

## **Toxicidade ocular induzida pelo tamoxifeno: uma revisão de literatura**

### **Tamoxifen induced ocular toxicity: a review of literature**

DOI:10.34117/bjdv8n10-039

Recebimento dos originais: 30/09/2022

Aceitação para publicação: 04/10/2022

#### **Thalita Paula de Oliveira Silva**

Graduada em Medicina pela Universidade Evangélica de Goiás  
Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVANGÉLICA)  
Endereço: Avenida Universitária, Km 3,5, Cidade Universitária, Anápolis - Goiás  
E-mail: thalitapaularv@gmail.com

#### **Brenda Cavalieri Jayme**

Médica Residente em Oftalmologia  
Instituição: Hospital de Base do Distrito Federal  
Endereço: SMHS, Área Especial, Q 101, Asa Sul, Brasília - DF  
E-mail: brendacjymedicina@gmail.com

#### **Lara Marques Barreto**

Médica Residente em Oftalmologia  
Instituição: Hospital de Base do Distrito Federal  
Endereço: SMHS, Área Especial, Q 101, Asa Sul, Brasília - DF  
E-mail: lara.marquesbarreto@gmail.com

#### **Samir de Castilhos de Almeida**

Médico Residente em Oftalmologia  
Instituição: Hospital de Base do Distrito Federal  
Endereço: SMHS, Área Especial, Q 101, Asa Sul, Brasília - DF  
E-mail: samircalmeida@gmail.com

#### **Paloma Nicolau Tomaz**

Médica Residente em Oftalmologia  
Instituição: Hospital de Base do Distrito Federal  
Endereço: SMHS, Área Especial, Q 101, Asa Sul, Brasília - DF  
E-mail: paloma\_nicolau@outlook.com

#### **Raquel Morales Vieira**

Médica Residente em Oftalmologia  
Instituição: Hospital de Base do Distrito Federal  
Endereço: SMHS, Área Especial, Q 101, Asa Sul, Brasília - DF  
E-mail: raquel.morales.vieira1@gmail.com

#### **Luanna Arruda Lemos**

Médica Residente em Oftalmologia  
Instituição: Hospital de Base do Distrito Federal  
Endereço: SMHS, Área Especial, Q 101, Asa Sul, Brasília - DF  
E-mail: luannalemos95@gmail.com

**Murillo Sidney Garcia Fraga**

Médico Residente em Oftalmologia  
Instituição: Hospital de Olhos Yano

Endereço: Avenida Joaquim Teotônio Segurado, Plano Diretor Sul, Palmas - TO  
E-mail: murillosidney@hotmail.com

**Juliane César dos Santos**

Médica Residente em Oftalmologia  
Instituição: Hospital dos Olhos Aparecida

Endereço: Av. Abel Ribeiro, S/N, Centro, Aparecida de Goiânia - GO  
E-mail: julieneasantos@live.com

**Gabriella Reis de Barros Ribeiro**

Médica Residente em Oftalmologia  
Instituição: Hospital dos Olhos Aparecida

Endereço: Av. Abel Ribeiro, S/N, Centro, Aparecida de Goiânia - GO  
E-mail: gabriellaa\_ribeiro@hotmail.com

**Liana Aguiar Couto**

Médica Residente em Oftalmologia  
Instituição: Hospital dos Olhos Aparecida

Endereço: Av. Abel Ribeiro, S/N, Centro, Aparecida de Goiânia - GO  
E-mail: lianaacouto@gmail.com

**Heloá de Paula Telles Coury**

Graduada em Medicina pela Universidade Federal de Goiás  
Instituição: Universidade Federal de Goiás

Endereço: R. 235, S/N, Setor Leste Universitário, Goiânia - GO  
E-mail: heloatelles@hotmail.com

**Lucas Barbosa Damasceno**

Médico formado pela Universidade Evangélica de Goiás  
Instituição: Universidade Evangélica de Goiás

Endereço: Avenida Universitária, Km 3,5, Cidade Universitária, Anápolis - Goiás  
E-mail: lucasb3210@gmail.com

**Maria Luiza Hajjar Cunha**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Cidade de São Paulo (UNICID)  
Endereço: R. Cesário Galero, 448-475, Tatuapé, São Paulo - SP  
E-mail: maluhajjar@hotmail.com

**Ricardo Lima Pedrosa**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Anhembi Morumbi  
Endereço: R. Casa do Ator, 275, Vila Olímpia, São Paulo - SP  
E-mail: ricardo\_pedrosa@live.com

