UNIVERSIDADE DE SOROCABA
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Eduardo Borges Coscia

RELAÇÃO ENTRE O ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA E AS DOSAGENS DE ESTRONA E ESTRADIOL EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA EM TRATAMENTO COM ANASTROZOL

Sorocaba / SP
2013

Eduardo Borges Coscia

RELAÇÃO ENTRE O ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA E AS DOSAGENS DE ESTRONA E ESTRADIOL EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA EM TRATAMENTO COM ANASTROZOL

Dissertação apresentada à Banca Examinadora do programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba, como exigência parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Cristiane de Cássia Bergamaschi

Sorocaba / SP

2013

Ficha Catalográfica

Coscia, Eduardo Borges
C866r Relação entre o índice de massa corpórea e as dosagens de estrona e estradiol em pacientes com câncer de mama em tratamento com anastrozol / Eduardo Borges Coscia. – 2013.
79 f. : il.

Orientadora: Profª. Drª. Cristiane de Cássia Bergamaschi
Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Sorocaba, Sorocaba, SP, 2013.

1. Mamas – Câncer. 2. Estrona. 3. Estradiol. 4. Anastrozol.5. Indice de massa corporal. I. Bergamaschi, Cristiane de Cássia, orient. II. Universidade de Sorocaba. III. Título.

Eduardo Borges Coscia

RELAÇÃO ENTRE O ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA E AS DOSAGENS DE ESTRONA E ESTRADIOL EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA EM TRATAMENTO COM ANASTROZOL

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba.

Aprovada em: 20 / 08 / 2013

BANCA EXAMINADORA:

Ass:_____
Pres.: Profa. Dra. Cristiane de Cássia Bergamaschi
Universidade de Sorocaba

Ass:_____
1º Exam.: Profa. Dra. Marli Gerenutti
Universidade de Sorocaba

Ass:_____
2º Exam.: Prof. Dr. Luiz Ferraz de Sampaio Neto
Pontifícia Universidade Católica de São Paulo

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por guiar o meu caminho e abençoar as minhas decisões durante a elaboração deste trabalho.

Aos meus pais Gustavo e Terezinha, pelo exemplo, amor e incentivo em cada etapa da minha vida, e pela alegria de poder tê-los ao meu lado neste momento.

À minha linda esposa Luciana e ao meu querido filho Rodrigo, pelo apoio incondicional à realização deste trabalho, e pela paciência e compreensão nos momentos em que estive menos presente em nosso convívio familiar.

À Profa. Dra. Cristiane de Cássia Bergamaschi, pela orientação dedicada, serena e responsável em cada momento.

Ao Prof. Dr. Luiz Ferraz de Sampaio Neto, grande incentivador da minha carreira acadêmica, pela fundamental colaboração científica no desenvolvimento deste estudo.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UNISO, em especial à Profa. Dra. Maricene Sabha, pelos preciosos ensinamentos.

Aos doutores Alexandre Vicente de Andrade, Eliza Del Fiol, Eduardo Astil Rizzetto, Edson Shitara e Vanessa Crunfli, pela amizade e colaboração com os exames e pacientes envolvidos no decorrer do estudo.

Às funcionárias da Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Sorocaba, em especial à Sra. Cristina, pela dedicação e auxílio na realização deste trabalho.

Às funcionárias do Laboratório Central do Hospital da Unimed de Sorocaba, em especial à Eliane Elena, Maria Dorotéa e Sheisa, e às minhas colaboradoras Ana Cristina, Maria Lúcia e Débora, pelo apoio técnico e atenção com as pacientes.

Às minhas queridas pacientes, voluntárias e com o mais puro espírito de perseverança, sem as quais este estudo não existiria, o meu eterno agradecimento.

A persistência é o menor caminho do êxito

(Charles Chaplin)

Talvez não tenha conseguido fazer o melhor,

mas lutei para que o melhor fosse feito.

Não sou o que deveria ser,

mas Graças a Deus, não sou o que era antes

(Marthin Luther King)

RESUMO

A obesidade está associada ao aumento do risco de câncer de mama e pior prognóstico da doença. Estudos recentes têm demonstrado que o inibidor da aromatase anastrozol, pode ser menos efetivo em mulheres com alto índice de massa corpórea (IMC), devido à menor supressão dos níveis plasmáticos de estrogênios, sintetizados principalmente no tecido adiposo pela aromatização dos androgênios através da via aromatase. Assim, o objetivo desse estudo foi estabelecer a relação entre o IMC e as dosagens plasmáticas de estrona (E1) e estradiol (E2), em mulheres no período pós-menopausa com câncer de mama receptor hormonal positivo, em tratamento com anastrozol (dose de 1 mg/dia). Trata-se de um estudo observacional, prospectivo e analítico no qual foram avaliadas 38 pacientes portadoras de câncer de mama. As pacientes foram divididas em três grupos de acordo com o IMC: peso normal (n = 11), sobrepeso (n = 9) e obesidade (n = 18), para comparação e correlação das dosagens de E1 e E2 antes do início da hormonioterapia com anastrozol e três meses após. As dosagens dos hormônios foram também relacionadas com a idade, circunferência da cintura (CC) e a realização ou não de quimioterapia. Os níveis plasmáticos de E1 foram dosados por radioimunoensaio e os de E2, por eletroquimioluminescência. A média de idade das pacientes foi de 64,94 ± 9,4 anos, aproximadamente 50% eram obesas (IMC = 34,0 ± 3,09 k/m²) e tinham CC acima de 88 cm (76,3%). A maior parte recebeu tratamento com quimioterapia (66 %). Os resultados evidenciaram redução estatisticamente significante de E1 e E2 entre os níveis basais e três meses após o tratamento com anastrozol ($p < 0,05$). Não houve diferença estatisticamente significante dos níveis plasmáticos de E1 e E2 entre os grupos de IMC ($p > 0,05$), mas houve redução significativa entre as dosagens basais de E1 após os três meses de tratamento em todos os grupos, e redução de E2 apenas no grupo de pacientes obesas ($p < 0,05$). Valores superiores de CC e a realização de quimioterapia não interferiram nas dosagens dos esteroides ($p > 0,05$). Observou-se uma correlação fraca, mas não significativa entre os níveis de E1 e E2 com a idade ($p > 0,05$). Pode-se concluir que a dosagem plasmática de E1 e E2 no grupo estudado não foi alterada em função do IMC antes e após os três meses de tratamento com anastrozol. Também não houve influência da idade, CC e do tratamento quimioterápico sobre os esteroides avaliados.

Palavras-chave: Neoplasias da mama. Estrona. Estradiol. Índice de massa corporal. Anastrozol.

ABSTRACT

Obesity is associated with increased risk for breast cancer and worse prognosis of the disease. Recent studies have shown that aromatase inhibitor anastrozole may be less effective in high body mass index (BMI) women, due to less suppression of plasma estrogens, synthesized mainly in adipose tissue by aromatization of androgens through the aromatase pathway. The objective of this study was to establish the relationship between BMI and plasma levels of estrone (E1) and estradiol (E2) in postmenopausal women with hormone receptor positive breast cancer undergoing anastrozole treatment (dose: 1 mg/day). This is an observational, prospective and analytical study that evaluated 38 patients with breast cancer. The patients were stratified into three groups according to their BMI: normal weight (n = 11), overweight (n = 9) and obesity (n = 18). Comparison and correlation of E1 and E2 levels were made before the anastrozole treatment and three months after. The hormones measurements were also related to age, waste circumference (WC) and to whether the patients underwent chemotherapy or not. E1 plasma levels were measured by radioimmunoassay and E2 by electrochemiluminescence. The patient's average age was 64.94 ± 9.4 years old, being approximately 50% obese (BMI = 34.0 ± 3.09k / m²) with a WC greater than 88 cm (76.3%). Most of them received chemotherapy (66%). The results showed a statistically significant reduction of E1 and E2 levels after three months treatment with anastrozole ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference in E1 and E2 plasma level values between the BMI groups ($p > 0.05$), although they decreased significantly among E1 basal assays after three months of anastrozole in all groups, and E2 reduction was only seen in the obese patients group ($p < 0.05$). Higher WC values and undergoing chemotherapy or not didn't change steroids levels ($p > 0.05$). There was a weak but not significant correlation between levels of E1 and E2 with age ($p > 0.05$). We got to the conclusion that E1 and E2 plasma levels didn't change according to the BMI in the study group, neither before, nor after three months of anastrozole treatment. There was also no influence of age, WC and chemotherapy treatment on the evaluated steroids.

Keywords: Breast neoplasms. Estrone. Estradiol. Body mass index. Anastrozole.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Principais neoplasias malignas na mulher brasileira em 2012 16
Gráfico 2 – Comparação entre os efeitos adversos da hormonioterapia para câncer de mama com anastrozol e tamoxifeno 30
Gráfico 3 - Valores de mediana, 1º e 3º quartis, máximo e mínimo de estrona plasmática (pg/mL) antes (em vermelho) e após três meses (em verde) do tratamento com anastrozol em função do índice de massa corpórea 46
Gráfico 4- Valores de mediana, 1º e 3º quartis, máximo e mínimo de estradiol plasmático (pg/mL) antes (em vermelho) e após três meses (em verde) do tratamento com anastrozol em função do índice de massa corpórea 47
Gráfico 5 - Valores de mediana, 1º e 3º quartis, máximo e mínimo de estrona plasmática (pg/ml) antes (em vermelho) e após três meses (em verde) do tratamento com anastrozol em função da idade 48
Gráfico 6 - Valores de mediana, 1º e 3º quartis, máximo e mínimo de estradiol plasmático (pg/mL) antes (em vermelho) e após três meses (em verde) do tratamento com anastrozol em função da idade 49
Gráfico 7 - Valores de mediana, 1º e 3º quartis, máximo e mínimo de estrona plasmática (pg/mL) antes (em vermelho) e após três meses (em verde) do tratamento com anastrozol em função da realização ou não de quimioterapia 50
Gráfico 8 - Valores de mediana, 1º e 3º quartis, máximo e mínimo de estradiol plasmático (pg/mL) antes (em vermelho) e após três meses (em verde) do tratamento com anastrozol em função da realização ou não de quimioterapia 51
Gráfico 9 - Relação entre os valores de índice de massa corpórea (IMC) (kg/m2) e circunferência da cintura (cm) 52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Efeitos adversos da hormonioterapia para câncer de mama com anastrozol 29
Tabela 2 - Classificação internacional do índice de massa corpórea (IMC) 32
Tabela 3 - Frequência absoluta e relativa das variáveis em estudo das 38 pacientes em tratamento com anastrozol 44
Tabela 4 - Níveis plasmáticos de estrona e estradiol (em pg/mL) nas medidas basais e três meses após o tratamento das pacientes com anastrozol. 45

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Esteroidogênese: via global de biossíntese dos esteroides sexuais. 21
Figura 2 - Estrutura molecular e fórmula química do anastrozol 27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BLS: Biópsia do Linfonodo Sentinela

CC: Circunferência da Cintura

CQ: Circunferência do Quadril

CEP: Comitê de Ética e Pesquisa

CONEP: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CHS: Conjunto Hospitalar de Sorocaba

DHEA: Dehidroepiandrosterona

E1: Estrona

E2: Estradiol

E3: Estriol

FSH: Hormônio Folículo Estimulante

IA: Inibidor da Aromatase

IMC: Índice de Massa Corpórea

INCA: Instituto Nacional do Câncer

LH: Hormônio Luteinizante

RA: Receptor de Androgênio

RE: Receptor de Estrogênio

RP: Receptor de Progesterona

RNAm: RNA mensageiro

RCQ: Relação Cintura - Quadril

SLD: Sobrevida Livre de Doença

SHBG: Globulina Carreadora de Hormônios Sexuais

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

THC: Tratamento Hormonal do Climatério

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 13

2 REVISÃO DA LITERATURA 16

2.1 Câncer de Mama: aspectos gerais 16

2.2 Esteroides sexuais e câncer de mama 19

2.2.1 Esteroidogênese 20

2.2.2 Biossíntese dos estrogênios em mulheres menopausadas 22

2.2.3 Associação entre os esteroides sexuais e o câncer de mama 23

2.3 A enzima aromatase e seus inibidores 24

2.3.1 Os inibidores da aromatase 25

2.3.2 O anastrozol 26

2.4 Índice de massa corpórea e medidas antropométricas 31

2.4.1 Índice de Massa Corpórea 31

2.4.2 Medidas Antropométricas 33

2.5 Obesidade e câncer de mama 35

3 OBJETIVOS 37

3.1 Geral 37

3.2 Específicos 37

4 MÉTODO 38

4.1 Delineamento do estudo 38

4.2 Aspectos éticos 38

4.3 Local de realização do estudo 38

4.4 População do estudo 39

4.4.1 Critérios de inclusão: 40

4.4.2 Critérios de exclusão: 40

4.5 Protocolo Clínico 40

4.6 Análise Estatística 42

5 RESULTADOS 43

6 DISCUSSÃO 53

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS 58

REFERÊNCIAS 60

APÊNDICE A – CADASTRO DE PACIENTES 66

ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO 72

ANEXO B – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA 75

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia que mais causa morte entre as mulheres brasileiras, sendo indiscutivelmente um problema de elevada importância médico-social. As estimativas para o ano de 2012 no Brasil foram de 52.680 casos novos, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2011). É considerado também um problema de saúde pública nos Estados Unidos, sendo que a estimativa para o ano de 2012 foi de 229.060 casos novos e de 39.920 mortes por câncer de mama (SIEGL; NAISHADHAM; JEMAL, 2012).

A idade continua sendo o maior fator de risco, assim, a maioria das pacientes se encontra no período pós-menopausa. Contudo, outros fatores de risco já estão bem estabelecidos, como por exemplo, aqueles relacionados à vida reprodutiva e hormonal da mulher (menarca precoce, nuliparidade, uso prolongado de anticoncepcionais orais, menopausa tardia e tratamento hormonal do climatério (THC) por período de tempo maior do que cinco anos), à história familiar de câncer da mama, e à alta densidade do tecido mamário (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2011).

Os níveis séricos de hormônios sexuais endógenos (estrógenos e andrógenos) em mulheres na pós-menopausa também afetam o risco do aparecimento posterior de câncer de mama. A dosagem plasmática de estrona (E1) aumentada está significativamente associada ao risco da doença e, em mulheres que possuem níveis de estradiol (E2) ou testosterona de 20% a 25% mais elevados que os valores médios, a incidência de câncer de mama é duas a três vezes maior (VOGEL, 2008).

Além dos fatores descritos, Cintra et al. (2010) e Friedenreich (2001) descrevem que a obesidade está correlacionada ao aumento do risco relativo do câncer de mama em mulheres menopausadas em 30 a 50%. Essa população apresenta maiores taxas de mortalidade e de recidiva da doença (FOLKERD et al., 2012; McTIERNAN et al., 2003). Há especificamente uma associação positiva entre o alto índice de massa corpórea (IMC) e o risco de câncer de mama em pacientes no período pós-menopausa com tumores receptores hormonais positivos (COLDITZ et al., 2004; SUZUKI et al., 2009).

Aproximadamente 78% dos tumores de mama são hormônio-dependentes. Assim, impedir a ação de estrogênios sobre a mama é uma abordagem terapêutica conhecida contra a recorrência da doença. Isso pode ser feito através de um bloqueio da sua ação sobre os receptores de estrogênio, ou impedindo a sua síntese (DIORIO et al., 2012).

Em mulheres durante a fase pré-menopausa, os estrogênios são sintetizados principalmente pelos ovários. No período pós-menopausa, a córtex da supra-renal e os ovários produzem androgênios, que são então convertidos em estrogênios pelo complexo aromatase, localizado principalmente no tecido adiposo (DIORIO et al., 2012).

A aromatase, também conhecida como estrogênio-sintetase, é na verdade um complexo enzimático da família do citocromo P-450, presente principalmente no tecido adiposo, músculo estriado, fígado e no próprio tumor mamário (SAAD et al., 2002).

Em mulheres no período pós-menopausa, o aumento do IMC está associado a níveis aumentados de estrogênios, pois o tecido adiposo é o principal local da síntese desses esteroides. Este aumento nos níveis de estrogênios pode desempenhar um papel no desenvolvimento de tumores da mama (DIORIO et al., 2012).

Os inibidores da aromatase (IA) compõem um grupo de fármacos que têm sido amplamente utilizados na hormonioterapia do câncer de mama, com o objetivo de diminuir os níveis de estrogênios, desativando o complexo da aromatase e impedindo assim a conversão de androstenediona em E1 e testosterona em E2. O anastrozol é o principal representante desse grupo de medicamentos. Trata-se de um potente inibidor da aromatase não esteroide e de terceira geração. Possui posologia cômoda, com administração por via oral em dose única diária e é geralmente bem tolerado pelas pacientes (DIXON et al., 2008).

A ação do anastrozol ocorre através de uma ligação competitiva à enzima aromatase, diminuindo a biossíntese de estrogênios em todos os tecidos. Em mulheres menopausadas com câncer de mama, o anastrozol, na dose de 1 mg/dia, inibe em 96,7% a aromatização e suprime as concentrações plasmáticas de E1 e E2 em aproximadamente 84 a 94% (DOWSETT et al., 2000).

De acordo com estudos como o de Sestak et al. (2010), os IA parecem ser relativamente mais eficazes em mulheres menopausadas mais magras. Há dados demonstrando aumento no risco de recorrência do câncer de mama, e de morte após a recorrência, para mulheres com elevado IMC em hormonioterapia com anastrozol, quando comparadas a pacientes em tratamento com tamoxifeno (GOODWIN; PRITCHARD, 2010). Uma possível explicação para esse fato é a de que mulheres com alto IMC apresentam níveis mais elevados de estrogênios, resultados de uma inibição incompleta da aromatizacão periférica pelo anastrozol (SESTAK et al., 2010).

As pacientes com alto IMC podem então necessitar de doses mais elevadas de IA para atingir níveis terapêuticos de supressão dos estrogênios em mulheres com sobrepeso e obesidade (GOODWIN; PRITCHARD, 2010).

Sendo assim, a verificação da supressão de E1 e E2 pelo anastrozol, na dose de 1 mg/dia, em pacientes no período pós-menopausa com câncer de mama receptor hormonal positivo, e a sua relação com os valores de IMC é recomendada, fato que justifica a realização do presente estudo.

