média das mulheres que participaram do estudo foi de 58,73 anos, variando de 45 a 71 anos de idade, sendo que 80% estavam na faixa etária acima de 50 anos de idade, sendo o maior percentual entre as mulheres na faixa etária de 60-69 anos de idade.
Gabriel Coelho Cruz, 2018.	Impacto do polimorfismo CYP2D6*4 em pacientes com câncer de mama em uso do tamoxifeno.	Artigo	O gene que codifica o CYP2D6 é altamente polimórfico e as variantes mostram uma grande diversidade entre os diferentes genótipos e populações.
Ana Fernández-Santander Leonardo dos Santos Moreno, 2017.	O uso de tamoxifeno em pacientes com neoplasia mamária.	Artigo	Os estudos têm demonstrado que durante cinco anos de tratamento, o tamoxifeno tem reduzido as taxas em 41% dos casos e de morte por câncer de mama, em até 34% das pacientes.
João Lino Franco Borges, 2014.	Relação dos polimorfismos dos genes TP53 e ATM em pacientes com câncer de mama e efeitos colaterais à radioterapia.	Artigo	O maior índice de câncer que acomete o sexo feminino é o câncer de mama, com um total estimado de 57.120 novos casos em 2014,
Diogo Nascimento Piranda; Daniely Regina Freitas-Alves; Rosane Vianna-Jorge, 2013.	Farmacogenética e Implicações Terapêuticas no Câncer de Mama.	Artigo	Existem mais de 80 variantes alélicas descritas para o gene CYP2D6.
Franciéle Marabotti Costa Leite, Susana Bubach, Maria Helena Costa Amorim, Denise Silveira de Castro, Candida Caniçali Primo, 2011.	Mulheres com Diagnóstico de Câncer de Mama em Tratamento com Tamoxifeno: Perfil Sociodemográfico e Clínico.	Artigo	O estudo foi realizado com 270 mulheres tratadas pelo tamoxifeno, o perfil socioeconômico das pacientes relacionados com a idade são: de 31 a 40 anos correspondente a 6,7%; de 41 a 50 anos correspondente a 32,6%; de 51 a 60 anos correspondente a 33,3%; de 61 a 70 anos correspondente a 18,9% e 71 anos ou mais 8,5%.
Rodrigo Duarte Martins Souza, Danielle Maya Fontes Martins. Maria Bethânia da Costa Chein. Luciane Maria Oliveira Brito/2011	Importância do CYP2D6 em usuárias de tamoxifeno no câncer de mama	Artigo	O tamoxifeno é a terapia hormonal mais usada nas últimas três décadas no tratamento do câncer de mama (CM) hormônio-dependente e, mais recentemente, na prevenção de CM em mulheres de todas as idades.

Fonte: autor próprio (2021)

O câncer é uma doença crônica, que consiste no crescimento celular desordenado, o qual é resultante de alterações no material genético. Entre 5% a 10% das neoplasias são resultados diretos da herança de genes relacionados ao câncer, mas grande parte envolve danos ao material genético, de origem física, química ou biológica, que se acumulam ao longo da vida (INUMARU, SILVERIA, NAVES, 2011)

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres, e sua incidência vem aumentando ao longo do tempo, concomitantemente ao aumento da industrialização e da urbanização (OHL et al, 2016).

Os fármacos quimioterápicos interferem no processo de divisão celular e, devido à sua toxicidade, ao se espalhar pelo organismo por meio da corrente sanguínea, levam as células à morte, sejam elas células tumorais ou não. Os fármacos antineoplásicos, como também são denominados, são divididos em classes dependendo do mecanismo que interferem na divisão celular. Essa variedade de classes dos fármacos propicia diversas combinações, permitindo a aplicação isolada ou em conjunto, a depender do tratamento desejado e do nível de toxicidade aceitável no tratamento (INSTITUTO ONCOGUAIA, 2014).

O TMX é um fármaco pertencente à classe dos moduladores seletivos de receptor de estrógeno (SERM), no qual, age mediante a inibição competitiva do ER e pela indução à morte celular programada. O TMX é usado na terapia endócrina adjuvante em mulheres com câncer de mama ER positivo, no tratamento de mulheres pré e pós-menopausa com câncer de mama metastático como quimioprevenção em mulheres de alto risco e em mulheres com carcinoma ductal. É visto que, a resposta ao TMX varia de paciente para paciente e aproximadamente 35% das pacientes com câncer de mama, que apresentam receptor estrogênio positivo não respondem ao uso deste fármaco. O TMX pode exibir também um efeito agonista parcial do estrogênio, responsável pelos efeitos adversos maléficos ou benéficos. Sendo assim, o TMX pode provocar maior risco de desenvolver eventos tromboembólicos e câncer de endométrio, principalmente em mulheres obesas e na pós-menopausa. Em mulheres pré-menopáusicas, o uso de TMX pode acarretar um efeito negativo no que se refere à densidade óssea. Outros efeitos adversos incluem: fogachos, catarata, menstruação irregular, corrimento vaginal e outros (SOUZA et al, 2011).