## RESUMO

O tamoxifeno é um agente antiestrogênico que atua diretamente nas mamas, se ligando com receptores dos estrógenos e impedindo assim a sua ligação com o hormônio em questão, e é usado amplamente no tratamento do câncer de mama estrogênio positivo. Apesar de sua eficácia e baixos índices de efeitos colaterais, essa droga possui a capacidade de induzir toxicidade ocular em pacientes que fazem o seu uso diário, mesmo que em baixas doses. O objetivo desse estudo foi analisar quais são os principais efeitos colaterais oculares induzidos pelo tamoxifeno, bem como sua incidência e manejo. Para a confecção desse estudo, foram realizadas buscas em bases de dados e selecionados inicialmente 29 artigos, dentre os quais 17 se enquadraram nos critérios pré-estabelecidos. Como justificativa para a realização da pesquisa, destaca-se a escassez de estudos acerca desse tema na literatura mundial – sendo este estudo um dos poucos realizados por pesquisadores brasileiros – e a relevância clínica do problema em questão. O uso do tamoxifeno está relacionado diretamente com a toxicidade ocular, sendo a principal manifestação a retinopatia, seguida por alterações na córnea e neurite óptica. Apesar de rara, a potencial toxicidade ocular do tamoxifeno pode levar a eventos graves como diminuição irreversível da acuidade visual e até perda da visão.

**Palavras-chave:** tamoxifeno, toxicidade ocular, retinopatia, efeitos colaterais.

## ABSTRACT

Tamoxifen is an anti-estrogenic agent that acts directly on the breasts, binding with estrogen receptors and thus preventing their binding with the hormone in question, and is widely used in the treatment of estrogen-positive breast cancer. Despite its effectiveness and low rates of side effects, this drug has the ability to induce ocular toxicity in patients who use it daily, even at low doses. The aim of this study was to analyze the main ocular side effects induced by tamoxifen, as well as their incidence and management. For the preparation of this study, searches were carried out in databases and initially selected 29 articles, among which 17 fit the pre-established criteria. As a justification for carrying out the research, we highlight the scarcity of studies on this topic in the world literature - this study being one of the few carried out by Brazilian researchers - and the clinical relevance of the problem in question. The use of tamoxifen is directly related to ocular toxicity, the main manifestation being retinopathy, followed by changes in the cornea and optic neuritis. Although rare, the potential ocular toxicity of tamoxifen can lead to serious events such as irreversible decrease in visual acuity and even loss of vision.

**Keywords:** tamoxifen, ocular toxicity, tamoxifen retinopathy, side effects.

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tipo de câncer mais prevalente na população mundial, principalmente entre as mulheres e se configura atualmente como principal causa de morte dentre essa parcela da população. Um dos tipos de câncer de mama mais comuns é o positivo para receptores hormonais, sendo o enfoque deste presente estudo o positivo para receptores de estrogênio, cujo uma das modalidades de tratamento é a

hormonioterapia com agentes antiestrogênicos moduladores seletivos dos receptores de tal hormônio nas mama (JUNIOR et al, 2022).

O tamoxifeno é o principal e mais estudado fármaco representante da classe de agentes antiestrogênicos, tendo como mecanismo de ação o antagonismo competitivo de estrogênio nos receptores desse hormônio localizados na mama, bloqueando qualquer interação dos estrógenos com tais receptores e assim inibindo o crescimento das células cancerígenas. Por esse motivo, nas últimas décadas o medicamento tem atuado na diminuição da mortalidade por esse tipo de câncer de mama, assim como na redução dos índices de recidiva da doença (SHAGUFTA; AHMAD, 2018; VASCONCELOS et al, 2021).

No geral, o tamoxifeno possui boa eficácia e baixos índices de efeitos adversos quando usado em sua dose habitual de 10 a 20 miligramas ao dia, sendo os efeitos mais comuns já relatados: cefaleia, náuseas, ondas de calor, mínimas alterações da contagem de células sanguíneas e um discreto aumento do risco do desenvolvimento da câncer de endométrio (NOUREDDIN et al, 1999).

No entanto, também foram identificados casos de toxicidade ocular advinda do medicamento em questão, sendo o primeiro relato feito por Kaiser-Kupfer & Lippman (1978), onde 4 pacientes apresentaram ceratoptia e retinopatia ao usarem altas doses diárias de 200 miligramas de tamoxifeno. Não diferente disso, McKeown et al. (1981) relatou um caso de retinopatia bilateral em uma paciente em uso de 180 mg de tamoxifeno ao dia.

