

O uso de inibidores da aromatase na profilaxia do câncer de mama e no tratamento da doença metastática

The use of aromatase inhibitors in the prevention of breast cancer and in the treatment of metastatic disease

DOI:10.34117/bjdv7n8-571

Recebimento dos originais: 07/07/2021

Aceitação para publicação: 25/08/2021

Sophia Filgueiras Vieira

Acadêmica de medicina - Faminas- BH
Av. Cristiano Machado 12001, Vila Clóris
E-mail: sophia.filgueiras@hotmail.com

Iully Fernandes Alvarenga Paolinelli

Enfermeira formada pela UFMG - Estudante de medicina 5º período Faminas
Rua da Mata, 205, AP 2502 torre 2, vila da Serra, Nova Lima
E-mail: iullyalvarenga@yahoo.com.br

Letícia Fernanda Fortes Faller

Ensino superior incompleto - Faminas-BH
Rua Tenente Garro 68 apto 1002 - Santa Efigênia
E-mail: leticiafortes_@hotmail.com

Larissa Alves da Rocha

Acadêmica de medicina - Faminas - BH
Rua Ministro Jorge Vargas, 16 castelo - BH
E-mail: Larissa.alvessrocha@gmail.com

Juliana Eto Dutra

Engenheira ambiental com pós-graduação em gestão do meio ambiente
Faminas 5 período de medicina
Rua Cônego João pio, 255 - Mangabeiras
E-mail: j.etodutra@gmail.com

Danielle Karen de Aquino Filgueira

Graduanda em Medicina
Rua Líbero Badaró, 92. Ap 101- Santa Rosa- BH/ MG
E-mail: daniellekafilgueira@gmail.com

Leandro José Rezende Rubim

Engenheiro Civil, graduando em medicina - 11º Período - Faminas - BH
Rua Tenente Brito Melo, 516 ap 1603 CEP 30180-070
E-mail: leandrojrr@gmail.com

Joana Carolina de Resende Paula

Ginecologista e obstetra, especialização cirurgia ginecológica,
Endoscopia ginecológica e oncoginecologia, pós graduanda sexologia clínica
Professora Faculdade saúde e ecologia humana FASEH -
Hospital Risoleta Tolentino Neves
Rua Marabá 185/301 Santo Antônio, Belo Horizonte cep 30350-160
E-mail: lurochape@gmail.com

RESUMO

O uso do tamoxifeno como tratamento convencional para o câncer de mama estrogênio-dependente possui efeitos colaterais indesejáveis, o que motivou o desenvolvimento de fármacos inibidores da aromatase. O artigo apresenta estudos que demonstram as vantagens e desvantagens do uso de inibidores da aromatase no câncer de mama metastático. Ademais, há uma abordagem de estudos demonstrando o uso profilático tanto dos inibidores de aromatase como do tamoxifeno para o câncer de mama. Essas pesquisas demonstram a redução considerável da incidência da doença em pacientes que apresentam fatores de risco aumentados. A ooforectomia também é relatada como profilaxia para o câncer de mama.

Palavras-chave: câncer, mama, inibidores, aromatase, profilaxia.

ABSTRACT

The use of tamoxifen as the standard treatment for breast cancer-control-dependent has undesirable side effects, which has led to the development of aromatase inhibitor drugs. The impetus presents studies on the advantages and disadvantages of the use of aromatase inhibitors in metastatic breast cancer. In addition, there is a version of demonstration studies of the use of the principle of aromatase inhibition as tamoxifen for breast cancer. These studies demonstrate a considerable reduction in the incidence of the disease in patients with increased risk factors. Oophorectomy is also reported as prophylaxis for breast cancer.

Key-words: breast, cancer, inhibitors, aromatase, prevention.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a segunda neoplasia maligna mais frequente na população feminina, com uma estimativa de 48.930 casos novos para o ano de 2006 no Brasil. Essa patologia é a primeira causa de morte por câncer em mulheres brasileiras e a segunda em mulheres norte-americanas².

Ao que tudo indica, como a maioria dos cânceres, o de mama é resultado da interação de fatores genéticos com o estilo de vida, com os hábitos reprodutivos e com o meio ambiente. Dependendo de quais forem esses fatores na vida da mulher, maior ou menor será a probabilidade de ela vir a desenvolver a doença².