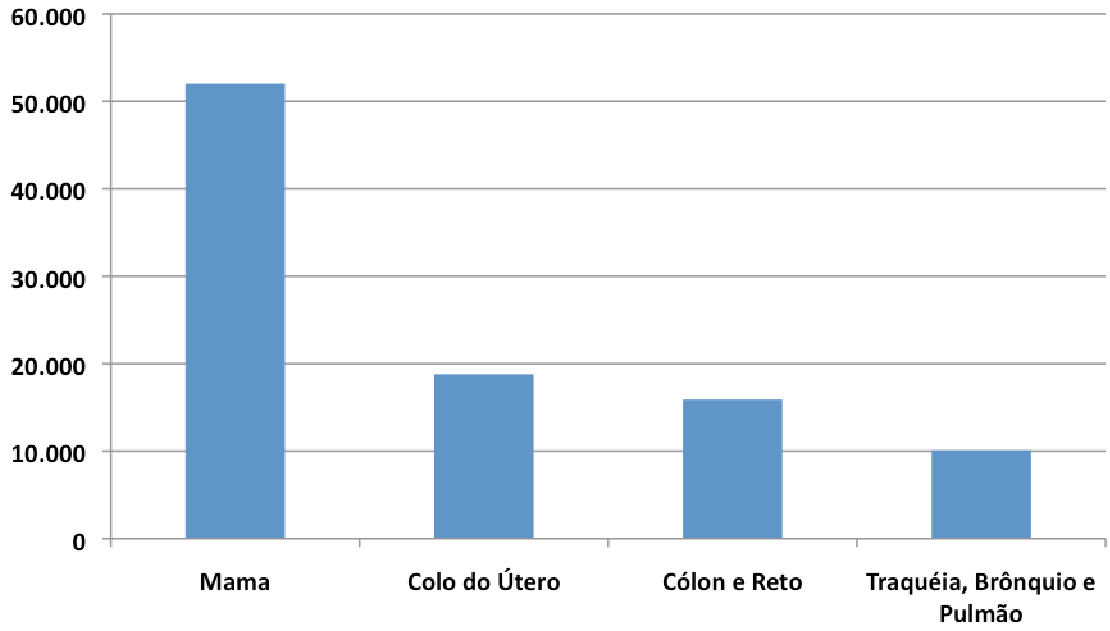
2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Câncer de Mama: aspectos gerais

No Brasil, as estimativas para o ano de 2012 serão válidas também para o ano de 2013 e apontam a ocorrência de aproximadamente 518.510 casos novos de câncer, reforçando a magnitude do problema no país. Desses, aproximadamente 52.680 serão de casos novos de câncer da mama, sendo o sítio mais comum de neoplasia maligna na mulher, excetuando-se os casos de câncer de pele não melanoma (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2011).

O Gráfico 1 ilustra as principais neoplasias malignas na mulher brasileira para o ano de 2012.

Gráfico 1 - Principais neoplasias malignas na mulher brasileira em 2012



Fonte: Adaptado do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (2011).

O câncer de mama é também o mais comum entre as mulheres em todo o mundo, sendo 16% de todas as neoplasias malignas femininas. Estima-se que 519.000 mulheres morreram em 2004 devido ao câncer de mama, que apesar de ser uma doença com maior

ocorrência nos países desenvolvidos, tem a sua maior taxa de mortalidade (69%) nos países em desenvolvimento (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013a).

Esses números são confirmados por DeSantis et al. (2011) em sua publicação sobre as estatísticas do câncer de mama nos Estados Unidos em 2011. Os autores descrevem que quase um em cada três casos de câncer diagnosticados entre as mulheres americanas é de mama, sendo ainda a segunda principal causa de morte por câncer entre as mulheres.

As taxas de sobrevida por câncer de mama variam muito e vão de 80% ou mais na América do Norte, Suécia e Japão, para cerca de 60% em países de renda média, e abaixo de 40% em países de baixa renda. As baixas taxas de sobrevida nos países menos desenvolvidos pode ser explicada principalmente pela falta de programas de detecção precoce, o que resulta numa alta proporção de mulheres que apresentam estádio avançado da doença (COLEMAN et al., 2008).

A detecção precoce do câncer de mama é possível através de programas de rastreamento, que é o exame periódico de uma população para detectar uma doença clinicamente não reconhecida. O rastreamento do câncer de mama pode ser feito pelo autoexame da mama, que apesar do baixo custo requer treinamento, é pouco realizado pelas mulheres e tem baixa especificidade; pelo exame clínico das mamas, nem sempre acessível pois depende de uma consulta médica e tem baixa taxa de sensibilidade; e pelos métodos de imagem: mamografia, ultrassonografia mamária e ressonância magnética das mamas, métodos ainda menos acessíveis mas que, apesar do maior custo, apresentam elevada sensibilidade. De todos os métodos de imagem, a mamografia é o recomendado pelo Food and Drug Administration (FDA) para o rastreamento do câncer de mama (AGUILLAR, 2009).

Ainda de acordo com Aguillar (2009), o rastreamento mamográfico é realizado em mulheres assintomáticas e tem como objetivo reduzir a mortalidade pelo câncer de mama através de sua detecção precoce. O diagnóstico de tumores pequenos confere prognóstico melhor e maior chance de cura, além de serem passíveis de tratamentos menos agressivos, com menor morbidade e maior taxa de cirurgias conservadoras da mama.

O tratamento do câncer de mama deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar visando a abordagem integral da paciente. As modalidades terapêuticas disponíveis são a cirúrgica e a radioterápica para o tratamento locorregional, e a hormonioterapia e a quimioterapia para o tratamento sistêmico (BRASIL, 2004).

As opções de tratamento cirúrgico do tumor primário incluem a cirurgia conservadora da mama e a mastectomia. O estadiamento cirúrgico da axila também deve ser realizado. A sobrevida da doença é equivalente com qualquer uma dessas opções. A escolha da

modalidade cirúrgica depende de fatores como a localização e o tamanho da lesão, a análise da mamografia, o tamanho da mama e atitude do paciente no sentido de preservar a mama (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2013).

Os linfonodos axilares devem ser sempre avaliados para auxiliar na determinação do prognóstico e tratamento da doença. A biópsia do linfonodo sentinela (BLS) é o procedimento padrão para o estadiamento inicial axilar realizado em mulheres com câncer de mama. O linfonodo sentinela é definido como o primeiro linfonodo que recebe a drenagem linfática à partir do tumor primário. Pacientes com o exame da axila exibindo linfonodos clinicamente doentes, devem ser submetidas diretamente à linfadenectomia axilar (RUBIO et al., 1998).

A radioterapia é regularmente indicada após uma cirurgia conservadora da mama. Também deve ser realizada em pacientes com doença avançada após a mastectomia. O principal objetivo da radioterapia é erradicar possíveis focos de doença residual microscópica, reduzindo assim a possibilidade de recidiva local (CLARKE et al., 2005).

O estadiamento da doença e suas características morfológicas e moleculares vão determinar a necessidade e o tipo de tratamento sistêmico a ser realizado. Há inúmeros regimes padrões de quimioterapia e seus benefícios para o câncer de mama são amplamente sustentados pela literatura (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2013).

De acordo com a revisão de Smith e Khatcheressian (2005), para as mulheres com menos de 50 anos, a quimioterapia reduziu o risco anual de recidiva da doença e morte por câncer de mama em 37% e 30%, respectivamente. Para as mulheres com idade entre 50 a 69 anos, o risco anual de recidiva ou de morte pela doença foi reduzido em 19% e 12%, respectivamente.

O estudo molecular da doença através do exame de imunohistoquímica, determina se há expressão de receptores hormonais positivos para estrógeno (RE) e progesterona (RP) em determinado tumor de mama. A positividade dos receptores indica a possibilidade de terapia hormonal. A pesquisa da presença dos receptores hormonais em um tumor de mama é realizada pelo exame de imunohistoquímica, no qual o processo de identificação dos antígenos (RE e RP) nas células do tumor é feito com o uso de anticorpos, formando uma reação antígeno-anticorpo. A adição de um substrato cromogênico ao anticorpo leva a uma coloração que reflete com precisão a presença dos antígenos na amostra do tecido, permitindo identificá-los (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2013).

Entre as diversas formas de tratamento hormonal, de acordo com o artigo de revisão sobre hormonioterapia para câncer de mama de Saad et al. (2002), destacam-se os antiestrógenos, representados principalmente pelo tamoxifeno, que podem ser usados em

pacientes antes ou após a menopausa. O uso adjuvante do tamoxifeno está associado a um aumento da sobrevida livre de doença (SLD) e da sobrevida global.

A ação do tamoxifeno está relacionada com a sua capacidade de competir com o estrogênio pelos receptores hormonais em tecidos alvos como a mama, diminuindo desta forma o estímulo hormonal sobre eles (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2002).

Para mulheres no período pós-menopausa, os inibidores da aromatase (IA) são uma alternativa para o tratamento hormonal. O uso dos IA também melhora a SLD e reduz o risco de eventos de câncer de mama, incluindo a recidiva à distância ou locorregional e o câncer de mama contralateral. O tratamento com tamoxifeno e a terapia baseada em IA são equivalentes em termos de sobrevida global quando usados como tratamento primário do câncer de mama. No entanto, a redução do risco de recorrência associada à terapia baseada com IA comparada com tamoxifeno, apesar de modesta é superior, ao redor de 5% através de vários anos de seguimento (BURSTEIN et al., 2010).

2.2 Esteroides sexuais e câncer de mama

Os estrogênios são hormônios esteroides essenciais para a fisiologia da mulher. Estão relacionados com processos de proliferação e sobrevivência celular. Além do sistema reprodutor, os estrogênios também têm funções importantes no sistema músculo-esquelético, sistema cardiovascular e cérebro. Os três principais estrogênios são a estrona (E1), o estradiol (E2) e o estriol (E3) (MCDONNELL; NORRIS, 2002).

A E1 é o estrogênio predominante em mulheres na pós-menopausa. O E2 é o principal estrogênio sinetetizado em mulheres com idade reprodutiva e o E3 é produzido principalmente durante a gravidez. Em mulheres na fase pré-menopausa, os estrogênios são sintetizados à partir de androgênios pelas células da granulosa dos ovários. A principal fonte de esteroides nos ovários é o colesterol. Em mulheres menopausadas a maior parte dos estrogênios é proveniente da conversão periférica de androgênios, principalmente no tecido adiposo (CHUMSRI et al., 2011).

2.2.1 Esteroidogênese

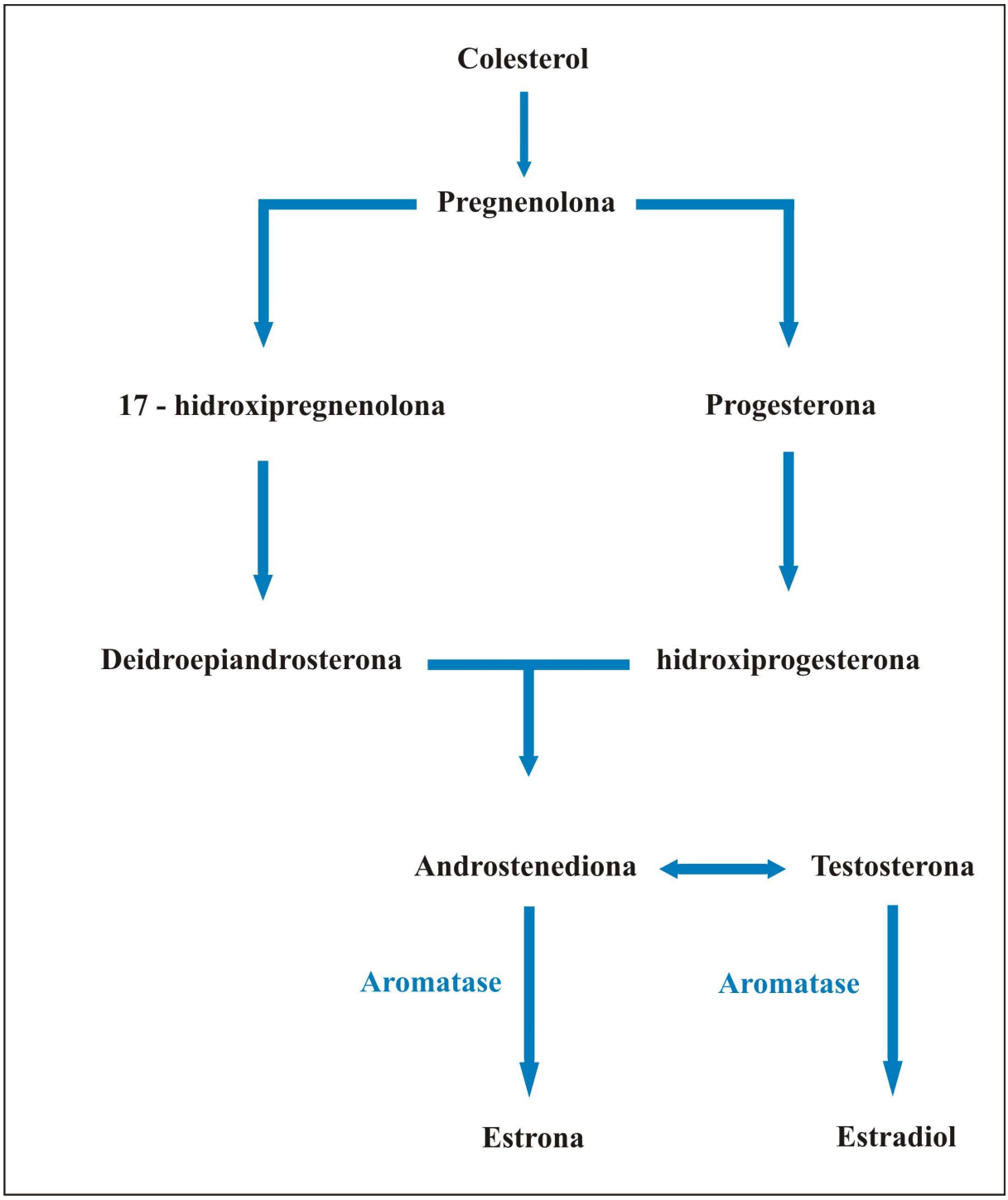
As células da granulosa dos folículos em desenvolvimento e do corpo lúteo dos ovários possuem a capacidade de iniciar a esteroidogênese em reposta ao estímulo das gonadotrofinas, o hormônio folículo-estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH). As mensagens que estimulam a esteroidogênese precisam ser transmitidas através da membrana celular pois as gonadotrofinas são grandes glicopeptídeos e não penetram nas células. Comunicam-se com elas através de receptores específicos de membrana celular. Desta maneira, a gonadotrofina ativa uma enzima da membrana celular denominada adenil-ciclase que estimula a produção de AMP cíclico no interior da célula. Este por sua vez, inicia o processo da esteroidogênese (SPEROFF; GLASS; KASE, 1995).

Enzimas esteroidogênicas são responsáveis pela biossíntese dos hormônios esteroides à partir do colesterol. São várias enzimas específicas do citocromo P450, desidrogenases e esteroide-redutases. Alguns órgãos possuem a capacidade de sintetizar esteroides biologicamente ativos, incluindo a glândula supra-renal, testículos, ovários e o tecido adiposo.

A síntese de todas os hormônios esteroides começa com a conversão de colesterol em pregnenolona pela enzima CYP11A. A pregnenolona é então convertida para progesterona pela 3β-hidroxiesteróide desidrogenase. A pregnenolona e a progesterona são assim os precursores de todos os outros hormônios esteroides. Em mulheres no período pré-menopausa, a esteroidogênese ocorre predominantemente no folículo ovariano que é cercado por células da granulosa e células da teca. A teca interna é altamente vascularizada e produz grandes quantidades de progesterona e androgênios, que atuam como precursores para a síntese de estrogênio nas células da granulosa. Androstenediona e testosterona difundem-se nas células da granulosa, onde são convertidos em E1 e E2 respectivamente. (SANDERSON, 2006).

O fluxograma da esteroidogênese pode ser observado com detalhes na figura 1. Esta é a via padrão que ocorre em todos os órgãos endócrinos produtores de esteroides sexuais (SPEROFF; GLASS; KASE, 1995).

Figura 1 – Esteroidogênese: via global de biossíntese dos esteroides sexuais.



Fonte: Adaptado de Speroff, Glass e Kase (1995).

A secreção dos estrogênios na corrente sanguínea ocorre imediatamente após a sua síntese. Uma vez na corrente sanguínea, a maior parte dos esteróides sexuais (69%) está ligada a uma β-globulina, uma proteína transportadora denominada globulina carreadora de hormônios sexuais (SHBG). Aproximadamente 30% estão ligados à albumina, e apenas 1% não ligados e livres. Os efeitos metabólicos serão determinados pela capacidade de uma célula

receber e reter o hormônio. O esteroide circulante na forma livre prontamente penetra nas células por difusão, mas para que ele produza seu efeito é necessário que ele seja apreendido por um receptor do núcleo da célula. Somente as células que contêm esses receptores responderão ao esteroide (SPEROFF; GLASS; KASE, 1995).

Existem dois receptores de estrogênios (RE), RE α e RE β, dois receptores de progesterona (RP), RP A e RP B e um receptor de androgênios (RA). Todos são da categoria de receptores nucleares (WIERMAN, 2007).

A reação dos tecidos aos hormônios esteroides se deve portanto à presença desses receptores nucleares. O mecanismo de ação pode então ser assim descrito: difusão através da membrana celular; ligação a uma proteína receptora no núcleo; interação de um complexo hormônio-receptor ao DNA nuclear; síntese de RNA mensageiro (RNAm); transporte do RNAm aos ribossomos e, finalmente; síntese de proteínas que promovem a atividade celular de ação do esteroide (SPEROFF; GLASS; KASE, 1995).

2.2.2 Biossíntese dos estrogênios em mulheres menopausadas

O córtex da adrenal é a principal fonte de andrógenos, dehidroepiandrosterona (DHEA) e androstenediona em mulheres no período pós-menopausa. À partir do metabolismo pela enzima 3β-hidroxiesteróide-desidrogenase a DHEA é convertida em androstenediona, que também pode surgir à partir da oxidação da 17-hidroxi-progesterona. A androstenediona é então metabolizada para androgênios e estrogênios. A enzima 17β-hidroxiesteróide-desidrogenase converte a androstenediona em testosterona enquanto que a enzima aromatase a converte em E1. A mesma aromatase transforma testosterona em E2 (BLAIR, 2010).

O ovário é diferente da adrenal por ser deficiente nas enzimas 21-hidroxilase e 11 β-hidroxilase. Glicocorticóides e mineralocorticóides, por esse motivo, não são produzidos pelos ovários. Não há outras diferenças entre a esteroidogênese ovariana e adrenal, a não ser pelo fato de a esteroidogênese ovariana predominar no período pré-menopausa e a adrenal ser dominante no período pós-menopausa (SPEROFF; GLASS; KASE, 1995).

As células mesenquimais do tecido adiposo são fonte importante de estrogênios. Como resultado, a extensão da síntese de estrogênio em mulheres menopausadas é determinada pela quantidade de tecido adiposo presente. Isto é de importância clínica, porque existe um risco reduzido de osteoporose nessas mulheres com excesso de peso. Em contraste, a obesidade está

positivamente correlacionada com um aumento no risco de câncer de mama, consequente à referida maior produção de estrogênios (BLAIR, 2010).

A publicação de Key et al. (2002), pertencente ao Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group (EHBCG), descreve ainda que o risco relativo de câncer de mama está na verdade associado às maiores concentrações de todos os hormônios sexuais examinados, incluindo E1, E2, androstenediona, desidroepiandrosterona e testosterona.