Apesar da significativa redução da dose diária recomendada para o tamoxifeno desde então, o seu uso ainda está associado ao risco de toxicidade ocular, mesmo sendo efeitos colaterais não muito comuns na literatura (NAYFIELD; GORIN, 1996).

Diante disso, o objetivo da presente revisão foi analisar quais são os efeitos oculares advindos do uso do tamoxifeno na atualidade, assim como sua incidência e manejo.

## 2 METODOLOGIA

Foram realizadas buscas nos bancos de dados “Scientific Electronic Library Online” (Scielo), “US National Library of Medicine” (PubMed), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e Google Scholar para a realização desta revisão de literatura. Para tanto, foram utilizados os descritores: “tamoxifen”,

“ocular toxicity”, “tamoxifen retinopathy” e “side effects”, assim como seus correspondentes em português.

Dentre os critérios de inclusão pré-definidos para a confecção do estudo em questão, pode-se citar: publicações na línguas inglesa e portuguesa, com relevância temática a revisão, indexações nos referidos bancos de dados entre os anos de 1978 e 2022 e tipo de estudo realizados, dando-se preferência para ensaios clínicos randomizados, meta-análises e estudos de casos reportados na literatura. Vale ressaltar que para um bom embasamento teórico e histórico do problema, foram utilizados artigos pioneiros no assunto, como por exemplo os de Kaiser-Kupfer & Lippman e McKeown et al., publicados em 1978 e 1981 respectivamente, além de alguns outros publicados a partir dessas datas que foram considerados relevantes para a elucidação do artigo.

A partir da busca nos bancos de dado mencionados, foram selecionados 29 artigos, dos quais 17 se enquadraram nos critérios previamente estabelecidos para a seleção final do acervo literário da pesquisa, ressaltando-se que vários foram descartados pois apresentavam baixo nível de evidência científica.

Como justificativa da pesquisa, destaca-se a escassez de estudos acerca desse tema na literatura mundial – sendo este estudo um dos poucos realizados por pesquisadores brasileiros – e a relevância clínica do problema em questão, visto que este pode se apresentar desde casos mais leves até casos irreversíveis.

A rigorosa análise dos artigos selecionados possibilitou a seleção de informações pertinentes que contribuíram para o desenvolvimento deste estudo com base na questão norteadora: “Quais os principais efeitos oculares do tamoxifeno, sua incidência e manejo?”.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os principais efeitos oculares tóxicos decorrentes do uso do tamoxifeno são a retinopatia, a ceratopatia e a neurite óptica, sendo essa última a menos prevalente porém uma complicação visual potencialmente irreversível e incapacitante, e a retinopatia a mais comum (NOUREDDIN et al, 1999; NGOO et al, 2022).

A fisiopatologia de mudanças retinianas e corneanas associadas ao tamoxifeno ainda não é muito bem compreendida, porém sugere-se que há uma degeneração axonal secundária a formação de depósitos da substância no cristalino e na retina. A localização intracelular das lesões retinianas na fibra nervosa e nas camadas plexiformes internas da retina, assim como a similaridade dessa lesões com sinapses nervosas já observadas em

microscópio eletrônico corroboram para essa hipótese, além da observação de glicoaminoglicanos nos depósitos da retina por meio de métodos imunohistoquímicos (PARKKARI et al, 2003).

Ademais, o tamoxifeno tem a capacidade de ligação com lipídios polares, o que inibe o catabolismo lipídico normal, gerando um acúmulo de complexos fármaco-lipídios nos lisossomos da retina. Decorrente de tal efeito, há uma redução das atividades de duas enzimas lisossômicas, a N-acetil-B-glucosaminidase e a catepsina D, localizadas nas células epiteliais do pigmento retiniano. Por fim, foi observada uma inibição da fagocitose de segmentos externos de bastonetes em culturas de células epiteliais de pigmento da retina (TOIMELA et al., 1998; MANNERSTROM et al., 2001).

Casos de pacientes que desenvolveram algum grau de retinopatia ao utilizarem uma dose diária de 40 mg ou 20 mg de tamoxifeno foram inicialmente relatados na década de 90, sendo a diminuição da acuidade visual a principal queixa relatada pelas pacientes (VINDING; NIELSEN, 1983; GERNER, 1989; BENTLEY; DAVIES; ACLIMANDOS, 1992; CHERN; DANIS, 1993).