É necessário ressaltar que todos os cânceres têm origem em alterações genéticas, mas podem ou não serem hereditários. Quanto ao câncer de mama, estima-se que 90%

a 95% deles sejam esporádicos (não-familiares), decorrentes de mutações somáticas que se manifestam durante a vida, e que 5% a 10% sejam hereditários. A principal síndrome hereditária para câncer de mama e ovário é causada por mutações no gene BRCA1 ou BRCA2 2.

As células cancerígenas da mama podem ter receptores de estrogênio, de progesterona ou de ambos. O câncer de mama estrogênio dependente surge em virtude da presença de receptores hormonais, em mais da metade dos tumores. Tratamentos que interferem com a ação do estrógeno e da progesterona sobre as células tumorais são relativamente eficazes e pouco tóxicos no manejo clínico desse câncer. Caso a doença esteja em um contexto que já tenha ocorrido a metástase, o tratamento hormonal é indicado para pacientes com tumores positivos para estrógeno ou progesterona, e que apresentem doença indolente, sem risco de vida iminente². Entre as diversas formas de tratamento hormonal, destacam-se os antiestrógenos (por exemplo o tamoxifeno) e os progestágenos (por exemplo o megestrol), que podem ser usados antes ou após a menopausa².

Os esteroides sexuais são sintetizados a partir de uma molécula base: o colesterol. Este sofre reações químicas de descarboxilação (retirada de carbonos), realizada por enzimas presentes nas gônadas, no tecido adiposo, no córtex da suprarrenal e em diversas outras células do corpo^{1,2}.

Na pré-menopausa, a maioria dos estrógenos circulantes é sintetizada no ovário sob comando do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Já na mulher pós menopausa, a síntese de estrógenos depende da aromatase presente em sítios extragonadais, e a atividade estrogênica é principalmente local, e não mais sistêmica².

A aromatase é uma enzima do grupo de enzimas do citocromo p450, que converte a androstenediona e a testosterona em estrona e estradiol, respectivamente, por meio da aromatização. A aromatase é fundamental na manutenção de um ambiente estrogênico. Por este motivo, uma estratégia no tratamento do câncer de mama hormônio-dependente é a inibição da aromatase, pois assim também irá inibir a síntese de estrógenos¹.

A inibição da aromatase é um mecanismo importante no tratamento do câncer de mama (mulheres pós menopausa) que possuem células tumorais com receptores para estrógenos (hormônio dependentes).

O objetivo central deste trabalho é expor a eficiência dos inibidores da aromatase no tratamento da doença metastática mamária, bem como na profilaxia desse câncer.

Para isso, o uso do Tamoxifeno será abordado como fonte de comparação, haja vista esse fármaco também ser usado na mesma terapêutica. Ademais, será apresentada uma possível forma de prevenção cirúrgica a tal patologia.

2 METODOLOGIA

Este artigo é categorizado como um estudo secundário do tipo revisão bibliográfica e aborda sobre o uso de inibidores da aromatase no tratamento da doença metastática e como profilaxia para o câncer de mama.

Como fontes de dados científicos foram analisados artigos a respeito do câncer de mama, tamoxifeno, inibidores da aromatase indexados no Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLARS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), e também pelo PubMed, utilizando descritores como: câncer de mama estrogênio dependente, aromatase, inibidores da aromatase, ooforectomia, profilaxia.

Foram utilizados artigos e pesquisas desde a data da publicação mais antiga (1985) até 2005. Sendo necessária a publicação de Cuzick e Baum visto que foi o primeiro estudo clínico registrado com tamoxifeno.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 TRATAMENTO DA DOENÇA METASTÁTICA

O tamoxifeno é um modulador seletivo do receptor de estrógeno (SERM). Na mama é antagonista do receptor de estrógeno e no endométrio é agonista do receptor de estrógeno. O tamoxifeno é uma forma de tratamento hormonal antiestrogênio que pode ser usado antes ou após a menopausa. Ele é considerado a droga padrão no tratamento hormonal do câncer de mama metastático. Nas mulheres com tumores que apresentam receptores positivos para estrógeno e progesterona, o uso do tamoxifeno no pós-operatório está relacionado com um aumento significativo na sobrevida livre e global da paciente com a doença¹.