2.2.3 Associação entre os esteroides sexuais e o câncer de mama

O risco de câncer de mama está associado, entre outros fatores, aos níves de estrogênios e androgênios circulantes (ENDOGENOUS HORMONES AND BREAST CANCER COLLABORATIVE GROUP, 2011; HANKINSON, 2005-2006).

Há inúmeras variáveis que confirmam a relação da maior exposição aos esteroides sexuais e o câncer de mama. Aspectos reprodutivos como a menarca precoce e a menopausa tardia estão associados com um risco aumentado da doença. Mulheres obesas têm níveis mais altos de estrogênios e um maior risco de câncer de mama. Além disso, o uso de fármacos tais como os moduladores seletivos do receptor de estrogênio (por exemplo, o tamoxifeno), são eficazes no tratamento do câncer de mama e reduzem a sua incidência. Desta forma, os hormônios circulantes são verdadeiramente marcadores de risco em mulheres no período pós-menopausa (HANKINSON, 2005-2006).

Esse aumento no risco da doença é resultado de uma exposição mais longa aos esteroides sexuais, em especial ao estrogênio, durante a vida (KAAKS et al., 2005).

Estudo prospectivo conduzido por Hankinson et al. (1998), que envolveu 11.169 mulheres no período pós-menopausa, das quais 156 eram portadoras de câncer de mama, também observou associação estatisticamente significativa entre as dosagens de E1, E2 e DHEA com o câncer de mama. Esta relação foi mais evidente nas mulheres que não haviam recebido THC anteriormente.

Há uma correlação direta entre androgênios e estrogênios séricos em mulheres menopausadas. Assim, os níveis de androgênios são determinantes na quantidade de estrogênios produzidos nos tecidos periféricos. Nesta fase, os níveis plasmáticos de DHEA (acima de 90%) e androstenediona (cerca de 80%), são determinados pela glândula supra-renal. O aumento na sua produção tem uma associação com câncer de mama, o que indica que

o nível elevado da síntese de androgênios pela supra-renal pode ser considerado um fator de risco (KAAKS et al., 2005).

A ação dos estrogênios se dá sobre a carcinogênese mamária, causando dano oxidativo diretamente sobre o DNA, ou promovendo aumento da proliferação celular, que está associada à maior probabilidade de erros genéticos durante a replicação do DNA. Desta forma, os esteroides sexuais podem ser considerados verdadeiros fatores promotores do câncer de mama (ZELENIUCH-JACQUOTTE et al., 2005).

2.3 A enzima aromatase e seus inibidores

A enzima aromatase humana é produto do gene CYP19A1, localizado no cromossomo 15. Ela age no processo final da biossíntese de estrogênios: a aromatização de androgênios em estrogênios através de três reações de oxidação do anel A da androstenediona. Em cada uma das reações há o consumo de uma molécula de oxigênio e NADPH.

O complexo enzimático é composto pela aromatase, uma hemoproteína do citocromo P450arom, e uma flavoproteína redutase NADPH-citocromo P450. A proteína NADPH-citocromo P450 redutase transfere elétrons de NADPH para o grupo heme da citocromo P450arom. Esta se torna uma proteína que converte androgênios esteroides com 19 átomos de carbono em estrogênios com 18 átomos de carbono. A porção catalítica da aromatase contém um grupo heme, bem como um sítio de ligação de esteroides (CHUMSRI et al., 2011).

Complexo enzimático: P450arom + NADPH-citocromo P450 redutase

A aromatase é fundamental na conversão dos esteroides androgênios C-19 a estrogênios C-18, agindo principalmente nos ovários das mulheres na pré-menopausa. Os locais mais importantes da síntese de estrogênio não-gonadal são o músculo e o tecido adiposo, onde a produção aumenta com a idade. Assim, a aromatização periférica é a principal fonte de estrogênio em mulheres no período pós-menopausa (JORDAN; BRODIE, 2007).

A aromatização ocorre através de uma série de reações. A aromatase se liga aos substratos androgênicos, androstenediona e testosterona, e catalisa a sua conversão em E1 e E2. Sendo uma reação única na biossíntese de esteroides, a aromatização pode ser inibida por compostos seletivos que não interferem com as outras enzimas do citocromo P450. Como é o último passo na sequência desta biossíntese, o bloqueio de aromatização não deve afetar a produção de outros esteroides (JORDAN; BRODIE, 2007).

2.3.1 Os inibidores da Aromatase

Os IA foram inicialmente prescritos para o tratamento de câncer de mama avançado em mulheres menopausadas que apresentavam falha no tratamento com tamoxifeno (GEISLER et al., 1996).

De acordo com o artigo de revisão sobre a história da aromatase de Santen et al. (2009), ao mesmo tempo que os inibidores de aromatase seletivos estavam em desenvolvimento, a aminoglutetimida, uma droga que foi inicialmente utilizada como medicamento antiepiléptico, foi prescrita para suprimir a produção de esteróide pela adrenal devido à sua ação inibitória sobre várias enzimas do citocromo P450. À partir de então a aminoglutetimida passou a ser utilizada como adrenalectomia medicamentosa para o câncer de mama. O efeito da aminoglutetimida ocorria pela inibição da enzima aromatase, que resultava na redução da produção de estrogênios (SANTEN et al., 2009).

Os IA são classificados em dois grupos: os esteroides e os não esteroides. Tendo em conta que alguns IA tem estrutura esteroide semelhante à androstenediona, este subtipo é denominado IA esteroide ou inibidor do tipo 1. Devido à sua semelhança, estes IA ligam-se ao sítio de ligação da aromatase. Após a ligação, eles são convertidos em um intermediário que se liga à enzima causando inibição irreversível. Fazem parte deste grupo a testolactona, o formestano e o exemestano.

Por outro lado os inibidores do tipo II ou não esteroides se ligam de forma não covalente à porção heme da aromatase impedindo assim a ligação dos androgênios por saturação do local de ligação. Ao contrário dos inibidores esteroides, a inibição deste tipo de IA é reversível. Fazem parte deste grupo a aminoglutemida, o fadrozol, letrozol e o anastrozol (CHEN et al., 1988).

O quadro 1 resume a classificação e as gerações dos principais IA usados para o tratamento do câncer de mama.

Quadro 1 - Classificação dos inibidores da aromatase usados para o tratamento do câncer de mama.

I.A.	1ª Geração	2ª Geração	3ª Geração
Tipo 1 (Esteroide)	**Testolactona**	**Formestano**	**Exemestano**
Tipo 2 (Não Esteroide)	**Aminoglutetimida**	**Fadrozol**	**Anastrozol Letrozol**

Fonte: Adaptado de Geisler et al. (1996).

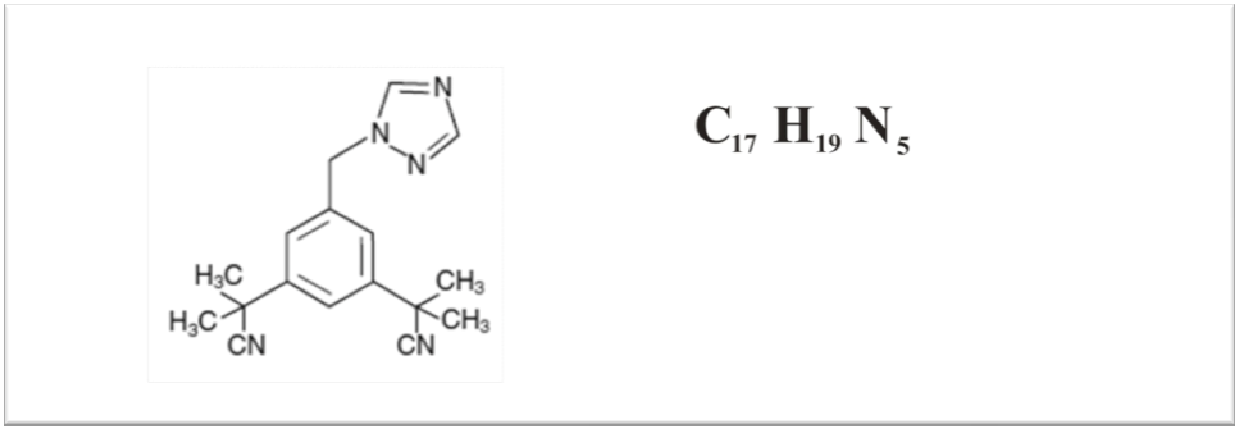
Os IA têm indicação limitada em pacientes no período pré-menopausa, devido à sua baixa capacidade em reduzir os níveis de estrogênios nesta fase, pois há elevada concentração de substrato para a aromatase presente nos ovários das mulheres durante o menacme. Além disso, há uma grande sensibilidade dos promotores da aromatase às gonadotrofinas hipofisárias (FSH e LH), estimulando a produção ovariana dos estrogênios (FABIAN, 2007).

As poucas indicações para o uso dos IA durante o menacme são decorrentes da caracterização de falha terapêutica ou efeito adverso importante do tratamento com tamoxifeno. Nestas situações, os IA podem ser prescritos associadamente a uma medicação para suprimir a produção das gonadotrofinas hipofisárias, como por exemplo, os análogos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), que promovem na paciente um ambiente hormonal similar ao do período pós-menopausa (FABIAN, 2007).

2.3.2 O anastrozol

O anastrozol, disponível para uso clínico à partir do ano de 1995, é um potente inibidor da aromatase de 3º geração, não esteroide, altamente seletivo e que reduz substancialmente as concentrações de estrogênios em mulheres menopausadas com câncer de mama. Pertence à classe dos triazóis e a sua estrutura molecular e fórmula química estão representadas na figura 2 (GEISLER et al., 1996).

Figura 2 - Estrutura molecular e fórmula química do anastrozol.



Fonte: Adaptado de Geisler et al. (1996).

Trata-se de um derivado benzyltriazole que inibe seletivamente a aromatase através de uma ligação competitiva ao grupo heme do citocromo P450 (CYP) da aromatase, diminuindo a biossíntese de estrogênios em todos os tecidos (SANFORD; PLOSKER, 2008).

Não há mudança significativa na dosagem de cortisol, aldosterona, androstenediona e 17 hidroxiprogesterona com o uso do anastrozol, dados que confirmam a sua alta seletividade em inibir a aromatase sem interferir nas outras vias da esteroidogênese adrenal. A ausência de alteração no LH e FSH demonstra também que o anastrozol não possui atividade estrogênica, progestacional ou androgênica e não afeta a síntese das gonadotrofinas por qualquer outro mecanismo (YATES et al., 1996).

O anastrozol apresenta os principais requisitos de um inibidor de aromatase, que são: ser seletivo para a enzima aromatase; ser potente e altamente eficaz para reduzir os níveis de estrogênios plasmáticos; ser conveniente e fácil de administrar e não apresentar efeitos tóxicos significativos (YATES et al., 1996).

A dose diária necessária de anastrozol foi amplamente estudada para avaliar a diminuição na síntese dos estrogênios e a inibição da aromatase. Mulheres menopausadas foram distribuídas aleatoriamente para receber 0,5 mg ou 1 mg de anastrozol, durante 14 dias e ao fim de três ou quatro dias a dose de 1 mg foi capaz de reduzir os níveis de E2 ao limite de detecção por Radioimunoensaio (RIA): 3.7 pmol / L (SANFORD; PLOSKER, 2008).

Em outro estudo, pacientes menopausadas com câncer de mama originalmente tratadas com tamoxifeno foram randomizadas para receber 1 ou 10 mg de anastrozol diariamente durante 28 dias. Ambas as doses resultaram igualmente em redução da taxa de aromatização dos níveis plasmáticos de estrogênios. Os resultados obtidos nestes e em outros testes

preliminares concluiram que 1 mg de anastrozol por dia era a dose mínima capaz de suprimir consistentemente E1 e E2 ao limite de detecção do RIA (MILANI; JHA; POTTER, 2009).

Em mulheres menopausadas o anastrozol conduziu à supressão prolongada dos esteroides sexuais femininos acima de 80% em relação aos limites basais. Todos os IA disponíveis reduzem a síntese periférica de E1 e E2, sendo que o anatrozol as reduz em 94 % e 81 % respectivamente (SANFORD; PLOSKER, 2008).

Quando administrado por via oral em jejum, o anastrozol é rapidamente absorvido. Quando administrado após as refeições, a taxa de absorção é mais lenta, mas não há qualquer efeito sobre a extensão da absorção. O tempo necessário para alcançar a supressão dos estrogênios é de dois a quatro dias (BUZDAR, 2003; SANFORD; PLOSKER, 2008).

Decorridos sete dias da administração são obtidos aproximadamente 90 a 95 % das concentrações plasmáticas de anastrozol. Aproximadamente 40% do fármaco apresenta ligação às proteínas plasmáticas permanecendo o restante na forma livre que é metabolizada extensivamente. Menos de 10% da dose é excretada sob a forma inalterada (ARIMIDEX..., 2008).

A metabolização do anastrozol é hepática e ocorre através de 3 reações: N-desalquilação, hidroxilação e glucuronidação. A meia vida plasmática é longa, ao redor de 40 a 50 horas, indicando que a administração de dose única diária é adequada. Os três principais metabólitos do anastrozol são: triazol, hidroxi-anastrozol glucuronide e anastrozol glucuronide. O triazol é o principal metabólito, porém é inativo e não suprime, assim como os outros dois metabólitos, a atividade da aromatase. A eliminação dos metabólitos do anastrozol ocorre principalmente através da urina (SANFORD; PLOSKER, 2008).

A revisão sistemática sobre os IA para o tratamento do câncer de mama publicada por Eisen et al. (2008), avaliou 11 importantes estudos sobre o tema. Os resultados de comparação de eficácia descrevem que os IA estão associados a uma SLD superior à terapia com tamoxifeno isoladamente para pacientes menopausadas com tumores receptores hormonais positivos. O uso de um IA como tratamento primário também reduz o risco de eventos de câncer de mama, incluindo recorrência à distância, a recorrência locorregional, e o câncer de mama contralateral (BURSTEIN et al., 2010).

Especificamente em relação ao uso do anastrozol há confirmação desses dados, além de se mostrar superior ao tamoxifeno no tratamento de pacientes com câncer de mama metastático (EISEN et al., 2008).

Entre os estudos analizados está o ATAC (Anastrozole, Tamoxifen alone or in Combination) com uma casuística de 9.366 pacientes, que avaliou os dados de eficácia do

anastrozol e sua comparação com o tratamento com tamoxifeno. Os resultados oncológicos foram relevantes e mostrararm SLD em 3 anos de 89,4% para as pacientes tratadas com anastrozol comparadas a 87,4% para aquelas tratadas com tamoxifeno. A incidência de câncer de mama contralateral também foi significativamente menor com anastrozol do que com tamoxifeno (BAUM et al., 2002).

O estudo ITA (Italian Tamoxifen Anastrozole) analizou a eficácia da troca da hormonioterapia para anastrozol em mulheres que já estavam com tamoxifeno adjuvante há 2-3 anos, comparando-as com pacientes que mantiveram o tratamento por 5 anos com Tamoxifeno. A SLD foi o principal desfecho avaliado no estudo e também foi significativamente maior no grupo de anastrozol. O seguimento médio de tempo foi de 128 meses (BOCCARDO et al., 2013).

A ocorrência de efeitos adversos do uso do anastrozol também é descrita pelo estudo ATAC (BAUM et al., 2002). Os resultados estão de acordo com as informações disponíveis no texto de aprovação do fármaco pelo FDA e descritas na bula do medicamento aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil. Os principais efeitos adversos consequentes ao uso do anastrozol estão descritos na tabela 1 (ARIMIDEX..., 2008; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2013).

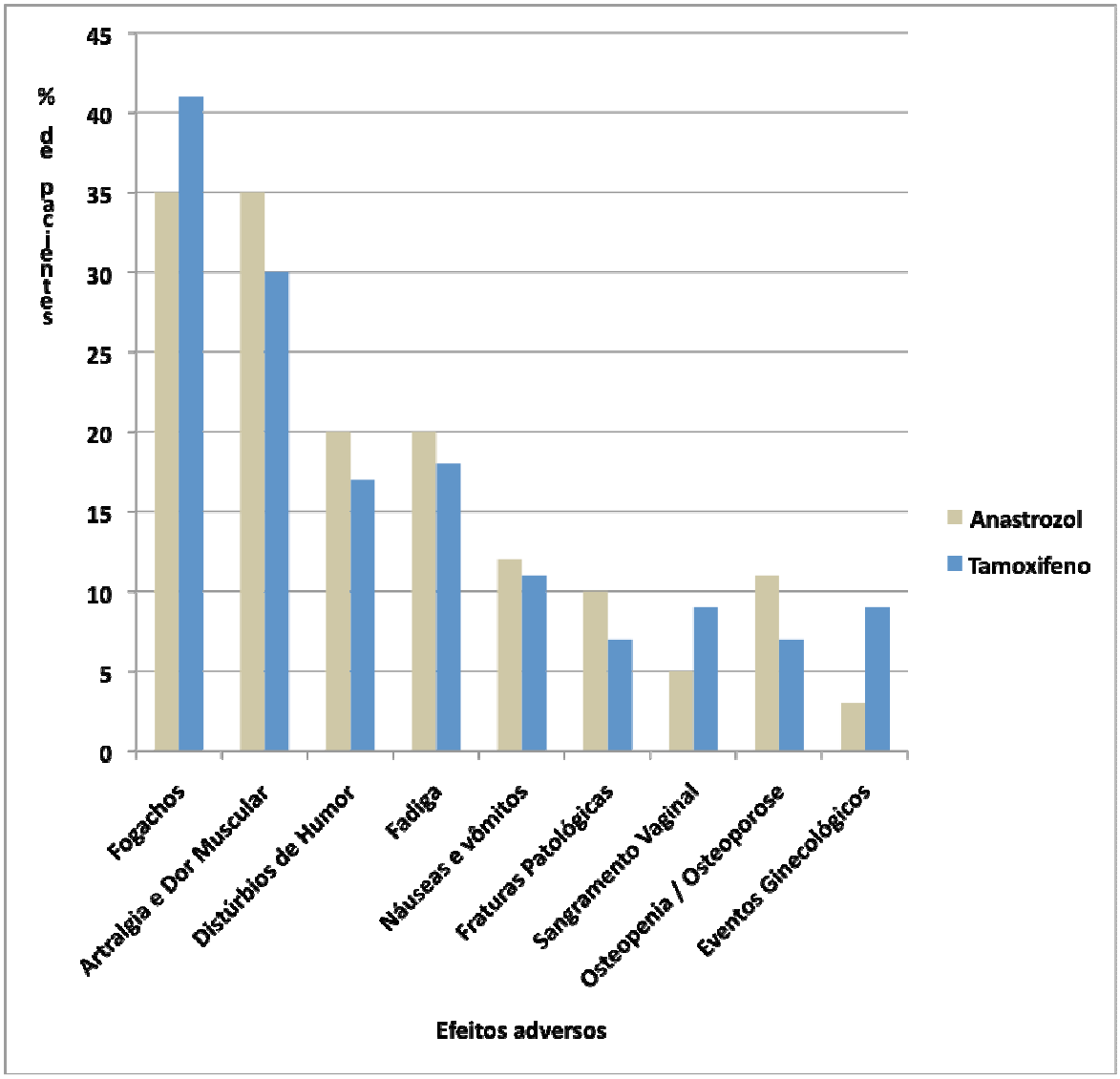
Tabela 1 - Efeitos adversos da hormonioterapia para câncer de mama com anastrozol.