É importante salientar que, o TMX é um pró-fármaco, o qual requer ativação metabólica para realizar sua ação farmacológica. Portanto, os seus metabólitos competem com o estrogênio endógeno pela ligação no domínio do ER. Com isso, a biotransformação

do TMX é mediada pela presença da enzima citocromo P450, através de reações de desmetilação e hidroxilação, originando vários metabólitos, principalmente o 4-OH-tamoxifeno, alfa-OH-tamoxifeno, Ndesmetil-tamoxifeno, e 4-OH-N-desmetil-tamoxifeno. Destes, somente o 4 hidroxitamoxifeno e 4-OHN-desmetil-tamoxifeno (endoxifeno), têm afinidade com o ER superior à do TMX. Outro dado importante, refere-se ao endoxifeno, que é o principal metabólito ativo do TMX. A biotransformação do TMX em endoxifeno é dependente da subunidade 2D6 do citocromo P450 (isso forma *CYP2D6*), cujo gene apresenta inúmeros polimorfismos que reduzem a atividade metabólica dessa via biológica, resultando em menores concentrações de seu produto ativo e, conseqüentemente causa diminuição a da resposta terapêutica ao uso do TMX (SOUZA et al, 2011).

Diante do exposto nos parágrafos anteriores e correlacionando com os artigos encontrados nos resultados, verificamos que no estudo feito pelo INCA (2020) revelou que, no Brasil, estimam-se que 66.280 casos novos de câncer de mama, surgirão a cada ano, no triênio 2020 a 2022. Esse valor corresponde a um risco estimado de 61,61 casos novos a cada 100 mil mulheres.

Santos & Andrade (2020) constataram em seu estudo feito em pacientes do sexo feminino com câncer de mama que, a idade média das entrevistadas foi de 58,73 anos, variando de 45 a 71 anos de idade, sendo que 80% estavam na faixa etária acima de 50 anos de idade, sendo o maior percentual entre as mulheres na faixa etária de 60-69 anos de idade. Foi visto também que, um terço das mulheres relataram ter ensino fundamental incompleto e dois terços apresentaram ensino fundamental, médio ou superior completo.

Borges (2014) verifica em seu estudo que, o maior índice de câncer que acomete o sexo feminino é o câncer de mama, com um total estimado de 57.120 novos casos em 2014, correspondendo a 20,8% do número estimado de novos casos, com uma taxa de 56,06/100 mil habitantes.

Costa e colaboradores (2011) mostraram em seu artigo feito em 270 mulheres tratadas pelo tamoxifeno, o perfil socioeconômico das pacientes relacionados com a idade são: de 31 a 40 anos correspondente a 6,7%; de 41 a 50 anos correspondente a 32,6%; de 51 a 60 anos correspondente a 33,3%; de 61 a 70 anos correspondente a 18,9% e 71 anos ou mais 8,5%. Ademais, aos resultados relacionados ao grau de escolaridade são: Analfabeto: 8,1%; Fundamental incompleto 35,6%; Fundamental completo 14,9%; Médio completo 29,6% e Superior completo 11,9%.

Santander & Moreno (2017) demonstraram em seu estudo que, durante cinco anos de tratamento, o TMX tem reduzido as taxas em 41% dos casos e de morte por câncer de mama, em até 34% das pacientes.

Souza e colaboradores (2011) no seu artigo de revisão discutiram que, o TMX é a terapia hormonal mais usada nas últimas três décadas para o tratamento do câncer de mama (CM) hormônio-dependente e, mais recentemente, na prevenção de câncer de mama em mulheres de todas as idades. A atividade farmacológica deste fármaco depende da sua bioativação pela enzima citocromo P450 2D6. Porém, os resultados clínicos achados da terapia com TMX são influenciados por alguns fatores, incluindo o genótipo metabolizador da CYP2D6, aderência ao tratamento e o uso de fármacos inibidores, como os antidepressivos. Estes achados sugerem que mulheres que apresentam uma ou duas variantes alélicas do CYP2D6, podem codificar enzimas com atividade reduzida ou nula podendo apresentar uma piora no desfecho clínico quando tratadas com terapia adjuvante com TMX em comparação às mulheres portadoras de dois alelos normal.

Cruz (2018) corrobora com os achados de Souza e colaboradores, pois descreveram que, o gene que codifica o CYP2D6 é altamente polimórfico e as variantes mostram uma grande diversidade entre os diferentes genótipos e populações. Dessa maneira, a variante CYP2D6*4 é uma das mais importantes variantes e está presente na maioria da população brasileira, demonstrado pelo quantitativo de 15 a 21%.

Piranda et al (2013) relataram que existem mais de 80 variantes alélicas descritas para o gene CYP2D6, os quais resultam em fenótipos com uma distribuição tetramodal de atividade metabólica. Neste sentido, as variações nas respostas terapêuticas comprometem a eficácia e segurança. A monitorização eficaz para este problema é a investigação da farmacogenética que busca identificar as variações individuais que afetem o metabolismo e/ou o mecanismo de ação do fármaco.