Os inibidores da aromatase têm mostrado bons resultados na sobrevida livre da neoplasia de mama e na incidência do câncer de mama contralateral².

Os inibidores da aromatase possuem algumas classificações. A primeira classificação é de acordo com sua estrutura química e tipo de inibição enzimática.

Assim, as drogas são classificadas em inativadores com estrutura esteroide, e em inibidores propriamente ditos com estrutura não esteroide. Outra classificação é quanto à geração, podendo ser de primeira, segunda ou terceira geração. O inibidor da

aromatase de primeira geração é a aminoglutetimida. O fadrozol e o formestano são os inibidores de segunda geração. O anastrozol, letrozol e vorozol são inibidores e o exemestano é inativador, e todos eles são drogas de terceira geração¹.

Os inibidores da aromatase de terceira geração geralmente são mais potentes do que os de primeira geração².

Em relação aos inibidores e inativadores, suas diferenças são características químicas. Os inativadores se ligam de forma definitiva à enzima, já os inibidores se ligam à enzima temporariamente, atuando como um antagonista competitivo¹.

O formestano e exemestano são compostos com estrutura esteroide análogos à androstenediona e testosterona. Eles se ligam ao sítio de ligação da enzima inativando a aromatase, que retorna sua atuação apenas quando novas enzimas são sintetizadas. Por isso seus efeitos persistem mesmo sem introdução de mais medicação. Já a aminoglutetimida, anastrozol e letrozol são compostos não esteroides, que têm seu efeito dependente da presença contínua da droga².

O tamoxifeno e os inibidores da aromatase são indicados no tratamento adjuvante e neoadjuvante do câncer de mama. Porém, mesmo esses fármacos apresentando um melhor benefício, os seus efeitos adversos devem ser levados em conta. Como por exemplo um aumento do risco de adenocarcinoma de endométrio, eventos tromboembólicos e ondas de calor nas pacientes em uso de tamoxifeno. E intensificação da mialgia, artralgia e diminuição da massa óssea nas pacientes em uso de inibidores da aromatase. No entanto, esses sintomas podem ser relacionados também ao processo de envelhecimento e à menopausa³.

3.2 PROFILAXIA

O câncer de mama, apesar do diagnóstico precoce e dos avanços terapêuticos, está associado a elevadas taxas de morbidade e de mortalidade. Com isso, a prevenção primária em pacientes com risco aumentado para essa neoplasia é uma forma positiva de elevar as chances de afastar os danos do câncer de mama, sendo essa terapêutica baseada na quimioprevenção, na melhoria do estilo de vida e nas cirurgias de redução de risco – como a ooforectomia. Tais condutas, frisa-se, não são indicadas para as mulheres em geral, mas principalmente para as que apresentam determinados fatores de risco. Tanto a quimioprevenção quando a ooforectomia visam ao efeito antiestrogênico, com o objetivo de reverter ou inibir a evolução de lesões pré-malignas para carcinomas

invasores, ou seja, atuam na profilaxia dos tumores mamários receptor de estrogênio (RE) positivos⁴.

Dentre os SERM, o mais utilizado é o tamoxifeno, que possui ação antiestrogênica na mama. Ele se liga ao RE e causa uma inibição competitiva do estrogênio no tecido mamário, além de atuar nos fatores de crescimento TGF- α , TGF- β e IGF-I, aumentando a globulina carreadora de hormônios sexuais (SHBG), diminuindo os estrogênios livres⁴.

O uso do tamoxifeno como forma de prevenção da recidiva do câncer de mama e do tumor contralateral teve a primeira observação de sua eficácia clínica descrita por Cuzick & Baum, em 1985, apontando a redução da incidência do câncer de mama contralateral nas pacientes em uso desse fármaco. Tal constatação foi corroborada por outro estudo, o NSABP B-14, que relatou redução de 37% na incidência do câncer de mama contralateral em usuárias de tamoxifeno por cinco anos, estudo que durou dez anos. Ambos trabalhos encorajaram a realização de ensaios clínicos para avaliar o uso do tamoxifeno como quimioprofilaxia do câncer de mama. Com isso, as maiores evidências da eficácia do tamoxifeno na prevenção primária dessa neoplasia foi proveniente dos ensaios clínicos aleatórios, os quais fizeram uso desse fármaco como modulador seletivo de receptor de estrogênio⁴.