Frequência	Sistemas ou órgãos	Efeitos Adversos
Muito Comum (> 10%)	Circulatório ou vascular	Fogachos
	Músculo-esquelético	Dor muscular e dor articular
	Nervoso Central	Cefaléia
	Trato gastrointestinal	Náuseas
	Pele	Rash cutâneo
Comum (> 1% e < 10%)	Pele	Reações alérgicas
	Trato gastrointestinal	Diarréia e vômito
	Nervoso central	Sonolência
	Genital	Ressecamento vaginal e sangramento vaginal
	Metabólico	Anorexia
Incomum (< 1%)	Hepático	Hepatite
	Pele	Urticária
	Músculo-esquelético	Dedos “em gatilho”

Fonte: Adaptado de Arimidex... (2008) e Food and Drug Administration (2013).

Os efeitos adversos do anastrozol também podem ser avaliados em comparação ao uso do tamoxifeno como hormonioterapia para o tratamento do câncer de mama. O gráfico 2 mostra a comparação dos principais efeitos adversos dos dois medicamentos.

Gráfico 2 – Comparação entre os efeitos adversos da hormonioterapia para câncer de mama com anastrozol e tamoxifeno.



Fonte: Adaptado de Sanford e Plosker (2008).

Assim, os principais efeitos adversos do uso do anastrozol referidos pelas pacientes são: fogachos, dor muscular e dor articular. Quando avaliados em comparação ao tratamento com tamoxifeno há um significativo aumento na perda de massa óssea, com consequente incremento na incidência de osteopenia e osteoporose, dado que deve ser cuidadosamente avaliado pela equipe médica (BAUM et al., 2002; SANFORD; PLOSKER, 2008).

2.4 Índice de massa corpórea e medidas antropométricas

As medidas antropométricas permitem a avaliação do peso, da estatura e de outras medidas do corpo humano que representam um importante recurso para a avaliação do estado nutricional e características físicas de um indivíduo. A aferição dos dados antropométricos é uma atividade relativamente simples, no entanto, erros nos procedimentos, na leitura ou na anotação e análise das medidas são frequentes. Essas situações podem ser evitadas com treinamento e correta informação das regras a serem seguidas para a sua realização. Deve-se garantir também o perfeito funcionamento dos equipamentos utilizados (BRASIL, 2011).

Equipamentos Antropométricos:

1. Balança: Deve ter a precisão necessária para informar o peso do indivíduo da forma mais exata possível;
2. Antropômetro: Para a mensuração da altura de um indivíduo adulto o utilizado é o vertical ou estadiômetro;
3. Fita métrica: Usada para as medidas da circunferência da cintura e do quadril. Deve ser de material resistente, inelástica e flexível, com precisão de 0,1 cm.
4. Adipômetro: Equipamento utilizado para a aferição das pregas cutâneas.

2.4.1 Índice de Massa Corpórea

O índice de massa corpórea (IMC) é definido como o peso de um indivíduo em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros (kg/m2). É um indicador confiável para a avaliação da gordura corporal. A classificação dos valores de IMC independe da idade e são iguais para ambos os sexos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013b).

O risco de câncer de mama em mulheres menopausadas está relacionado com o aumento do IMC. Estima-se que exista um aumento de 3% no risco para cada 1 kg/m² de aumento no IMC. O mecanismo para a associação entre o aumento do IMC e o risco de câncer de mama não é completamente estabelecido, mas pode resultar de um aumento da concentração plasmática de estrogênios decorrentes da sua produção no tecido adiposo através da via aromatase (KEY et al., 2003).

De acordo com dados derivados do Million Women Study do Reino Unido, publicação com uma coorte de 1.200.000 mulheres com idade entre 50 e 64 anos, o aumento do IMC está associado a um aumento significante no risco de 10 tipos de neoplasias malignas em um universo de 17 estudadas (REEVES et al., 2007).

A classificação do IMC para indivíduos adultos está representada na tabela 2.

Tabela 2 - Classificação internacional do índice de massa corpórea (IMC).

Classificação	IMC (kg / m²)
Baixo Peso	**< 18,5**
Severo	< 16
Moderado	16 - 16,99
Leve	17 - 18,49
Peso Normal	**18,5 - 24,99**
Sobrepeso	**25 - 29,99**
Obesidade	**≥ 30**
Obesidade Grau 1	**30 - 34,99**
Obesidade Grau 2	**35 - 39,99**
Obesidade Grau 3	**≥ 40**

Fonte: Adaptado de World Health Organization (2013b).

Apesar da forte correlação entre o IMC e a taxa de gordura corporal é preciso estar atento para algumas variações: Mulheres com o mesmo IMC tendem a ter mais gordura do que homens; idosos com o mesmo IMC tendem a ter mais gordura do que jovens e atletas com grande desenvolvimento da musculatura podem ter um IMC elevado sem ter necessariamente grande aumento da gordura corporal. Sendo assim, é importante agregar outros dados de medidas antropométricas para maior precisão na avaliação da taxa de gordura e definição de obesidade de determinado indivíduo (PRENTICE; JEBB, 2001).

2.4.2 Medidas Antropométricas

Antropometria é um método de aplicação universal, barato e não invasivo, disponível para avaliar as proporções, tamanho e composição do corpo humano. Reflete dados de composição corporal e nutrição e por estas razões é utilizado para monitorar e promover intervenções sobre a saúde de indivíduos e populações. Para que isso seja possível, os valores antropométricos são comparados a um conjunto de valores de referência previamente estudados e determinados (De ONIS; HABICHT, 1996).

Além do IMC, calculado através das mensurações de peso e altura, outros dados antropométricos são utilizados para a avaliação da distribuição da gordura corporal:

a. Circunferência da Cintura (CC): O paciente deverá estar em posição ortostática, com o abdômen relaxado, braços ao lado do corpo ou cruzados sobre os ombros e respirando normalmente. Para se identificar o local da medida deve-se localizar a extremidade da última costela e a crista ilíaca. A fita métrica deve ser posicionada horizontalmente na linha média entre esses dois pontos contornando o abdômen sobre o nível da cicatriz umbilical.
b. Circunferência do Quadril (CQ): O paciente deverá respeitar a mesma posição e critérios descritos para a mensuração da CC. A fita métrica deve contornar de maneira horizontal o ponto de maior circunferência sobre a região glútea.
c. Relação Cintura / Quadril (RCQ): É o reultado obtido da divisão exata entre os valores da CC pela CQ.

$$RCQ = CC / CQ$$

d. Pregas Cutâneas (PC): As medidas das pregas cutâneas determinam de maneira indireta a distribuição gordura corporal. Os pontos mais indicados para mensuração são a parte posterior do tríceps, subescapular, suprailíaca, abdominal inferior e superior da coxa. Devem ser realizadas com o uso do adipômetro (NATIONAL HEALTH AND NUTRITION EXAMINATION SURVEY, 2007; UNIFESP, 2006).

As variáveis mais comumente utilizadas em estudos epidemiológicos para avaliar o perfil antropométrico dos pacientes são: a relação altura e peso conferida pelo IMC e os padrões de deposição de gordura, representados principalmente pela CC e RCQ. Cada um desses índices antropométricos constituem um fator de risco independente para câncer de

mama. Em mulheres menopausadas, este dado foi observado em todas as categorias descritas quando comparadas a grupos controles com níveis antropométricos adequados (HAN et al., 1995).

Os valores de referência para os índices antropométricos descritos são derivados de estudos que avaliam os riscos de complicações metabólicas e risco cardiovascular. Assim, são considerados índices antropométricos adequados as seguintes medidas: IMC < 25 mg/m²; CC satisfatória para mulheres < 88 cm e adequada < 80 cm; e RCQ adequada < 0,85 (HAN et al., 1995).

A CC é um método muito usado para estimativa de risco metabólico e quando os valores superam 88 cm nas mulheres, independente do peso, a gordura abdominal se torna um importante fator de risco para diversas doenças crônicas (MARTINS et al., 2011).

Mulheres com aumento da gordura abdominal, ou adiposidade central, também têm um risco maior de câncer de mama do que as mulheres cuja gordura é distribuída pelo quadril, glúteos e extremidades inferiores. Desta forma a mensuração da CC é um melhor preditor de risco para a doença do que a RCQ pois é uma medida mais direta de adiposidade central (FRIEDENREICH, 2001; VELIE; NECHUTA; OSUCH, 2005-2006).

Em uma análise ajustada por idade de mulheres menopausadas na publicação de Huang et al. (1999), a CC, CQ e a RCQ também foram moderadamente associadas a um risco aumentado de câncer de mama. Neste estudo, a maior medida de CC foi ainda associada a um aumento no risco de câncer de mama independentemente do peso da paciente, mostrando ser um critério antropométrico confiável para a referida avaliação.

Além das medidas antropométricas é possível avaliar a composição corporal com a impedância bioelétrica ou bioimpedância (BIA). Trata-se de um método não invasivo, com boa sensibilidade e indolor. O aparelho de BIA promove a passagem de uma corrente elétrica de baixa amplitude e de alta frequência através de dois pares de eletrodos colados na mão e no pé direito do indivíduo. Quanto maior é o percentual de gordura, maior é a dificuldade para a corrente elétrica atravessar o corpo. Desta forma é útil para informar o percentual de gordura em sua totalidade, o percentual de massa magra e hidratação. (MARTINS et al., 2011).

2.5 Obesidade e câncer de mama

A obesidade é um grave problema de saúde pública em todo o mundo. Sua incidência e prevalência aumentaram significativamente nas últimas décadas. De acordo com a OMS, considera-se obeso o indivíduo com valor de IMC acima de 30 kg/m². Estudos epidemiológicos demonstram que a obesidade está associada com o aumento do risco de muitos tipos de câncer: cólon, endométrio, mama no período pós-menopausa, rins, esôfago, pâncreas e fígado (SIEGEL; NAISHADHAM; JEMAL, 2012; VUCENIK; STAINS, 2012).

Os dados mais recentes apontam que nos Estados Unidos quase 40% dos homens adultos e quase 30% das mulheres adultas apresentam sobrepeso, enquanto que 36 % de todos os adultos são obesos (IMC 30 kg/m²) (FLEGAL et al., 2013).

Sobrepeso e obesidade, assim como o ganho de peso na fase adulta, são fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de mama em mulheres menopausadas. Estão associados também a um estadiamento inicial mais avançado, principalmente decorrente do maior tamanho do tumor. Além disso, as modalidades de tratamento para o câncer de mama, tais como cirurgia, radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia podem ser adversamente afetadas pela obesidade (CARMICHAEL; BATES, 2004; CLEARY; GROSSMANN, 2009; MORIMOTO et al., 2002).

Além de aumentar o risco para câncer de mama, a obesidade está relacionada com piora na sobrevida. Quando comparadas por estadiamento, a sobrevida entre as mulheres obesas com câncer de mama é pior do que entre as mulheres não obesas. Esse dado é válido para a sobrevida global por câncer de mama assim como para a SLD (FOLKERD et al., 2012).

As pacientes obesas têm maior possibilidade de desenvolver um segundo tumor primário, fato que também contribui para aumentar o risco específico de morte pela doença. Possuem também maiores limitações durante o tratamento oncológico, sendo mais propensas a receber doses reduzidas de quimioterapia, decorrente de maior morbidade, e apresentam maior taxa de toxicidade local pela radioterapia. Além disso estão mais associadas a comorbidades, como doença cardiovascular, diabetes e doença renal, que podem dificultar o tratamento (PROTANI; COORY; MARTIN, 2010).

O estudo de Mctiernan et al. (2003), descreve que as mulheres obesas com excesso de peso no momento do diagnóstico têm o dobro do risco de recorrência do câncer de mama em cinco anos quando comparadas com mulheres com peso normal e magras.

A gordura abdominal também está associada ao desenvolvimento de câncer de mama. Esta ligação pode ser decorrente de fatores metabólicos como a hiperinsulinemia e resistência à insulina. A insulina é por si só um agente mitogênico e também promove a diminuição da globulina de ligação aos hormônios sexuais (SHBG), levando ao aumento dos níveis de estrogênios e testosterona livre (HARVIE; HOOPER; HOWEL, 2003).

Há ainda uma relação entre a hormonioterapia para câncer de mama, obesidade e o risco de recidiva. Mulheres obesas, menopausadas, tratadas com anastrozol, apresentam um risco de recidiva aumentado quando comparadas àquelas que receberam tamoxifeno (GOODWIN; PRITCHARD, 2010).

Os resultados de Sestak et al. (2010) também apontam que pacientes tratadas com anastrozol tiveram uma taxa de recidiva inferior àquelas tratadas com tamoxifeno em todos os níveis de IMC. Além disso, o benefício do anastrozol comparado ao tamoxifeno foi superior principalmente em pacientes mais magras.

Desta forma, enquanto a eficácia do tratamento com tamoxifeno foi considerada similar em todos os níveis de IMC, a eficácia do tratamento com anastrozol foi significativamente menor nas mulheres menopausadas com um IMC superior a 30 kg/m², em comparação com as mulheres com um IMC menor que 25 kg/m² (FOLKERD et al., 2012).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Relacionar as dosagens plasmáticas de estrona e estradiol com o índice de massa corpórea (IMC) de pacientes com câncer de mama receptor hormonal positivo, no período pós-menopausa, antes e após três meses do início do tratamento com anastrozol.

3.2 Específicos

- Descrever dados oncológicos e antropométricos da população estudada;
- Relacionar as dosagens plasmáticas de estrona e estradiol das pacientes com a idade, a circunferência da cintura e a realização de quimioterapia, antes e após três meses do início do tratamento com anastrozol;
- Verificar a adesão das pacientes à hormonioterapia;

4 MÉTODO

4.1 Delineamento do estudo

Estudo observacional, prospectivo e analítico de pacientes com diagnóstico de câncer de mama no período pós-menopausa e indicação oncológica de tratamento hormonioterápico adjuvante com anastrozol. O período do estudo foi de um ano, compreendido entre os meses de junho de 2012 a junho de 2013.

4.2 Aspectos éticos

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade de Sorocaba (UNISO), regulado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), de acordo com a Portaria 196/96 do Conselho Nacional de Saúde sob o protocolo 021/11 (ANEXO A). Por se tratar de estudo envolvendo seres humanos respeitou as normas de princípios éticos da Declaração de Helsinque (RICKHAM, 1964).

4.3 Local de realização do estudo

As pacientes selecionadas foram provenientes dos seguintes centros especializados em mastologia e oncologia clínica do município de Sorocaba - SP:

- Ambulatório de mastologia do Conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS);
- Ambulatório de mastologia da Policlínica Municipal de Sorocaba;
- Serviço de oncologia clínica da Santa Casa de Sorocaba;
- Clínica Humanitas, clínica privada especializada em oncologia clínica e mastologia.

O atendimento às pacientes, a realização da entrevista e a mensuração dos dados antropométricos foram realizadas exclusivamente pelo autor da pesquisa em datas previamente agendadas. A coleta de sangue para os exames laboratoriais foram realizadas por profissionais técnicos em enfermagem, devidamente orientados e treinados, no mesmo momento da avaliação das pacientes. A coleta de dados e amostra de sangue ocorreram nas seguintes instituições:

- CHS;
- Clínica Humanitas.

4.4 População do estudo

As 38 pacientes incluídas no estudo se encontravam em tratamento oncológico para câncer de mama e estavam no período pós-menopausa há mais de um ano. Todas tiveram menopausa natural, isto é, não foram submetidas a nenhum tratamento hormonal no período e não eram histerectomizadas ou ooforectomizadas. Foram selecionadas para participar do estudo no período da prescrição da hormonioterapia para câncer de mama, após a decisão do uso do anastrozol como medicamento de escolha pelo médico oncologista responsável.

Após o entendimento do mesmo foi obtido o seu consentimento mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO A).

Outras 13 pacientes com câncer de mama inicialmente identificadas e contatadas para a participação na pesquisa foram excluídas por motivos vários, como: início do tratamento com anastrozol antes da data da coleta de amostra de sangue e de dados (n = 6); não comparecimento à entrevista e coleta de sangue na data programada (n = 2); troca da opção da hormonioterapia por mudança de decisão oncológica imediatamente antes da sua inclusão na pesquisa (n = 3) e diagnóstico de recidiva do câncer de mama antes do início da hormonioterapia (n = 2).

As pacientes foram divididas em três grupos de acordo com o IMC:

- Grupo 1: 11 Pacientes com peso normal (IMC < 25 kg/m²);
- Grupo 2: 9 Pacientes com sobrepeso (IMC entre 25 e 29,99 kg/m²);
- Grupo 3: 18 Pacientes obesas (IMC ≥ 30 kg/m²).

4.4.1 Critérios de inclusão:

Diagnóstico de câncer de mama com expressão de receptores hormonais para estrógeno e progesterona.

Status pós-menopausa, caracterizado por amenorréia há mais de 1 ano antes do início do tratamento oncológico;

Indicação de hormonioterapia adjuvante com anastrozol.

4.4.2 Critérios de exclusão:

Tratamento anterior com tamoxifeno;

Contraindicação ao uso do anastrozol;

Ooforectomia e/ou histerectomia prévia;

Tratamento hormonal do climatério;

Tratamento com corticosteróide durante o período do estudo;

Capacidade mental reduzida que pudesse comprometer o entendimento do estudo e assinatura do TCLE;

Interrupção do tratamento por motivo pessoal ou indicação oncológica;

Recidiva da doença no período do estudo;

Impossibilidade do uso da medicação durante o período do estudo.

4.5 Protocolo Clínico

As pacientes foram agendadas eletivamente para o primeiro atendimento no momento do início do tratamento com anastrozol. Todas possuiam a prescrição médica e acesso ao medicamento, que foi fornecido pelas farmácias de alto custo do CHS (n = 28) e da Santa Casa de Sorocaba (n = 10). Os atendimentos foram realizados no período da manhã, rigorosamente entre 7:00 h e 8:00 h, para que as pacientes pudessem permanecer pelo tempo de jejum de 8 horas durante a noite anterior, e para que não houvesse interferência de

variações fisiológicas do horário da coleta de sangue nos resultados e interpretação das dosagens laboratoriais. O protocolo clínico de atendimento dessa primeira consulta incluiu:

Entrevista padronizada e análise do prontuário médico para obtenção de dados epidemiológicos, clínicos e oncológicos relevantes que eram inseridos na ficha de cadastro de pacientes (Apêndice A). Derivados desta entrevista médica e informações do prontuário médico, as seguintes informações foram computadas e utilizadas para as análises estatísticas da pesquisa: idade da paciente, estadiamento clínico inicial, idade da menopausa, tempo de menopausa, realização ou não de tratamento adjuvante com quimioterapia e efeitos adversos possivelmente atribuídos ao uso do anastrozol.