4 CONCLUSÃO

O câncer consiste em uma doença crônica é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres. No Brasil, o câncer de mama é o segundo tumor mais incidente com uma incidência de 19/100 mil mulheres na região Norte do Brasil. Os fármacos quimioterápicos interferem no processo de divisão celular e levam a morte da célula cancerosa. O TMX é um fármaco pertencente à classe dos moduladores seletivos de receptor de estrógeno (SERM). O TMX é um pró-fármaco, o qual requer ativação metabólica para realizar sua ação farmacológica. A

biotransformação do TMX é mediada pela presença da enzima citocromo P450, através de reações de desmetilação e hidroxilação, originando vários metabólitos. A biotransformação do TMX em endoxifeno (principal metabólito) é dependente da isoforma *CYP2D6*, cujo gene apresenta inúmeros polimorfismos que reduzem a atividade metabólica dessa via biológica. Dessa maneira, diversas respostas terapêuticas geram diversos efeitos adversos e tóxicos para as pacientes tratadas. Em consequência, há o abandono da terapia e aumentos dos índices de mortalidade da doença. É relevante que sejam investigadas os diversos polimorfismo genéticos que interferem na resposta do terapêutica, traçando um perfil genético na população amazônica, pois são escassos.

REFERÊNCIAS

BORGES, João Lino Franco. **Relação dos polimorfismos dos genes TP53 e ATM em pacientes com câncer de mama e efeitos colaterais à radioterapia.** Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Programa de Mestrado em Genética, 2014. Disponível em <<http://tede2.pucgoias.edu.br:8080/bitstream/tede/2377/1/JOAO%20LINO%20FRANC%20BORGES.pdf>>. Acesso em: 30 de março de 2021

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia.** Distrito Federal, DF, 2014. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf> Acesso em: 28 de ago. de 2020.

CRUZ, Gabriel Coelho. **Impacto do polimorfismo CYP2D6*4 em pacientes com câncer de mama em uso do tamoxifeno.** Monografia (Graduação) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2018. Disponível em <https://monografias.ufrn.br/jspui/bitstream/123456789/7706/1/ImpactoPolimorfismoCYP2D6%2a4_Cruz_2018.pdf>. Acesso em: 30 de março de 2021.

FERREIRA, Márcia; SOUZA, Dias; DRUMMONT, Joana; BARRA, Alexandre; ROCHA, Ana. **Moduladores seletivos do receptor estrogênico: novas moléculas e aplicações práticas.** Biblioteca Virtual em Saúde, 2011. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2011/v39n9/a2956.pdf>>. Acesso em: 08 de set. de 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA), Ministério da Saúde. **Incidência de Câncer no Brasil.** Rio de Janeiro, RJ, 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>>. Acesso em: 10 de jan. de 2021.

LEITE, Franciéle Marabotti Costa; BUBACH, Susana; AMORIM, Maria Helena Costa, CASTRO, Denise Silveira; PRIMO, Candida Caniçali. **Mulheres com Diagnóstico de Câncer de Mama em Tratamento com Tamoxifeno: Perfil Sociodemográfico e Clínico.** Revista Brasileira de Cancerologia. Espírito Santo, 2011. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/rbc/n_57/v01/pdf/04_artigo_mulheres_diagnostico_cancer_mama_tratamento_tamoxifeno.pdf>. Acesso em: 01 de abril de 2021

MORENO, Leonardo dos Santos. **O uso de tamoxifeno em pacientes com neoplasia mamária.** UNILAGO, v. 1 n. 1. Out, 2017. Disponível em: <<http://revistas.unilago.edu.br/index.php/revista-medicina/article/view/15>>. Acesso em: 25 de out. de 2020.

PESSOA, Juliana; OLIVEIRA, Poliana; FERNANDES, Lorena; RIBEIRO, Mariana. **Avaliação do seguimento oncológico de mulheres abaixo de 40 anos portadoras de câncer de mama em um hospital de referência da Amazônia.** Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém (PA), 2015. Disponível em:<https://www.mastology.org/wp-content/uploads/2015/07/MAS_v25n1_8-15.pdf> Acesso em: 07 de set. de 2020

PIRANDA, Diogo; ALVES, Daniely; JORGE, Rosane. **Farmacogenética e Implicações Terapêuticas no Câncer de Mama.** Revista Brasileira de Cancerologia, 2013. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/site/arquivos/n_59/v03/pdf/15-artigoopiniao-farmacogenetica-implicacoes-terapeuticas-cancer-mama.pdf> Acesso em: 16 de ago. de 2020

SANTOS, Beatriz Rosário. **Farmacogenômica do cancro de mama.** Universidade do Algarve, Faro, 2016. Disponível em: <<https://core.ac.uk/download/pdf/92440841.pdf>>. Acesso em: 16. de ago. de 2020.

SOUZA, Rodrigo; MARTINS, Danielle; CHEIN, Maria; BRITO, Luciane. **Importância do CYP2D6 em usuárias de tamoxifeno no câncer de mama.** Biblioteca Virtual em Saúde, 2011. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2011/v39n5/a2521.pdf>>. Acesso em: 15 de set. de 2020