O National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project (NSABP-P1) conduziu um estudo clínico com 13.388 mulheres. Tal grupo era composto por: mulheres de idade igual ou superior a 60 anos, independente do risco que elas apresentavam para o câncer de mama; mulheres entre 35 e 59 anos com risco preditivo de câncer de mama em cinco anos igual ou superior a 1,66%, de acordo com o modelo de risco de Gail (presença de mutações gênicas no gene BRCA-1 ou BRCA-2, dois ou mais parentes em primeiro grau com carcinoma de mama na pré-menopausa, biópsia prévia revelando hiperplasia atípica ou carcinoma lobular in situ ou carcinoma de mama prévio). Foi observado no grupo tratado com tamoxifeno na dose de 20mg a redução de 49% no risco de câncer invasivo, sendo que, na faixa etária de 35 a 49 anos houve redução de 44%, na de 50 a 59 anos foi de 51% e, na de 60 anos ou mais, 55%⁴.

Observa-se que todas as faixas etárias apresentaram diminuição desse risco. Ademais, o tamoxifeno reduziu o risco de câncer não invasivo em 50% e reduziu em 69% a incidência de câncer invasivo com RE-positivo (porém, não houve diferença na incidência do câncer invasivo com RE-negativo entre os grupos placebo e tamoxifeno). Tal estudo foi prorrogado e, ao final de sete anos, apresentou redução percentual de 43%

(levemente menor que a anteriormente obtida – 49%), o que não se mostrou estatisticamente relevante⁴.

Outros dois estudos foram realizados, um pela instituição inglesa Royal Marsden Trial (RMT) e outro pela italiana Italian National Trial (INT), ambos com amostras menores que a do estudo americano supracitado e com diferentes características populacionais, os quais apresentaram resultados diferentes em relação à profilaxia em questão – com intervalo de confiança (IC) de 95%, observaram os seguintes riscos relativos (RR), respectivamente: 0,83 (IC: 0,58-1,16) e 0,76 (IC: 0,47-1,16)⁴.

Já o estudo IBIS-I (International Breast Cancer Interventional Study), que investigou o uso do tamoxifeno na prevenção do câncer de mama em mulheres com alto risco de desenvolver a doença, contou com 7.139 mulheres entre 35 e 70 anos de idade.

Aquelas com idade entre 35 e 39 anos apresentavam risco relativo para câncer de mama aumentado em dez vezes, as com idade entre 40 e 44 anos possuíam risco aumentado em quatro vezes e, as que estavam entre 45 e 75 anos, risco aumentado de duas vezes. Tais mulheres foram divididas entre grupo placebo e grupo controle, sendo que neste elas receberam 20mg ao dia de tamoxifeno. Após 50 meses de estudo, 170 casos de câncer de mama foram reportados, dos quais 101 casos pertencentes ao grupo placebo e 69 do grupo tratado com tamoxifeno, o que traduz uma redução de 32% na incidência do câncer mamário ($p=0,013$)⁴.

Em uma metanálise feita sobre os estudos NSABP-P1, RMT, INT, IBIS-I, dentre outros, foi constatada a redução de 38% na incidência de câncer de mama nas usuárias de tamoxifeno⁴.

3.3 INIBIDORES DE AROMATASE

Como já mencionado previamente neste trabalho, no menacme, os estrógenos são majoritariamente provenientes dos ovários e, no pós-menopausa, com a falência ovariana, o córtex da suprarrenal é o responsável pela produção dos esteroides sexuais, produzidos na forma de androgênios, que, nos tecidos periféricos, são convertidos em estrogênios pela enzima aromatase^{1,3}. Dessa forma, a aromatase age como controladora da taxa de biossíntese de estrogênios. Em mulheres pós-menopausa, a fonte principal de aromatase é o tecido periférico, especialmente o adiposo. Contudo, ela também está presente nas células do carcinoma mamário e há indícios de que ela seja responsável pelo aumento da taxa de proliferação dessa neoplasia⁴.

A concentração de estradiol no câncer de mama pode ser 20 vezes maior que a plasmática, o que aponta uma hiperatividade da aromatase nesse tumor, fomentando a atuação intrínseca e parácrina do estradiol, favorecendo a indução e a promoção de tal patologia. Nesse contexto, os inibidores da aromatase, que reduzem as concentrações de estrogênio, são interessantes na profilaxia do câncer de mama⁴.