Mensuração e cálculo dos seguintes dados antropométricos, conforme as normas determinadas pela OMS: peso em quilogramas (kg), aferido em balança de precisão digital; altura em centímetros (cm), aferida em estadiômetro acoplado à balança; CC e CQ em centímetros, medidos com fita métrica inelástica e flexível. O IMC foi calculado pela divisão do peso pelo quadrado da altura em metros (kg/m^2) e a RCQ calculada pela divisão dos dois parâmetros.

Coleta de sangue através de punção de veia periférica do antebraço oposto ao lado do tratamento cirúrgico pelo câncer de mama. As amostras de sangue foram coletadas em dois frascos de 5 ml contendo gel separador, sendo um para dosagem de E1 e outro para dosagem de E2. Aproximadamente 30 minutos após a coleta, o material era encaminhado ao Laboratório Central do Hospital Unimed de Sorocaba para centrifugação a 2200 g por 10 minutos em temperatura de 18 ºC. O soro separado era reservado em tubo de plástico estéril e congelado a – 20 ºC. Após 24 horas o material congelado era transportado ao Laboratório A + Medicina Diagnóstica do Grupo Fleury S.A., na cidade de São Paulo. A dosagem de E1 foi realizada por método de radioimunoensaio e a de E2, por método de imunoensaio competitivo por eletroquimioluminescência. A unidade de medida das dosagens hormonais foi padronizada em picogramas por mililitro (pg/mL). Os valores de referência considerados normais para pacientes menopausadas são: E1 até 103 pg/mL e E2 até 55 pg/mL. Os limites inferiores dos valores de detecção com a metodologia empregada para mensuração da dosagem de E1 é 10 pg/mL e de E2, 5 pg/mL.

Orientações sobre o uso do anastrozol e sua posologia em dose oral única diária de 1 mg/dia, a importância da adesão ao tratamento e dos possíveis efeitos adversos foram feitas no final da consulta. As pacientes também foram orientadas a guardar as caixas e os blisters vazios do medicamento para que pudessem ser conferidos posteriormente, na data do segundo atendimento.

O segundo atendimento foi realizado após 90 ± 7 dias no qual as pacientes foram novamente submetidas à entrevista e análise de prontuários médicos para complementação das informações clínicas e oncológicas; à reavaliação dos índices e cálculos antropométricos, seguindo os mesmos critérios descritos e usados na primeira avaliação; e à nova coleta de amostras de sangue para dosagem de controle de E1 e E2, de acordo com o protocolo descrito na primeira coleta.

A adesão ao uso do anastrozol foi conferida inicialmente por contato telefônico com a paciente, após aproximadamente 60 dias do início do tratamento; novamente na data do segundo atendimento, pela conferência dos blisters vazios das 3 caixas de anastrozol utilizadas; e através da verificação do registro da retirada do medicamento nas farmácias de alto custo nos três meses de uso.

4.6 Análise Estatística

Os dados foram armazenados em banco de dados de planilhas do programa Excel e computados em tabelas e gráficos para a realização dos cálculos estatísticos.

As variáveis qualitativas foram expressas em frequência absoluta e relativa, as quantitativas foram expressas em média e desvio padrão quando apresentaram distribuição normal e em mediana, mínimo, máximo e quartis quando não apresentaram distribuição normal. Foram utilizados os testes não paramétricos Kruskal-Wallis, Mann-Whitney, Wilcoxon e Qui-quadrado ($\chi 2$) e o teste paramétrico t de student. O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para verificar a correlação entre as variáveis. O programa estatístico utilizado foi o bioestat 5.0, sendo estabelecido o nível de significância de 5%.

5 RESULTADOS

Foram observadas 38 mulheres com média de idade de 64,94 ± 9,40 anos. As pacientes foram divididas para as análises em três grupos, de acordo com a classificação do IMC, sendo que 11 apresentavam peso ideal (IMC = 18,5 a 24,99 kg/m^2), 9 tinham sobrepeso (IMC = 25 a 29,99 kg/m^2) e 18 eram obesas (IMC ≥ 30 kg/m^2). Nenhuma paciente teve a classificação de IMC alterada na reavaliação dos índices antropométricos realizada na segunda consulta após os três meses de tratamento com anastrozol.

A maior parte das pacientes estudadas (65,9%) se encontrava no período pós-menopausa há mais de 10 anos. A média de idade da menopausa no grupo foi de 49,2 ± 3,81 anos, sendo as mais precoces aos 41 anos (n = 2) e as mais tardias aos 55 anos (n = 2).

As medidas da circunferência da cintura (CC) variaram de 77 cm a 123 cm, sendo que 76,3% delas tinham as suas medidas acima de 88 cm. Não houve alteração significativa nas mensurações da CC das pacientes durante a reavaliação feita após os três meses de tratamento. O estádio II foi o estadiamento clínico inicial mais frequente (57,8%).

Em relação ao tratamento oncológico, aproximadamente 66% das pacientes realizaram quimioterapia antes do início da hormonioterapia com anastrozol. As outras 34% não tiveram indicação de quimioterapia. Vale ressaltar que todas as pacientes já haviam sido submetidas ao tratamento cirúrgico para a neoplasia da mama, o que caracteriza o status adjuvante do tratamento hormonal.

A caracterização desses dados pode ser verificada na tabela 3.

Durante a avaliação dos possíveis efeitos adversos relacionados ao uso do anastrozol, verificou-se que a maior parte das pacientes não relatou nenhum desconforto (65,9%), 5 relataram dor muscular (13,16%), 4 relataram dor articular (10,52%) e 3 relataram fogachos (7,89%).

Todas as pacientes confirmaram a tomada diária do anastrozol, entregaram os blisters vazios na data da segunda consulta e fizeram a retirada do medicamento durante o período de uso, confirmada por consulta feita aos registros das farmácias de alto custo.

Tabela 3 - Frequência absoluta e relativa das variáveis em estudo das 38 pacientes em tratamento com anastrozol

Variáveis	Peso ideal (n=11)	Sobrepeso (n=9)	Obesas (n=18)	Total (n=38)
IMC (kg/m^2) Média ± dp	23,8 ± 0,99	27,57 ± 1,03	34,0 ± 3,09	29,51 ± 5,01
Idade (anos)				
48 a 64	4	4	10	18 (47,40%)
65 a 85	7	5	8	20 (52,60%)
Média ± dp	66,5 ± 10,93	67,14 ± 12,40	63,0 ± 6,65	64,94 ± 9,40
TM (anos)				
Entre 1 a 10	4	3	6	13 (34,10%)
Acima de 10	7	6	12	25 (65,90%)
IM (anos)				
41 a 50	5	4	11	20 (52,60%)
51 a 55	6	5	7	18 (47,40%)
CC (cm)				
77 a 87	7	2	0	9 (23,70%)
88 a 123	4	7	18	29 (76,30%)
Média ± dp	85,90 ± 6,55	94,80 ± 6,49	105 ± 8,28	102,06 ± 8,65
Estadiamento				
I	4	2	6	12 (31,60%)
II A	2	4	5	11 (28,90%)
II B	4	3	4	11 (28,90%)
III A	1	0	2	3 (7,90%)
III C	0	0	1	1 (2,70%)
Quimioterapia				
Não	4	3	6	13 (34,20%)
Sim	7	6	12	25 (65,80%)
Total geral	**11**	**9**	**18**	**38 (100%)**

IMC (índice de massa corporal), TM (tempo de menopausa), IM (idade de menopausa), CC (circunferência da cintura).

A tabela 4 descreve as dosagens dos hormônios estrona (E1) e estradiol (E2) (pg/mL) nas medidas basais e três meses após o início do tratamento com anastrozol. Observou-se redução estatisticamente significativa entre as medidas basais e após o tratamento para ambos

os hormônios (teste t de student, p = 0,0001). Esta redução foi em média de 48,81% para E1 e 39,95% para E2.

Tabela 4 - Níveis plasmáticos de estrona e estradiol (em pg/mL) nas medidas basais e três meses após o tratamento das pacientes com anastrozol (N = 38)

Medidas	Estrona basal	Estrona pós tratamento	Estradiol basal	Estradiol pós tratamento
Média ± desvio padrão	26,63 ± 15,82*	13,63 ± 4,51*	10,08 ± 7,70#	6,05 ± 2,81#
Mediana	22	12	7	5
Mínimo e máximo	10 - 79	10 - 25	5 - 41	5 - 16
1º e 3º quartis	15 - 28	10 - 15	5 - 13	5 - 5

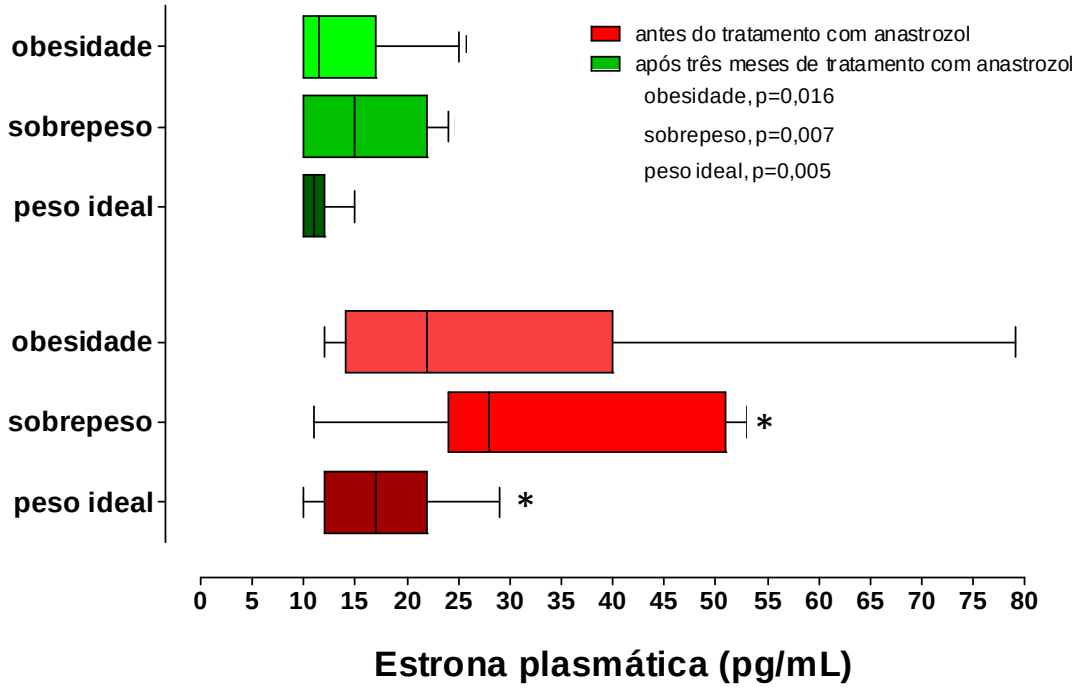
*,#Diferença estatisticamente significante (t de student, p = 0,0001) entre as medidas basais e após o tratamento com anastrozol para estrona e estradiol, respectivamente.

O gráfico 3 mostra os níveis plasmáticos basais de E1 (em vermelho) e três meses após o início do tratamento com anastrozol (em verde) em função do IMC. Os níveis basais de E1 foram significativamente menores no grupo de pacientes com peso ideal em relação ao grupo de pacientes com sobrepeso (Kruskal-Wallis, p < 0,05).

Houve redução significativa (teste de Wilcoxon) entre as dosagens basais e após os três meses do tratamento com anastrozol em todos os grupos: peso ideal (p = 0,005), sobrepeso (p = 0,007) e obesidade (p = 0,016), sendo esta redução de 36,87% para indivíduos com peso normal, 53,92% para indivíduos com sobrepeso e 50,39% para indivíduos obesos (Qui-quadrado, p = 0,1789).

Houve correlação fraca (coeficiente de Pearson < 0,4) e não significativa (p ≥ 0,05) entre os valores de IMC e de E1 antes e após os três meses do tratamento com anastrozol. A correlação entre ambas as dosagens de E1 foi moderada (coeficiente de Pearson = 0,4163) e significativa (p = 0,0092).

Gráfico 3 - Valores de mediana, 1º e 3º quartis, máximo e mínimo de estrona plasmática (pg/mL) antes (em vermelho) e após três meses (em verde) do tratamento com anastrozol em função do índice de massa corpórea



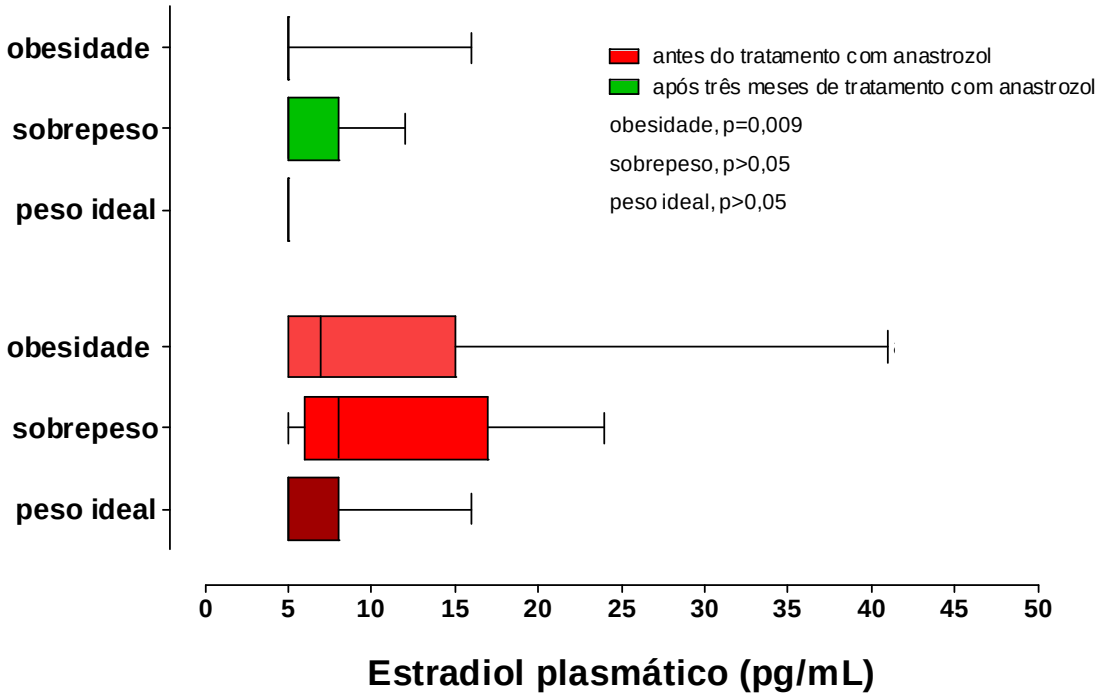
Diferença estatisticamente significante nas comparações intragrupos (Wilcoxon, $p < 0,05$). *Diferença estatisticamente significante na comparação intergrupos (Kruskal-Wallis, $p < 0,05$) apenas nos grupos de peso ideal e sobrepeso.

O gráfico 4 mostra as dosagens plasmáticas de E2 antes do início do tratamento com anastrozol (em vermelho) e três meses após o início do tratamento (em verde) em função do IMC. Não houve diferença estatisticamente significante (Kruskal-Wallis, $p \geq 0,05$) entre os grupos em relação aos níveis de E2.

Houve redução significativa (Wilcoxon, $p = 0,0099$) entre as dosagens basais e após três meses do tratamento com anastrozol apenas para o grupo de pacientes obesas, sendo esta redução de 43,48%. A redução dos níveis de E2 plasmático foi de 27,63% para indivíduos com peso normal e 42,00% para indivíduos com sobrepeso (Qui-quadrado, $p = 0,1309$).

Houve correlação fraca (coeficiente de Pearson $< 0,4$) e não significativa ($p \geq 0,05$) entre os valores de IMC e de E2 antes do início e três meses após o tratamento com anastrozol. A correlação entre ambas as medidas de E2 foi moderada (coeficiente de Pearson = 0,4842) e significativa ($p = 0,0021$).

Gráfico 4- Valores de mediana, 1º e 3º quartis, máximo e mínimo de estradiol plasmático (pg/mL) antes (em vermelho) e após três meses (em verde) do tratamento com anastrozol em função do índice de massa corpórea

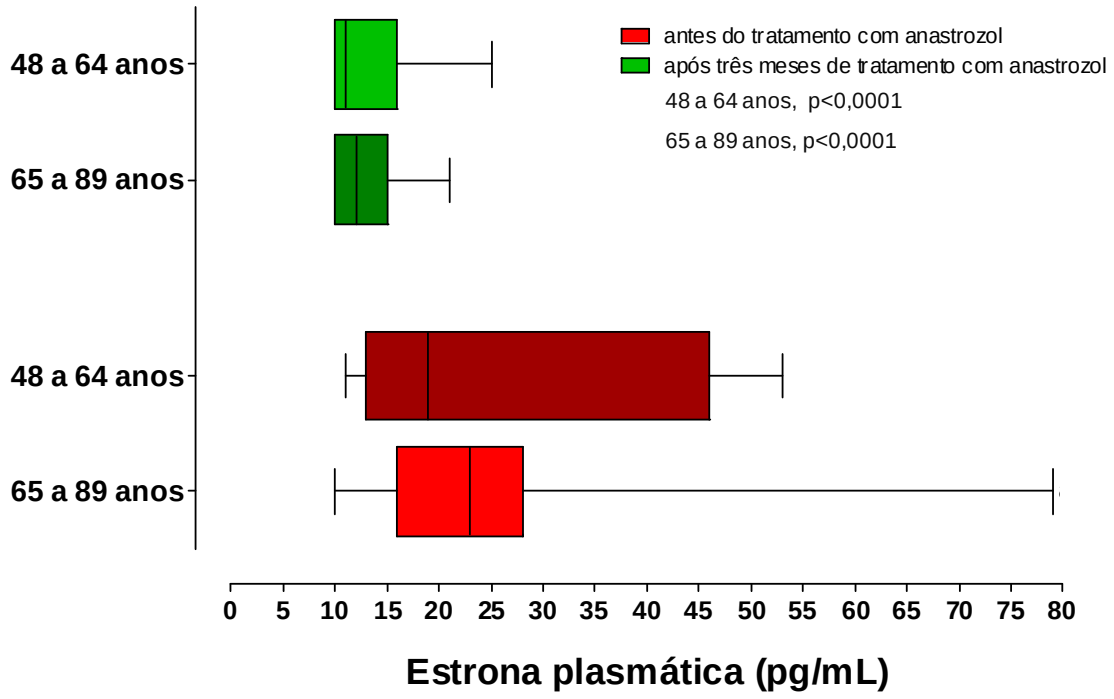


Diferença estatisticamente significante nas comparações intragrupos (Wilcoxon, p = 0,009) apenas no grupo obesidade. Não houve diferença estatisticamente significante na comparação intergrupos (Kruskal-Wallis, p ≥ 0,05).