Um estudo prospectivo pioneiro na investigação da toxicidade ocular com baixas doses de tamoxifeno, envolveu 63 pacientes em uso de 20 mg diários durante uma média de 25 meses e observou que 4 pacientes desenvolveram retinopatia e/ou ceratopatia após o início do tratamento, acarretando numa incidência de 6,3% de toxicidade ocular. Os principais achados oftalmológicos na população estudada foram também a diminuição da acuidade visual, além de edema macular bilateral e pontos branco-amarelados nas áreas paramaculares e da fóvea em todas as pacientes e opacidades na córnea de uma paciente. Após a descontinuação do medicamento, todas as alterações oftalmológicas foram reversíveis, em exceção das opacidades na retina (PAVLIDIS et al, 1992).

No estudo de Nouredin et al. (1999), 8 de 65 pacientes tiveram toxicidade ocular documentada em algum momento do tratamento, onde observou-se uma taxa de incidência de 12%. Dentre essas pacientes, 4 tiveram alteração isolada na córnea, caracterizada por opacidades brancas a amareladas, subepiteliais e lineares localizadas inferiormente e atrás do eixo visual. A faixa etária entre elas variou entre 34 e 65 anos e o tempo de uso do tamoxifeno entre 6 e 48 meses, concluindo assim que essa alteração não ocorreu somente em paciente idosas ou com uso prolongado do medicamento, sendo instituída a continuação da medicação, sem o aumento das alterações e sem queixas de alteração da acuidade visual durante o acompanhamento.

Dentro do mesmo estudo, 3 pacientes apresentaram retinopatia concomitante a ceratopatia, tendo uma variação de idade entre 44 e 56 anos e de duração do tratamento entre 9 e 30 meses. Duas delas tiveram queixas de embaçamento da visão, sendo observado uma mudança na acuidade visual de 20/20 para 20/40 e de 20/20 para 20/25 respectivamente. Após 6 meses da descontinuação do tamoxifeno em ambas as pacientes, verificou-se que os achados de alterações da retina se mantiveram, assim como a acuidade visual diminuída, porém as alterações na córnea se tornaram menos proeminentes. Seguindo o mesmo padrão no acompanhamento após 6 meses da retirada da droga, a terceira paciente se diferenciou das outras duas apenas pelo fato de não ter apresentado queixas visuais ou alteração da acuidade visual.

Por fim, dentre as 8 pacientes, apenas 1 mulher de 44 anos de idade, com exames oftalmológicos iniciais normais, desenvolveu neurite óptica após 4 meses de uso do tamoxifeno, apresentando queixas visuais em ambos os olhos e acuidade visual de 20/40 no olho direito e 20/30 no esquerdo. Passadas 6 semanas após a descontinuação do medicamento, houve resolução do quadro de hemorragia e edema discal, porém sua acuidade visual passou para 20/80 no olho direito e 20/40 no esquerdo respectivamente.

Outro estudo randomizado feito com 60 pacientes na pós-menopausa que estavam em uso de baixas doses diárias de tamoxifeno, considerou que não houveram efeitos colaterais oculares graves entre suas pacientes, observando apenas o desenvolvimento de catarata em 3 pacientes, além da presença de cristais maculares que se mantiveram estáveis durante o acompanhamento de uma das pacientes, e da presença de pontos amarelados na mácula de outra paciente, que desapareceram por completo após 3 anos (PARKKARI et al, 2003).

Num *screening* oftalmológico realizado como parte de uma pesquisa com 61 pacientes em tratamento de câncer de mama com o tamoxifeno, foram achadas alterações retinianas em 2 pacientes, ceratopatia em 1 paciente e neurite óptica também em 1 paciente, sendo estes resultados semelhantes aos encontrados por Pavlidis et al. (1992) e Parkkari et al. (2003). (THERSSEN et al., 1995).

#### 4 CONCLUSÃO

A taxa de incidência de eventos de toxicidade ocular secundários ao uso do tamoxifeno é motivo de discordância entre autores de estudos, visto que variou de cerca de 6% a 12% em diferentes estudos envolvendo pacientes em tratamento de câncer de

mama. No entanto, é evidente o fato de que o agente antiestrogênico em questão está associado diretamente à esses eventos.

Em ordem decrescente de incidência estão a retinopatia em primeiro lugar, sendo observada na grande maioria dos estudos realizados, a ceratopatia, e por último a neurite óptica, que apesar de mais rara, se configura como uma alteração potencialmente grave.