O gráfico 5 mostra os níveis plasmáticos basais de estrona (em vermelho) e três meses após o início do tratamento com anastrozol (em verde) em função da faixa etária. Não houve diferença estatisticamente significante (Mann-Whitney, p ≥ 0,05) entre os grupos em relação aos níveis de E1. Entretanto, houve redução significativa (Wilcoxon, p < 0,001) entre as dosagens basais e após três meses do tratamento com anastrozol.

Observou-se uma correlação fraca (coeficiente de Pearson < 0,4) e não significativa (p ≥ 0,05) para a idade em relação aos níveis de E1 antes e três meses após o tratamento com anastrozol, ou seja, o aumento da idade não esteve relacionado com a diminuição dos níveis de E1.

Gráfico 5 - Valores de mediana, 1º e 3º quartis, máximo e mínimo de estrona plasmática (pg/ml) antes (em vermelho) e após três meses (em verde) do tratamento com anastrozol em função da idade.

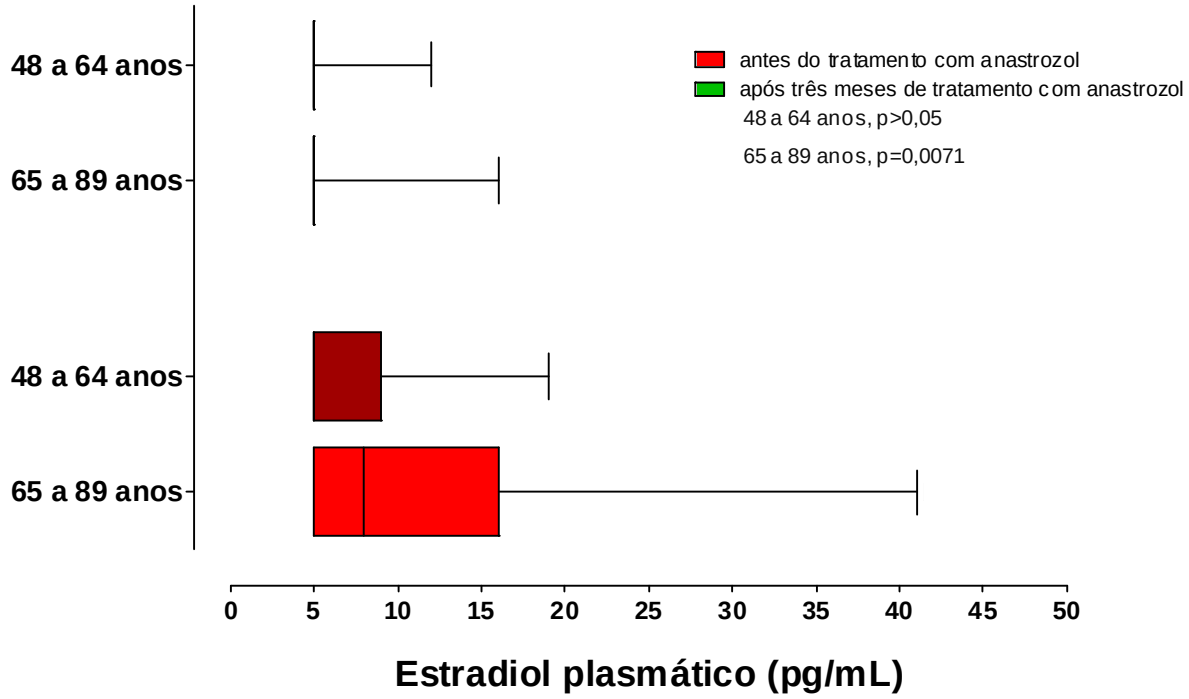


Diferença estatisticamente significante nas comparações intragrupos (Wilcoxon, $p < 0,001$) nos grupos 48 a 64 e 65 a 89 anos. Não houve diferença estatisticamente significante na comparação intergrupos (Mann-Whitney, $p \geq 0,05$).

O gráfico 6 mostra os níveis plasmáticos basais de E2 (em vermelho) e três meses após o início do tratamento com anastrozol (em verde) em função da idade. Não houve diferença estatisticamente significante (Mann-Whitney, $p \geq 0,05$) entre os grupos em relação aos níveis de E2. Foi observada redução significativa (teste de Wilcoxon, $p = 0,007$) entre as dosagens basais e após três meses do tratamento com anastrozol apenas para o grupo de pacientes com idade superior a 65 anos.

Observou-se uma correlação fraca (coeficiente de Pearson < 0,4) e não significativa ($p \geq 0,05$) para a idade em relação aos valores de E2 antes e três meses após o tratamento com anastrozol, ou seja, o aumento da idade não esteve relacionado com a diminuição dos níveis de E2.

Gráfico 6 - Valores de mediana, 1º e 3º quartis, máximo e mínimo de estradiol plasmático (pg/mL) antes (em vermelho) e após três meses (em verde) do tratamento com anastrozol em função da idade.

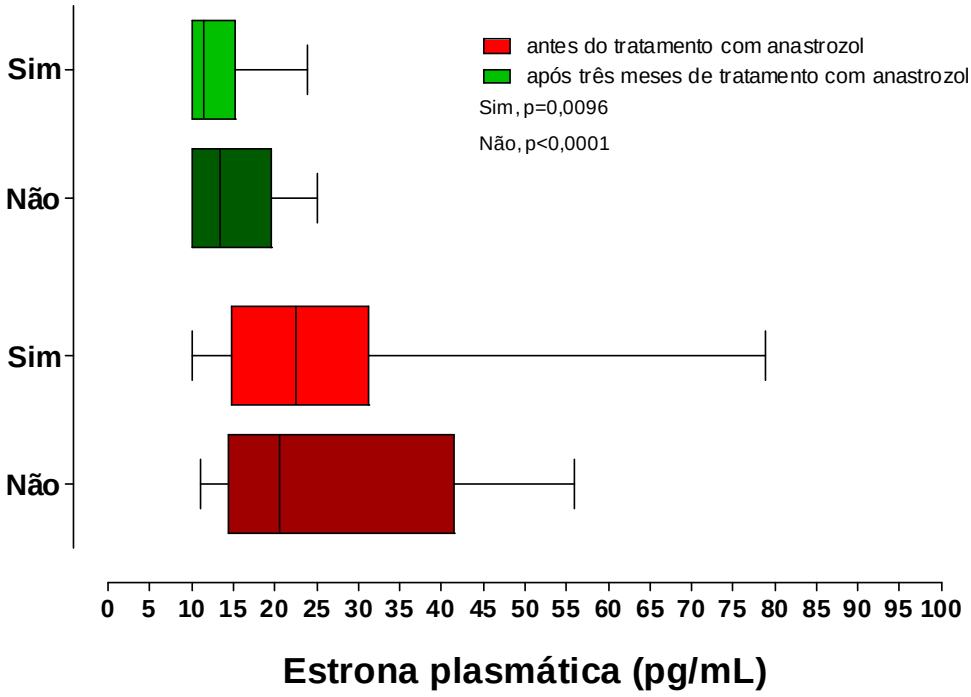


Diferença estatisticamente significante nas comparações intragrupos (Wilcoxon, $p < 0,05$) no grupo 65 a 89 anos. Não houve diferença estatisticamente significante na comparação intergrupos (Mann-Whitney, $p \geq 0,05$).

O gráfico 7 mostra as dosagens plasmáticas basais de estrona (em vermelho) e três meses após o início do tratamento com anastrozol (em verde) de acordo com a realização ou não da quimioterapia.

Não houve diferença estatisticamente significante entre os níveis de E1 das pacientes que fizeram ou não tratamento com quimioterapia (Mann-Whitney, $p \geq 0,05$). Foi possível observar diminuição significativa (Wilcoxon) entre as duas medidas de E1 naquelas que fizeram quimioterapia ($p < 0,0001$) e nas que não fizeram tratamento quimioterápico ($p = 0,0096$).

Gráfico 7 - Valores de mediana, 1º e 3º quartis, máximo e mínimo de estrona plasmática (pg/mL) antes (em vermelho) e após três meses (em verde) do tratamento com anastrozol em função da realização ou não de quimioterapia.

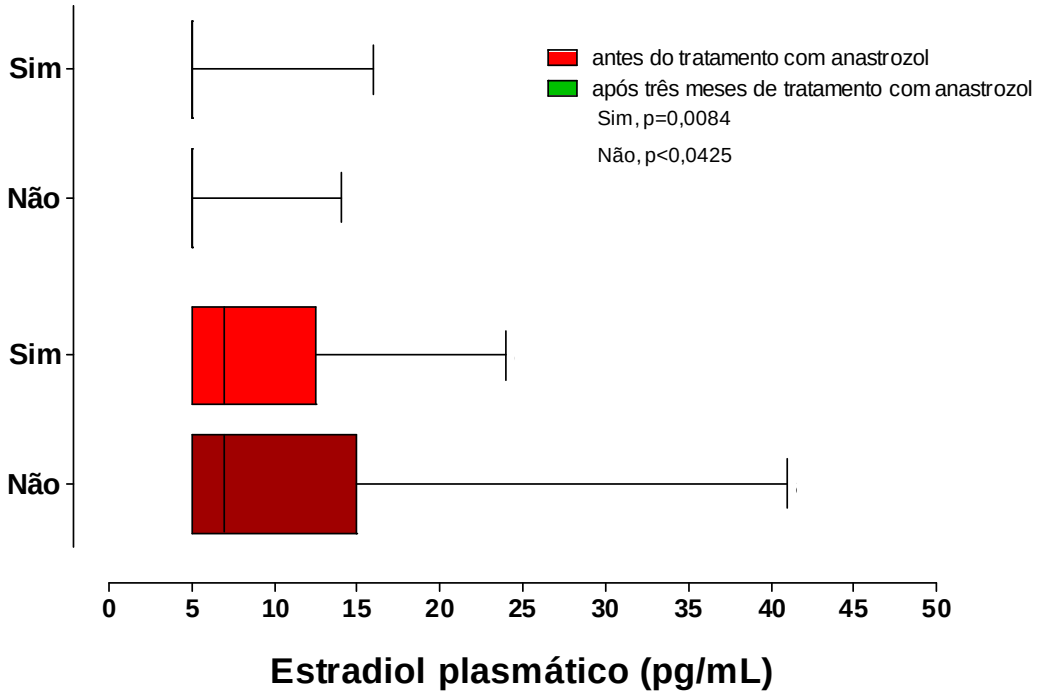


Diferença estatisticamente significante nas comparações intragrupos (Wilcoxon, $p < 0,05$). Não houve diferença estatisticamente significante na comparação intergrupos (Mann-Whitney, $p \geq 0,05$).

O gráfico 8 mostra a relação entre as dosagens plasmáticas basais de E2 (em vermelho) e três meses após o início do tratamento com anastrozol (em verde) de acordo com a realização ou não de quimioterapia.

Não houve diferença estatisticamente significante entre os níveis de E2 das pacientes que fizeram ou não tratamento com quimioterapia (Mann-Whitney, $p \geq 0,05$). Foi possível observar diminuição significativa (Wilcoxon) entre as duas medidas de E2 naquelas que fizeram ($p = 0,0084$) e que não fizeram tratamento quimioterápico ($p = 0,0425$).

Gráfico 8 - Valores de mediana, 1º e 3º quartis, máximo e mínimo de estradiol plasmático (pg/mL) antes (em vermelho) e após três meses (em verde) do tratamento com anastrozol em função da realização ou não de quimioterapia.

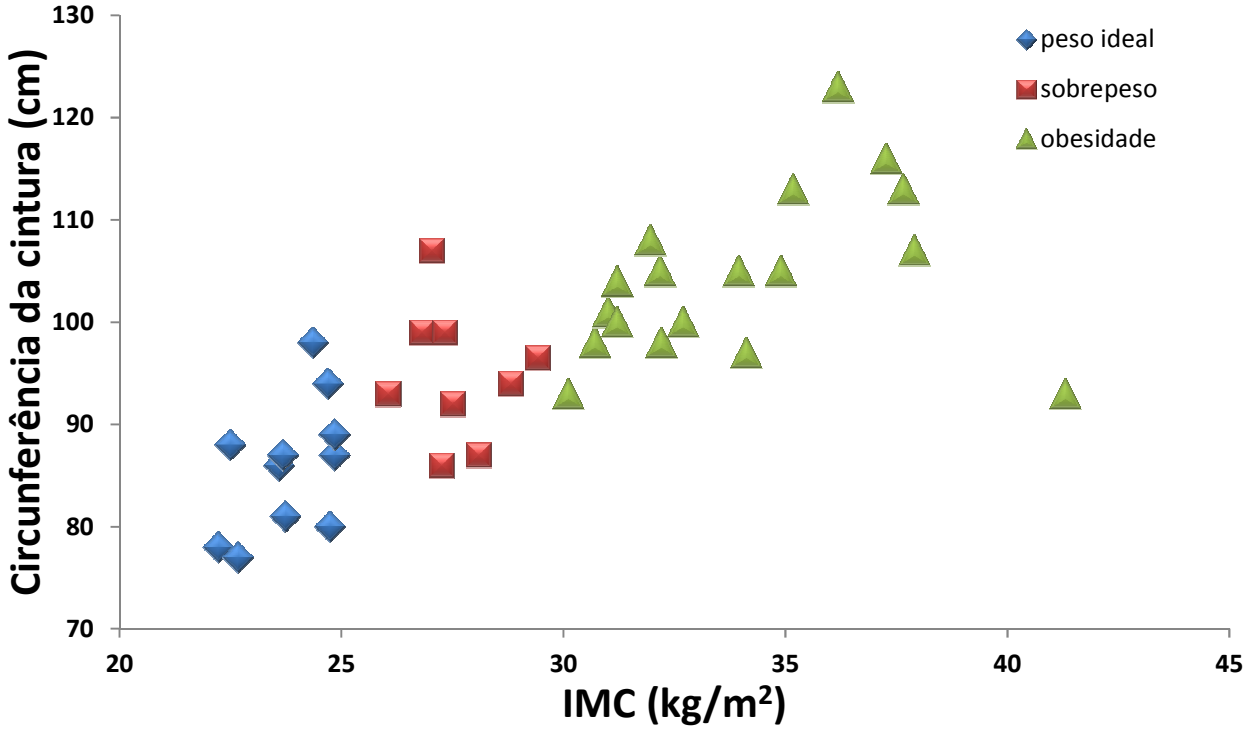


Diferença estatisticamente significante nas comparações intragrupos (Wilcoxon, $p < 0,05$). Não houve diferença estatisticamente significante na comparação intergrupos (Mann-Whitney, $p \geq 0,05$).

O gráfico 9 mostra a correlação entre CC e os valores de IMC. Foi estabelecida correlação forte (coeficiente de Pearson = 0,7540) e significativa ($p < 0,0001$) entre os valores de IMC e CC, ou seja, à medida que aumentam os valores de IMC aumentam também as medidas da CC.

Observou-se uma correlação fraca (coeficiente de Pearson < 0,4) e não significativa ($p \geq 0,05$) para as medidas de CC em relação aos níveis de E1 e E2 antes e três meses após o tratamento com anastrozol, ou seja, o aumento das medidas de CC não esteve relacionado com o aumento dos níveis de E1 e E2.

Gráfico 9 - Relação entre os valores de índice de massa corpórea (IMC) (kg/m2) e circunferência da cintura (cm)



6 DISCUSSÃO

A associação entre câncer de mama e o aumento do IMC é bem definida, principalmente em mulheres na fase pós-menopausa (FOLKERD et al., 2012; McTIERNAN et al., 2003; SIEGEL; NAISHADHAM; JEMAL, 2012). Mulheres obesas têm quase 2,5 vezes mais chances de desenvolver câncer de mama do que as mulheres com IMC normal (SEXTON et al., 2011).

No presente estudo houve um predomínio de mulheres obesas, sendo aproximadamente 50% das 38 pacientes avaliadas. Se forem acrescidas das pacientes com sobrepeso, esse número é ainda mais significativo, atingindo 71% do total.

A média de idade das pacientes envolvidas na pesquisa foi de aproximadamente 65 anos, e está de acordo com a faixa etária das mulheres com câncer de mama avaliadas em publicações com grandes casuísticas, como o estudo de Baum et al. (2002), com 9366 pacientes e média de idade de 64,3 anos.

A menopausa é a data em que cessa permanentemente o fluxo menstrual da mulher, caracterizada após um período de um ano de amenorréia. Pós-menopausa é o período que se segue à menopausa e se prolonga até o final da vida. A média de idade de menopausa das mulheres brasileiras é 48,6 anos (HALBE et al., 2005) e no presente estudo foi de 49,2 anos, muito próxima à média nacional.

O status pós-menopausa das pacientes estudadas foi caracterizado por amenorréia há pelo menos um ano antes do início do tratamento oncológico, portanto sem interferência do mesmo sobre a data da menopausa. Vale também ressaltar que nenhuma das pacientes envolvidas recebeu tratamento hormonal do climatério (THC), muitas vezes responsável por modificar a idade da menopausa. Além disso, de acordo com Sexton et al. (2011), a obesidade é um fator de risco para câncer de mama, porém esse dado não é conclusivo para aquelas mulheres obesas que receberam THC por algum período.

Em mulheres no período pós-menopausa, aproximadamente 78% das neoplasias de mama são hormônio dependentes, caracterizadas pela expressão de receptores de estrógeno (RE) e progesterona (RP) (DIORIO et al., 2012). Todas as pacientes envolvidas no estudo apresentavam exame de imunohistoquímica com resultado positivo para a expressão dos RE e RP, critério fundamental para a indicação da hormonioterapia, considerada um tratamento seguro e eficaz para o câncer de mama (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2013).

A decisão pelo uso do anastrozol como hormonioterapia para as pacientes envolvidas na pesquisa foi baseada nas características da população, composta por mulheres com câncer de mama na fase pós-menopausa. Nesta fase, os inibidores da aromatase (IA) estão associados a uma sobrevida livre de doença superior à terapia com tamoxifeno (BAUM et al., 2002; EISEN et al., 2008).

O tempo necessário para que o anastrozol promova a supressão dos estrogênios é de dois a quatro dias (BUZDAR, 2003; SANFORD; PLOSKER, 2008) e, após aproximadamente sete dias de administração, o anastrozol atinge 90 a 95 % de suas concentrações plasmáticas (ARIMIDEX..., 2008). Apesar da possibilidade teórica de se reavaliar os dados das pacientes após sete dias, optou-se pela realização da segunda dosagem de E1 e E2 com intervalo de três meses após o início do tratamento.

Esse intervalo de tempo seguiu a referência de estudos como o de Dixon et al. (2000) que descreveu o uso do anastrozol como tratamento primário para mulheres menopausadas com câncer de mama e avaliou a medida do tumor após três meses de hormonioterapia. Já o estudo multicêntrico The Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined With Tamoxifen (IMPACT), fez análise comparativa da eficácia do tratamento hormonal para câncer de mama com anastrozol e tamoxifeno sobre o tamanho do tumor, com controle após três meses de tratamento (SMITH et al., 2005).

Folkerd et al. (2012), que comparou a supressão dos níveis de estrogênios com a hormonioterapia para câncer de mama de acordo com o IMC, com os IA letrozol e anastrozol, também considerou o período de três meses para a realização das dosagens hormonais de controle para as suas análises estatísticas.