As alterações corneanas induzidas pelo uso do tamoxifeno não foram responsáveis pela deterioração da visão e frequentemente foram reversíveis após a suspensão do medicamento, sendo consideradas alterações benignas. Em contrapartida, diferentemente dos achados na córnea, as alterações retinianas e seus efeitos na diminuição da acuidade visual são irreversíveis, mesmo após a descontinuação do tamoxifeno.

Apesar de rara, a potencial toxicidade ocular do tamoxifeno pode levar a eventos graves e por isso exige uma maior vigilância entre os pacientes, sendo recomendada uma avaliação oftalmológica detalhada antes do início do tratamento com o tamoxifeno e uma investigação imediata de quaisquer queixas oculares, assim como o acompanhamento oftalmológico anual adequado.

Dessa maneira, acredita-se que com diagnósticos oftalmológicos sendo realizados precocemente, visto que algumas das alterações são inicialmente assintomáticas, o manejo e reversão dos sintomas teria uma maior taxa de sucesso, evitando-se também perda da visão.

Além disso, faz-se necessário o acompanhamento conjunto e multidisciplinar dos pacientes, individualizando cada caso, para possíveis tomadas de decisão a respeito da suspensão do medicamento, a depender da severidade dos efeitos colaterais apresentados pelas pacientes.

## REFERÊNCIAS

JUNIOR, W. M. et al. Adjuvant treatment of estrogen receptor positive breast cancer with tamoxifen. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 4, p. 13138-13146, 2022.

SHAGUFTA.; AHMAD, I. Tamoxifen a pioneering drug: An update on the therapeutic potential of tamoxifen derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 143, p. 515-531, 2018.

VASCONCELOS, P. H. M. et al. Eficácia e as vantagens do uso de tamoxifeno na terapia hormonal adjuvante do carcinoma de mama in situ: revisão sistemática. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 11, p. 108830-108841, 2021.

NOUREDDIN, B. N. et al. Ocular toxicity in low-dose tamoxifen: a prospective study. **Eye (London)**, v. 13, p. 729-733, 1999.

KAISER-KUPFER, M. I.; LIPPMAN, M. E. Tamoxifen retinopathy. **Cancer Treat Rep**, v. 62, p. 315- 320, 1978.

MCKEOWN, C. A. et al. Tamoxifen retinopathy. **Br J Ophthalmol**, v. 65, p. 177-179, 1981.

NAYFIELD, S. G.; GORIN, M. B. Tamoxifen-associated eye disease. A review. **Journal of Clinical Oncology**, v. 14, n. 3, p. 1018-1023, 1996.

PARKKARI, M. et al. Ocular side-effects in breast cancer patients treated with tamoxifen and toremifene: a randomized follow-up study. **Acta Ophthalmologica Scandinavica**, v. 81, p. 495-499, 2003.

TOIMELA, T.; SALMINEN, L.; TAHTI, H. Effects of tamoxifen, toremifene and chloroquine on the lysosomal enzymes in cultures pigment epithelial cells. **Pharmacol Toxicol**, v. 83, p. 246-251, 1998.

MANNERSTRÖM, M. et al. The phagocytosis of rod outer segments is inhibited by selected drugs in retinal pigment epithelial cell cultures. **Pharmacol Toxicol**, v. 88, p. 27– 33, 2001.

GERNER, E. W. Ocular toxicity of tamoxifen. **Ann Ophthalmol**, v. 21, p. 420-423, 1989.

BENTLEY, C. R.; DAVIES, G.; ACLIMANDOS, W. A. Tamoxifen retinopathy: a rare but serious complication. **BMJ**, v. 304, p. 495-496, 1992.

VINDING, T.; NIELSEN, N. V. Retinopathy caused by treatment with tamoxifen in low dose. **Acta Ophthalmol (Copenh)**, v. 61, p. 45-50, 1983.

CHERN, S.; DANIS, R. Retinopathy associated with low-dose tamoxifen. **Am J Ophthalmol**, v. 116, p. 372-373, 1993.

PALVIDIS, N. A. et al. Clear evidence that long-term, low dose tamoxifen treatment can induce ocular toxicity. **Cancer**, v. 69, p. 2961-2964, 1992.

THERSSEN, R. et al. Screening for tamoxifen ocular toxicity: a prospective study. **Eur J Ophthalmol.**, v. 5, n. 4, p. 230-234, 1995.

NGOO, Q. Z. et al. Evaluation of Optic Nerve Head Parameters and Electro-Physiology Among Breast Cancer Patients on Tamoxifen. **Cureus.**, v. 14, n. 1, p. 21042, 2022.