Essa decisão metodológica do intervalo de tempo de controle após três meses de tratamento, também permitiu a observação de outros dados relevantes, como: efeitos adversos possivelmente atribuídos ao anastrozol, aderência ao tratamento hormonal para câncer de mama e ocorrência de eventos oncológicos aos quais as pacientes portadoras de neoplasia estão expostas, como as intercorrências do tratamento e a possibilidade de recidiva loco regional e à distância da doença.

Apesar dos benefícios do tratamento hormonal com os IA, estudos recentes sugerem uma diminuição da eficácia (aumento na taxa de recidiva da doença e de morte após recidiva) do tratamento com anastrozol em pacientes obesas com câncer de mama, na fase pós-menopausa, quando comparadas com mulheres com peso normal em tratamento com anastrozol e com pacientes obesas tratadas com tamoxifeno (FOLKERD et al., 2012; GOODWIN; PRITCHARD, 2010; SESTAK et al., 2010).

O estudo de Folkerd et al. (2012) de pacientes com câncer de mama receptor hormonal positivo no período pós-menopausa foi o único encontrado na literatura com metodologia similar ao presente estudo. Seus resultados confirmaram a relação positiva entre os níveis dos estrogênios e o IMC durante o tratamento com anastrozol, ou seja, quanto maior o IMC, mais altas as dosagens dos esteroides. Esse dado pode ser a explicação para o menor benefício do tratamento com anastrozol observado em mulheres obesas, uma vez que as pacientes com IMC > 30 mg/k² mantiveram níveis mais altos de E1 e E2, e o risco de câncer de mama está associado, entre outros fatores, aos níves de estrogênios circulantes (HANKINSON, 2005-2006; KAAKS et al., 2005).

Por outro lado, a pesquisa de Diorio et al. (2012) fez uma análise comparativa dos níveis de E2 entre pacientes magras e obesas em tratamento com IA (letrozol, exemestano ou anastrozol) com pacientes magras e obesas virgens de tratamento, e seus resultados sugerem que, apesar das mulheres obesas na pós-menopausa apresentarem níveis de E2 mais elevados do que as mulheres com peso normal, a hormonioterapia para câncer de mama com IA parece ter eficácia equivalente para diminuir os níveis desse esteróide, independente do IMC.

Desta forma, o referido impacto da obesidade no risco da recorrência do câncer de mama (PROTANI; COORY; MARTIN, 2010), pode não ser decorrente de inibição incompleta da conversão periférica de androgênios em estrogênios, pela aromatase, nas pacientes tratadas com anastrozol. Até o momento, a literatura é escassa em estudos que fizeram a análise dos esteróides sexuais femininos de acordo com o IMC, como realizado no presente estudo.

No presente estudo, houve redução estatisticamente significante dos níveis de E1 e E2 após os três meses de tratamento com anastrozol nos três grupos de pacientes avaliados (peso ideal, sobrepeso e obesas). No entanto, não se observou diferença estatística entre os grupos de IMC para as medidas de E1 antes e após os três meses de tratamento. Resultados semelhantes ocorreram com os níveis plasmáticos de E2 e estão de acordo com o supracitado estudo de Diorio et al. (2012). Assim, o aumento IMC não interferiu na redução da dosagem plasmática de E1 e E2.

A redução dos níveis dos esteroides com o tratamento foi em média de 48,81% para E1 e 39,95% para E2. Em comparação com a literatura, esse número foi percentualmente menor. Em mulheres menopausadas, o anastrozol pode reduzir os níveis dos esteroides em aproximadamente 80% em relação aos limites basais (SANFORD; PLOSKER, 2008). Apesar disso, os resultados do nosso estudo indicam a eficácia do tratamento com o anastrozol à

medida que a maior parte das pacientes teve redução dos níveis de E1 e E2 até os limites inferiores de detecção pela metodologia empregada.

Há questões importantes que podem contribuir para explicar esses resultados como a necessidade de subdivisão das pacientes em grupos para as análises estatísticas e a dificuldade de seleção da amostra. Em adição, o limite inferior de quantificação não pode ser menor que os valores encontrados nas dosagens de E1 (10 pg/ml) e E2 (5 pg/ml), conferidas pelo método de radioimunoensaio e eletroquimioluminescência do laboratório de referência. A possibilidade de mensuração dos níveis dos esteróides abaixo desse limite poderia resultar em um ganho no percentual de redução de E1 e E2 com o tratamento.

O IMC é o parâmetro antropométrico mais usado nos estudos científicos para a caracterização de sobrepeso e obesidade de um indivíduo (PRENTICE; JEBB, 2001; REEVES et al., 2007; SESTAK et al., 2010). Apesar de ser um índice baseado em altura e peso, não permitindo dessa forma a avaliação específica de massa magra e massa gorda, em um grupo de mulheres na fase pós-menopausa é improvável que existam muitas pessoas com grande aumento da musculatura, fato esse que permite relacionar o aumento do IMC ao aumento da massa gorda (KEY et al., 2003).

A realização da pesquisa com a subdivisão em três categorias de IMC (peso ideal, sobrepeso e obesas), proporcionou a inclusão de um número maior de pacientes em cada grupo. Esse modelo de subdivisão também é usado em outros estudos disponíveis na literatura (CINTRA et al., 2010; REEVES et al., 2007).

O percentual de gordura corporal também é um índice antropométrico preditor de risco, no entanto, essa avaliação em estudos de grande escala está sujeita a muitas variações técnicas e interobservadores, não sendo facilmente obtida como a altura e o peso, o que explica porque a maior parte das publicações utiliza o cálculo do IMC como parâmetro para relacionar obesidade e câncer (CARMICHAEL; BATES, 2004; CLEARY; GROSSMANN, 2009).

O segundo dado antropométrico usado para relacionar com as dosagens dos esteroides das pacientes foi a CC. Essa opção foi derivada do conceito de que mulheres com maior gordura abdominal têm um risco maior de desenvolver câncer de mama, e a medida da CC é um índice confiável para a análise da adiposidade central (VELIE; NECHUTA; OSUCH, 2005-2006).

Nossos resultados mostraram que 81,8% das pacientes tinham medidas de CC $\geq$ 88 cm, considerada um valor de alto risco para doenças metabólicas e cardiovascular. Essa medida de corte foi utilizada para dividir os dois grupos e relacionar com os esteróides

sexuais femininos. No entanto, devido à pequena quantidade de mulheres com CC < 88 cm, não foi possível comparar os grupos, mas pode-se observar que não houve correlação entre o aumento desta medida e as dosagens de E1 e E2.

Outro objetivo do presente estudo foi avaliar a aderência do grupo ao tratamento prescrito. Segundo Murphy et al. (2012), para ser considerado aderente ao tratamento, o paciente deve ter evidência do uso da medicação acima de 80% por um determinado período de tempo, sendo que os dados de aderência à hormonioterapia com IA variam de 50 a 91%.

A pesquisa sobre aderência à hormonioterapia para câncer de mama conduzida por Danilak e Chambers (2013) relata uma taxa de 78% de aderência ao tratamento, que foi confirmada retrospectivamente pelos registros de retirada dos medicamentos prescritos nas farmácias cadastradas. Essa metodologia também foi utilizada no presente estudo, acrescida da confirmação individual do uso do medicamento com as pacientes, e com a conferência dos blisters vazios de anastrozol.

Em nosso estudo a taxa de adesão ao tratamento foi de 100%, que pode ser justificada pelo curto período de observação (três meses), uma vez que os estudos supracitados fizeram essa avaliação pelo período de dois anos.

Em relação aos efeitos adversos provavelmente atribuídos ao uso do anastrozol, nossos resultados são concordantes com as referências estudadas (BAUM, 2002; SANFORD; PLOSKER, 2008), sendo que a maior parte das pacientes do grupo não relatou efeito adverso (66,7%). As queixas mais frequentes foram: dor muscular, dor articular e fogachos, sintomas esses que estão em conformidade com os descritos pelo FDA.

Apesar de mostrar a redução das dosagens dos esteroides E1 e E2 com o tratamento efetuado, o presente estudo não confirmou a hipótese inicial de haver uma menor eficácia da hormonioterapia com anastrozol (dose de 1 mg/dia) na redução dos níveis dos estrogênios em mulheres com sobrepeso e obesas com câncer de mama. Conforme mencionado anteriormente, a literatura dispõe de poucos estudos que se propuseram a estabelecer essa relação e os resultados ainda são conflitantes.

Desta forma, a extensão do tempo do estudo, ou a realização de outras pesquisas, serão necessárias para responder a esse questionamento e definir se há diminuição da eficácia dos IA na redução dos níveis dos esteroides sexuais femininos nas pacientes com alto IMC.

Também se faz necessário examinar caminhos independentes da ação dos IA que possam justificar a influência da obesidade no risco de recidiva do câncer de mama, especificamente em pacientes no período pós-menopausa e em tratamento com anastrozol.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo alcançou seu objetivo principal de relacionar os níveis plasmáticos de E1 e E2 com o IMC de pacientes portadoras de câncer de mama em hormonioterapia com anastrozol. O uso do anastrozol na dose de 1 mg/dia promoveu redução estatisticamente significante dos níveis plasmáticos de E1 e E2 após os três meses de tratamento. Porém, não foi possível demonstrar diferença significativa na redução das dosagens dos esteróides entre os grupos de IMC (peso ideal, sobrepeso e obesas), contrariando a hipótese inicial de que poderia haver uma menor taxa de redução dos níveis de E1 e E2 entre as pacientes obesas.

O grupo de pacientes incluídas no estudo foi composto na sua maioria de mulheres idosas, o que é esperado, já que a idade é um fator de risco para o câncer de mama, e a maior incidência da neoplasia acontece nessa faixa etária. A maioria das pacientes se encontrava no período pós-menopausa há mais de 10 anos, mas a idade avançada ou o tempo de menopausa não exerceram influência nos resultados das dosagens plasmáticas de E1 e E2.

O IMC mais frequente foi acima de 30 kg/m², conferindo à amostra um predomínio de pacientes obesas, resultado em conformidade com a literatura apresentada que descreve a estreita relação entre obesidade e câncer de mama. No entanto, em desacordo com a maioria das publicações consultadas, os níveis plasmáticos basais de E1 e E2 não foram estatisticamente superiores no grupo de pacientes obesas. Essa diferença pode ser observada apenas na comparação das pacientes com sobrepeso, que tiveram dosagens basais de E1 mais elevadas do que nas pacientes com peso ideal.

As medidas da CC das pacientes foram predominantemente acima de 88 cm. Esse resultado está de acordo com o conceito de que a adiposidade central também pode ser considerada um fator de risco para câncer de mama. Não houve relação do aumento da CC com os níveis de E1 e E2 basais e após o tratamento. Da mesma forma, o tratamento oncológico com quimioterapia não foi responsável por determinar diferença estatística nos resultados das dosagens dos esteróides.

A verificação da adesão das pacientes ao tratamento proposto foi importante na observação dos resultados. Todas as mulheres envolvidas foram consideradas aderentes à hormonioterapia com anastrozol, sendo esse número superior à maioria das publicações consultadas para essa finalidade.

Por fim, devido ao pequeno número de publicações sobre o tema, faz-se necessário a continuidade deste estudo a fim de aumentar a amostra de indivíduos e aprimorar o conhecimento sobre a relação entre o IMC e os níveis de E1 e E2 neste grupo de pacientes.

REFERÊNCIAS

AGUILLAR, V. L. N. Rastreamento mamográfico e ultra-sonográfico para detecção precoce do câncer de mama. In: AGUILLAR, V.; BAUAB, S.; MARANHÃO, N. **Mama:** diagnóstico por imagem. Rio de Janeiro: Revinter, 2009. p. 115-126.

ARIMIDEX: comprimidos. Responsável técnico Daniela M. Castanho. Cotia: AstraZeneca do Brasil, 2008. Bula de remédio.

BAUM, M. et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. **Lancet**, London, v. 359, n. 9324, p. 2131-2139, Jun. 2002.

BLAIR, I. A. Analysis of estrogens in serum and plasma from postmenopausal women: past present, and future. **Steroids**, San Francisco, v. 75, n. 4-5, p. 297-306, Apr. 2010.

BOCCARDO, F. et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: long term results of the Italian Tamoxifen Anastrozole trial. **Eur. J. Cancer**, Oxford, v. 49, n. 7, p. 1546-1554, May 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde:** Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN. Brasília, DF, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Controle do câncer de mama:** documento de consenso. Rio de Janeiro: INCA, 2004. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/consensointegra.pdf>. Acesso em: 22 abr. 2013.

BURSTEIN, H. J. et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. **J. Clin. Oncol.**, New York, v. 28, n. 23, p. 3784-3796, Aug. 2010.

BUZDAR, A. U. Pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors. **Clin. Cancer Res.**, Philadelphia, v. 9, n. 1 pt. 2, p. 48S-472S, Jan. 2003.

CARMICHAEL, A. R.; BATES, T. Obesity and breast cancer: a review of the literature. **Breast**, Edinburgh, v. 13, n. 2, p. 85-92, Apr. 2004.

CHEN, S. A. et al. Human aromatase: cDNA cloning, Southern blot analysis, and assignment of the gene to chromosome 15. **DNA**, New York, v. 7, n. 1, p. 27-38, Jan.-Feb. 1988.

CHUMSRI, S. et al. Aromatase, aromatase inhibitors, and breast cancer. **J. Steroid Biochem. Mol. Biol.**, Oxford, v. 125, n. 1-2, p. 13-22, May 2011.

CINTRA, K. A. et al. Correlação entre as medidas antropométricas e o comprometimento linfonodal de pacientes pós-menopausadas com câncer de mama. **Rev. Bras. Mastol.**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 3, p. 122-125, jul./set. 2010.

CLARKE, M. et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. **Lancet**, London, v. 366, n. 9503, p. 2087-2106, Dec. 2005.

CLEARY, M. P.; GROSSMANN, M. E. Minireview: obesity and breast cancer: the estrogen connection. **Endocrinology**, Springfield, v. 150, n. 6, p. 2537-2542, Jun. 2009.

COLDITZ, G. A. et al. Risk factors for breast cancer according to estrogen and progesterone receptor status. **J. Natl. Cancer Inst.**, Bethesda, v. 96, n. 3, p. 218-228, Feb. 2004.

COLEMAN, M. P. et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). **Lancet Oncol.**, London, v. 9 n. 8, p. 730-756, Aug. 2008.

DANILAK, M.; CHAMBERS, C. R. Adherence to adjuvant endocrine therapy in women with breast cancer. **J. Oncol. Pharm. Pract.**, Norwalk, v. 19, n. 2, p. 105-110, Jun. 2013.

De ONIS, M.; HABICHT, J. P. Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 64, n. 4, p. 650-658, Oct. 1996.

DeSANTIS, C. et al. Breast cancer statistics, 2011. **CA Cancer J. Clin.**, New York, v. 61, n. 6, p. 409-418, Nov. 2011.

DIORIO, C. et al. Aromatase inhibitors in obese breast cancer patients are not associated with increased plasma estradiol levels. **Breast Cancer Res. Treat.**, The Hague, v. 136, n. 2, p. 573-579, Nov. 2012.

DIXON, J. M. et al. The effects of neoadjuvant anastrozole (Arimidex) on tumor volume in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, double-blind, single-center study. **Clin. Cancer Res.**, Denville, v. 6, n. 6, p. 2229-2235, Jun. 2000.

DIXON, J. M. et al. Letrozole suppresses plasma estradiol and estrone sulphate more completely than anastrozole in postmenopausal women with breast cancer. **J. Clin. Oncol.**, New York, v. 26, n. 10, p. 1671-1676, Apr. 2008.

DOWSETT, M. et al. Effects of the aromatase inhibitor anastrozole on serum oestrogens in Japanese and Caucasian women. **Cancer Chemother. Pharmacol.**, Berlin, v. 46, n. 1, p. 35-39, 2000.

EISEN, A. et al. Aromatase inhibitors in adjuvant therapy for hormone receptor positive breast cancer: a systematic review. **Cancer Treat. Rev.**, London, v. 34, n. 2, p. 157-174, Apr. 2008.

ENDOGENOUS HORMONES AND BREAST CANCER COLLABORATIVE GROUP. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. **Br. J. Cancer**, London, v. 105, n. 5, p. 709-722, Aug. 2011.

FABIAN, C. J. The what, why and how of aromatase inhibitors: hormonal agents for treatment and prevention of breast cancer. **Int. J. Clin. Pract.**, Esther, v. 61, n. 12, p. 2051-2063, Dec. 2007.

FLEGAL, K. M. et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**, Chicago, v. 309, n. 1, p. 71-82, Jan. 2013.

FOLKERD, E. J. et al. Suppression of plasma estrogen levels by letrozole and anastrozole is related to body mass index in patients with breast cancer. **J. Clin. Oncol.**, New York, v 30, n. 24, p. 2977-2980, Aug. 2012.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Nolvadex**. Spring Field: FDA, 2002. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2002/17970s37s44s49lbl.pdf>. Acesso em: 03 jun. 2013.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Arimidex**. Spring Field: FDA, 2013. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>. Acesso em: 03 jun. 2013.

FRIEDENREICH, C. M. Review of anthropometric factors and breast cancer risk. **Eur. J. Cancer Prev.**, Oxford, v. 10, n. 1, p. 15-32, Feb. 2001.

GEISLER, J. et al. Influence of anastrozole (Arimidex), a selective, non-steroidal aromatase inhibitor, on in vivo aromatisation and plasma oestrogen levels in postmenopausal women with breast cancer. **Br. J. Cancer**, London, v. 74, n. 8, p. 1286-1291, Oct. 1996.

GOODWIN, P. J.; PRITCHARD, K. I. Obesity and hormone therapy in breast cancer: an unfinished puzzle. **J. Clin. Oncol.**, New York, v. 28, n. 21, p. 3405-3407, Jul. 2010.

HALBE, W. H. et al. Epidemiologia do climatério. In: PINOTTI, J. A.; FONSECA, A. M.; BAGNOLI, V. R. **Tratado de Ginecologia:** condutas e rotinas da disciplina de ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP. Rio de Janeiro: Revinter, 2005. p. 247-249.

HAN, T. S. et al. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. **BMJ**, London, v. 311, n. 7017, p. 1401-1405, Nov. 1995.

HANKINSON, S. E. Endogenous hormones and risk of breast cancer in postmenopausal women. **Breast Dis.**, New York, v. 24, p. 3-15, 2005-2006.

HANKINSON, S. E. et al. Plasma sex steroid hormone levels and risk of breast cancer in postmenopausal women. **J. Natl. Cancer Inst.**, Bethesda, v. 90, n. 17, p. 1292-1299, Sept. 1998.

HARVIE, M.; HOOPER, L.; HOWELL, A. H. Central obesity and breast cancer risk: a systematic review. **Obes. Rev.**, Oxford, v. 4, n. 2, p. 157-173, Aug. 2003.

HUANG, Z. et al. Waist circumference, waist: hip ratio, and risk of breast cancer in the Nurses' Health Study. **Am. J. Epidemiol.**, Baltimore, v. 150, n. 12, p. 1316-1324, Dec. 1999.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2012:** incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2011. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa20122111.pdf>. Acesso em: 22 abr. 2012.

JORDAN, V. C.; BRODIE, A. M. Development and evolution of therapies targeted to the estrogen receptor for the treatment and prevention of breast cancer. **Steroids**, San Francisco, v. 72, n. 1, p. 7-25, Jan. 2007.

KAAKS, R. et al. Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. **Endocr. Relat. Cancer**, Woodlands, v. 12, n. 4, p. 1071-1082, Dec. 2005.

KEY, T. et al. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. **J. Natl. Cancer Inst.**, Bethesda, v. 94, n. 8, p. 606-616, Apr. 2002.

KEY, T. J. et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. **J. Natl. Cancer Inst.**, Bethesda, v. 95, n. 16, p. 1218-1226, Aug. 2003.

MARTINS, K. A. et al. Comparison of methods to evaluate total body fat and its distribution. **Rev. Bras. Epidemiol.**, São Paulo, v. 14, n. 4, p. 677-687, dec. 2011.

MCDONNELL, D. P.; NORRIS, J. D. Connections and regulation of the human estrogen receptor. **Science**, New York, v. 296, n. 5573, p. 1642-1644, May 2002.

McTIERNAN, A. et al. Adiposity and sex hormones in postmenopausal breast cancer survivors. **J. Clin. Oncol.**, New York, v. 21, n. 10, p. 1961-1966, May 2003.

MILANI, M.; JHA, G.; POTTER, D. A. Anastrozole use in early stage breast cancer of post-menopausal women. **Clin. Med. Ther.**, Auckland, v. 1, p. 141-156, Mar. 2009.

MORIMOTO, L. M. et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). **Cancer Causes Control**, Oxford, v. 13, n. 8, p. 741-751, Oct. 2002.

MURPHY, C. C. et al. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. **Breast Cancer Res. Treat.**, The Hague, v. 134, n. 2, p. 459-478, Jul. 2012.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Breast cancer treatment**. Washington: U.S. Department of Health & Human Services, 2013. Disponível em: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional/page6>. Acesso em: 22 abr. 2013.

NATIONAL HEALTH AND NUTRITION EXAMINATION SURVEY (NHANES). **Anthropometry Procedures Manual**. 2007. Disponível em: <www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_07_08/manual_an.pdf>. Acesso em: 30 maio 2013.

PRENTICE, A. M.; JEBB, S. A. Beyond body mass index. **Obes. Rev.**, Oxford, v. 2, n. 3, p. 141-147, Aug. 2001.

PROTANI, M.; COORY, M.; MARTIN, J. H. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. **Breast Cancer Res. Treat.**, The Hague, v. 123, n. 3, p. 627-635, Oct. 2010.

REEVES, G. K. et al. Million Women Study Collaboration. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. **BMJ**, London, v. 335, n. 7630, p. 1134, Dec. 2007.

RICKHAM, P. P. Human experimentation. Code of Ethics of the World Medical Association. Declaration of Helsinki. **Br. Med. J.**, London, v. 2, n. 5402, p. 177, Jul. 1964.

RUBIO, I. T. et al. Sentinel lymph node biopsy for staging breast cancer. **Am. J. Surg.**, New York, v. 176, n. 6, p. 532-537, Dec. 1998.

SAAD, E. D. et al. Inibidores da aromatase no câncer de mama: da doença metastática ao tratamento adjuvante. **Rev. Bras. Cancerol.**, Rio de Janeiro, v. 48, n. 4, p. 555-567, 2002.

SANDERSON, J. T. The steroid hormone biosynthesis pathway as a target for endocrine-disrupting chemicals. **Toxicol. Sci.**, Orlando, v. 94, n. 1, p. 3-21, Nov. 2006.

SANFORD, M.; PLOSKER, G. L. Anastrozole: a review of its use in postmenopausal women with early-stage breast cancer. **Drugs**, New York, v. 68, n. 9, p. 1319-1340, 2008.

SANTEN, R. J. et al. History of aromatase: saga of an important biological mediator and therapeutic target. **Endocr Rev.**, Baltimore, v. 30, n. 4, p. 343-375, Jun. 2009.

SESTAK, I. et al. Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC trial. **J. Clin. Oncol.**, New York, v. 28, n. 21, p. 3411-3415, Jul. 2010.

SEXTON, K. R. et al. A review of body size and breast cancer risk in Hispanic and African American women. **Cancer**, New York, v. 117, n. 23, p. 5271-5281, Dec. 2011.

SIEGEL, R.; NAISHADHAM, D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2012. **CA Cancer J. Clin.**, New York, v. 62, n. 1, p. 10-29, 2012.

SMITH, I. E. et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. **J. Clin. Oncol.**, New York, v. 23, n. 22, p. 5108-5116, Aug. 2005.

SMITH, T. J.; KHATCHERESSIAN, J. Review: chemotherapy and hormonal therapy reduce recurrence and mortality at 15 years in early breast cancer. **ACP J. Club**, Philadelphia, v. 143, n. 3, p. 58, Nov.-Dec. 2005.

SPEROFF, L.; GLASS, H. R.; KASE, N. **Endocrinologia ginecológica clínica e infertilidade**. 5. ed. São Paulo: Manole, 1995. p. 31-43. Biossíntese hormonal, metabolismo e mecanismo de ação.

SUZUKI, R. et al. Body weight and incidence of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status - A meta-analysis. **Int. J. Cancer**, New York, v. 124, n. 3, p. 698-712, Feb. 2009.

UNIFESP VIRTUAL. Departamento de Informática em Saúde. **Nutrição na obesidade:** Antropometria. 2006. Disponível em: <http://www.virtual.unifesp.br/cursos/nutricli/download/antropometria.pdf>. Acesso em: 30 maio 2013.

VELIE, E. M.; NECHUTA, S.; OSUCH, J. R. Lifetime reproductive and anthropometric risk factors for breast cancer in postmenopausal women. **Breast Dis.**, New York, v. 24, p. 17-35, 2005-2006.

VOGEL, V. G. Epidemiology, genetics, and risk evaluation of postmenopausal women at risk of breast cancer. **Menopause**, New York, v. 15, 4 suppl., p. 782-789, 2008.

VUCENIK, I.; STAINS, J. P. Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations. **Ann. N Y Acad. Sci**., New York, v. 1271, p. 37-43, Oct. 2012.

WIERMAN, M. E. Sex steroid effects at target tissues: mechanisms of action. **Adv. Physiol. Educ.**, Bethesda, v. 31, n. 1, p. 26-33, Mar. 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Breast cancer burden. In: _____ . **Breast cancer:** prevention and control. Geneva: WHO, 2013a. Disponível em: <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html>. Acesso em: 22 abr. 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. BMI classification. In: _____. **Global Database on Body Mass Index**. Geneva: WHO, 2013b. Disponível em: <http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html>. Acesso em: 30 maio 2013.

YATES, R. A. et al. Arimidex (ZD1033): a selective, potent inhibitor of aromatase in postmenopausal female volunteers. **Br. J. Cancer**, London, v. 73, n. 4, p. 543-548, Feb. 1996.

ZELENIUCH-JACQUOTTE, A. et al. Postmenopausal levels of sex hormones and risk of breast carcinoma in situ: results of a prospective study. **Int. J. Cancer**, Genève, v. 114, n. 2, p. 323-327, Mar. 2005.

APÊNDICE A – CADASTRO DE PACIENTES

O questionário abaixo foi feito para pacientes que participam do projeto de pesquisa: “Relação entre o índice de massa corpórea e as dosagens de estrona e estradiol em pacientes com câncer de mama em tratamento com Anastrozol”, sob responsabilidade do Dr. Eduardo Borges Coscia. Todos os dados aqui informados são confidenciais e serão utilizados exclusivamente para fins acadêmicos.

- Nome:
- Idade:
- Data de nascimento:
- Data da consulta:
- Origem:
- Ginecologista:
- Mastologista:
- Oncologista:
- Radioterapeuta:
- Número do banco de dados:
- Prontuário:
- Telefones:

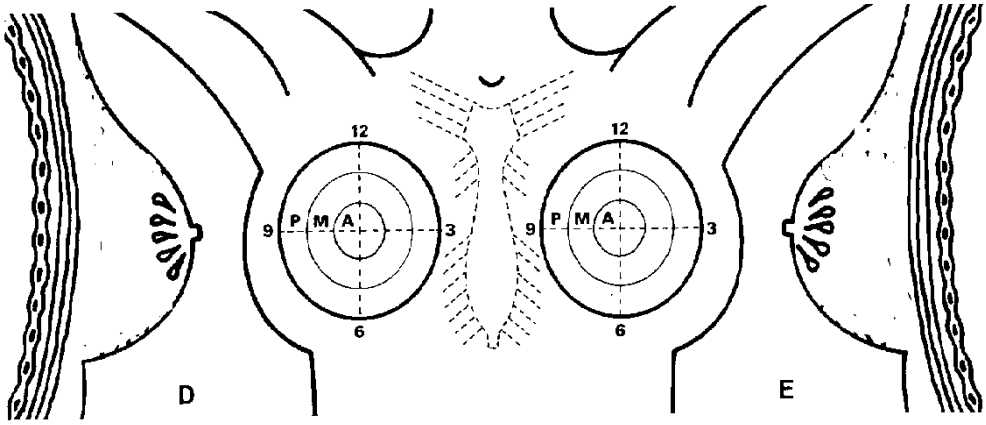
Aspectos Clínicos

1. Anamnese:

   Queixa:
   Tempo do 1º sintoma:
   Menarca: Menopausa:
   Gesta: Para: Aborto:
   Idade 1º parto:
   ACO:
   TRH
   Doença mamária pregressa:
   Antecedentes pessoais:
   Medicamentos utilizados:
   Antecedentes familiares:
   Descendência:
   Profissão:
   Atividade física:
   Hábitos e Vícios:

2. Exame Físico:

   Pele
   Localização:
   Inspeção:
   Dimensão do Tumor:
   Limites do Tumor:
   Mobilidade:
   Linfonodos Axilares:
   Linfonodo supra clavicular:



Dados Antropométricos

1. Peso:
2. Altura:
3. IMC::
4. Circunferência do quadril:
5. Circunferência da cintura:
6. Relação cintura/quadril:

Exames de Imagem

- Mamografia (___/___/___):

- USG Mamária (___/___/___):

- Ressonância magnética de mama (___/___/___):

Exames Invasivos

PAAF (___/___/___):
Core Biopsy (___/___/___):
Mamotomia (___/___/___):
Biópsia Incisional (___/___/___):
Biópsia Excisional (___/___/___):

Estadiamento Clínico

T_____ N_____M_____

Exames de Estadiamento

- Rx de Tórax (___/___/___):
- Cintilografia óssea (___/___/___):
- USG hepática (___/___/___):
- USG transvaginal (___/___/___):
- CA 15.3(___/___/___):

Tratamento Neoadjuvante

1. Quimioterapia neoadjuvante:

2. Radioterapia neoadjuvante:

3. Hormonioterapia neoadjuvante:

Reavaliação Clínica

- Dimensão do Tumor:
- Localização do Tumor:
- Linfonodos axilares:
- Linfonodo supra clavicular:

Tratamento Cirúrgico

- ΔT:
- Cirurgia:
- Data:
- Local:
- Cirurgião:
- Biópsia do linfonodo sentinela:
- Biópsia de congelação:
- Intercorrências:
- Reconstrução imediata:

Anátomo Patológico

- Tipo histológico:
- Grau histológico:
- Tamanho:
- Embolização vascular:
- Embolização linfática:
- Margens cirúrgicas:
- Linfonodo sentinela:
- Linfonodos axilares:

Estadiamento Patológico

T_____N_____M_____

Imunohistoquímica

- Receptor de progesterona:
- Receptor de estrógeno:
- HER 2:
- P53:
- Ki67:

Tratamento Adjuvante

- Quimioterapia:

  ΔT:
- Radioterapia:

  ΔT:
- Hormonioterapia:
  1. Data de início do Anastrozol:
  2. Horário da tomada:
  3. Adesão ao medicamento:
  4. Efeitos Adversos:
  5. Origem do medicamento:

ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) a participar, como voluntário (a), da pesquisa: **"Relação entre o índice de massa corpórea e as dosagens de estrona e estradiol em pacientes com câncer de mama em tratamento com Anastrozol."** Se você concordar em participar, favor assinar ao final do documento. Sua participação não é obrigatória, e, a qualquer momento, você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador (a) ou com a instituição.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e endereço do pesquisador principal, podendo tirar dúvidas do projeto e de sua participação.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Dr. Eduardo Borges Coscia

ENDEREÇO: Av. Domingos Julio, 371. Parque Campolim, Sorocaba-SP

TELEFONE: 15.33880334

PESQUISADORES PARTICIPANTES: Profª Drª Cristiane de Cássia Bergamaschi

PATROCINADOR: Recursos próprios.

OBJETIVOS: Avaliar se há diferença significativa na dosagem sérica de estrona e estradiol, de acordo com os dados antropométricos, em pacientes menopausadas, com diagnóstico de câncer de mama receptor hormonal positivo, em tratamento com Anastrozol.

a. PROCEDIMENTOS DO ESTUDO: Se concordar em participar da pesquisa, você terá que responder a um questionário padronizado para aquisição de dados epidemiológicos, idade, paridade, patologias clínicas, histórico menstrual, terapias e cirurgias prévias, histórico familiar e qualquer informação relevante ou que a inclua em critério de exclusão da pesquisa.

   A seguir será submetida à mensuração dos dados antropométricos, incluindo a medida da circunferência da cintura, circunferência do quadril, relação cintura/quadril e altura e peso para cálculo do índice de massa corpórea (IMC).

Finalmente, será realizada uma coleta da amostra de sangue, em condições ideais, no mesmo horário e respeitando-se o mesmo tempo de jejum, para a análise dos hormônios estrona e estradiol, envolvidos na pesquisa.

RISCOS E DESCONFORTOS: Não há riscos ou desconfortos provocados pela pesquisa, com exceção do tempo disponibilizado para a resposta ao questionário e a coleta da amostra de sangue, que poderá ser realizada em conjunto com eventuais outros exames.

BENEFÍCIOS: O sucesso da pesquisa poderá promover uma reavaliação da dose necessária do fármaco estudado, o Anastrozol, de acordo com os dados antropométricos de cada paciente.

CUSTO/REEMBOLSO PARA O PARTICIPANTE: Não haverá nenhuma forma de gasto atribuído aos pacientes participantes da pesquisa. Também não receberão qualquer reembolso ou gratificação financeira pela participação.

CONFIDENCIALIDADE DA PESQUISA: Há garantia de sigilo que e privacidade quanto aos dados computados, que serão confidenciais e somente serão divulgados dados diretamente relacionados aos objetivos da pesquisa.

Assinatura do Pesquisador Responsável:

CONSENTIMENTO DE PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu,_____, RG:_____, declaro que li as informações contidas nesse documento, fui devidamente informado (a) pelo pesquisador, o Dr. Eduardo Borges Coscia dos procedimentos que serão utilizados, riscos e desconfortos, benefícios, custo/reembolso dos participantes, confidencialidade da pesquisa, concordando ainda em participar da pesquisa. Foi-me garantido que posso retirar o consentimento a qualquer momento, sem que isso leve a qualquer penalidade. Declaro ainda que recebi uma cópia desse Termo de Consentimento.

LOCALE DATA:_____

NOME E ASSINATURA DO SUJEITO:

_____ _____

(Nome por extenso) (Assinatura)

ANEXO B – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

Universidade de Sorocaba

Sorocaba, 10 de Junho de 2011.

Protocolo CEP Nº: 021 /11

Projeto de Pesquisa: "CORRELAÇÃO ENTRE AS MEDIDAS ANTOPOMÉTRICAS E A DOSAGEM PLASMÁTICA DE ESTRONA E ESTRADIOL EM PACIENTES MENOPAUSADAS PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA EM HORMONIOTERAPIA COM ANASTROZOL"
Pesquisador Responsável: Dr. Eduardo Borges Coscia
Pesquisadora Participante: Profa. Dra. Maricene Sabha

Parecer Consubstanciado CEP – Uniso

(X) **Aprovado**
( ) **Aprovado com Recomendação**
( ) **Reprovado**

O projeto de pesquisa intitulado **"CORRELAÇÃO ENTRE AS MEDIDAS ANTOPOMÉTRICAS E A DOSAGEM PLASMÁTICA DE ESTRONA E ESTRADIOL EM PACIENTES MENOPAUSADAS PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA EM HORMONIOTERAPIA COM ANASTROZOL"** trata-se de um projeto de Dissertação de mestrado em Ciências Farmacêuticas, e que de acordo com a Folha de Rosto do CONEP pertence ao Grupo 4.01 – CIÊNCIAS DA SAÚDE – MEDICINA, nível Terapêutico e Área Temática especial, Grupo III. Ressalta-se que o projeto não foi encaminhado a agencia de fomento, e está sob responsabilidade dos pesquisadores envolvidos,

Universidade de Sorocaba

vinculado à Universidade de Sorocaba e, portanto, submetido ao CEP – Uniso encontra-se **aprovado** de acordo com as exigências constantes na Resolução.

Este projeto tem como objetivos avaliar há diferença significativa na dosagem sérica de Estradiol e Estroma, de acordo com os dados antropométricos, em pacientes menopausadas, com diagnóstico de câncer de mama receptor hormonal positivo, em tratamento com Anastrozol.

Os autores propõem a realização deste trabalho, em pacientes com diagnóstico de câncer de mama na pós-menopausa e com indicação oncológica de tratamento hormonioterápico com Anastrozol, as quais serão recrutadas prospectivamente para o estudo.

Estas pacientes serão provenientes do atendimento médico especializado nas seguintes instituições:

- Conjunto Hospitalar de Sorocaba – Ambulatório de especialidades de Mastologia e Oncologia;

- Policlínica Municipal de Sorocaba - Ambulatório de especialidades de Mastologia;

- Clínica Humanitas – Clínica privada de atendimento a pacientes na especialidade Mastologia.

Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo e prospectivo, que seguirá um protocolo de oito itens, que vai desde a assinatura do termo de consentimento Livre e Esclarecido, que ocorrerá antes do início do tratamento, e será finalizado com o mesmo protocolo após 180 dias do início do fármaco.

Este é um projeto de Dissertação de Mestrado, sendo os envolvidos nesta pesquisa responsáveis pelo orçamento financeiro apresentado.

Os pesquisadores envolvidos no projeto estão devidamente identificados, e com todos os documentos solicitados pela CEP, sendo estes os responsáveis pela coleta dos dados e do material a ser analisado.

Junto a documentação anexada, consta as autorização dos três lugares citados no corpo do projeto, para realização da coleta de dados.

Universidade de Sorocaba

Frente ao exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Sorocaba (CEP-Uniso) considera o projeto pendente. **Projeto Aprovado.**

Profª. Drª. Ana Laura Schliemann
Presidente do CEP-Uniso