O uso desses fármacos se restringe a pacientes na pós-menopausa, visto que, se realizado no menacme, a redução transitória dos níveis de estrogênio geraria um feedback positivo na secreção de GnRH e, então, das gonadotrofinas, as quais estimulariam o ovário, o que acarretaria o aumento da concentração sérica de estradiol. Com isso, o desenvolvimento e o crescimento tumoral seriam favorecidos⁴.

O estudo denominado Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination (ATAC) evidenciou que o uso de um inibidor da aromatase chamado anastrozol no tratamento adjuvante do câncer mamário inicial causou diminuição na recidiva loco-regional e na incidência dessa neoplasia na mama contralateral. Tal experimento comparou o uso do anastrozol com o do tamoxifeno no tratamento adjuvante do câncer de mama contralateral após cinco anos de seguimento no grupo tratado com anastrozol. O grupo do tamoxifeno apresentou maior incidência de trombose venosa profunda, isquemia cerebral, câncer de endométrio, sangramento vaginal e ondas de calor, ao passo que, nas usuárias de anastrozol, os efeitos adversos mais prevalentes foram fraturas e complicações musculoesqueléticas⁴.

O estudo IBIS-II, que objetiva avaliar a ação do anastrozol na prevenção do câncer de mama em mulheres na pós-menopausa com alto risco para o câncer de mama, recrutou 3.864 mulheres na pós-menopausa, de 16 países, com idade entre 40 e 70 anos e que possuíam histórico familiar de câncer mamário ou outro fator de risco para essa doença, tal como certos tipos de tumores benignos ou alteração nas mamografias. O primeiro resultado desse ensaio foi publicado em 2013 e mostrou que participantes tratadas com anastrozol foram 53% menos propensas a desenvolverem câncer de mama do que as que receberam placebo. Foram relatados 40 casos de câncer de mama no grupo anastrozol em comparação com 85 no grupo placebo. Embora as mulheres que receberam anastrozol tenham sofrido mais dores articulares, ósseas e musculares e mais ondas de calor, estes efeitos secundários foram inferiores aos esperados em comparação com outros estudos de investigação sobre anastrozol e apenas ligeiramente mais comuns do que para as mulheres com placebo. Houve um pequeno aumento nas fraturas, com 164 relatadas nas mulheres em anastrozol, contra 149 do grupo placebo. Além disso, o

estudo constatou que as usuárias de anastrozol têm menor probabilidade de desenvolver outros cânceres, com 40 casos encontrados em mulheres tomando anastrozol, em comparação com 70 casos no grupo placebo, fato que ainda não possui razões claras e necessita de mais pesquisas⁵.

O estudo de viabilidade IBIS 3 foi iniciado para descobrir a melhor maneira de prevenir o retorno tardio do câncer de mama, por meio do uso de três tipos de medicamentos: metformina, ácido zoledrônico e inibidores de aromatase (anastrozol, letrozol ou exemestano), administrados separadamente ou combinados. A fase de recrutamento foi encerrada em 26 de setembro de 2017. O estudo é de viabilidade, pois existe a intenção de, posteriormente, recrutar um grupo maior para participar do ensaio.

3.4 OOFORECTOMIA

Mulheres com mutação germinativa no gene BRCA1 ou BRCA2 enfrentam riscos aumentados para câncer de mama e de ovário. As portadoras de mutação no BRCA1 ou no BRCA2 têm risco estimado de câncer de mama entre 40% e 85%, mas, para o câncer de ovário, o risco é de 20% a 65% nas portadoras da mutação em BRCA1 e é próximo de 20% nas detentoras da mutação em BRCA2⁶.

Dentre as estratégias de redução de risco, tem-se a quimioprevenção (já retratada neste trabalho) e a cirurgia profilática, também se recomenda o aumento da vigilância.

No Canadá, a ooforectomia profilática bilateral é comumente recomendada para portadoras da mutação em BRCA1 ou BRCA2, visando à redução do risco de câncer de mama e de ovário. Cerca de 60% das mulheres com mutação em BRCA1 ou BRCA2 no Canadá realizam a ooforectomia profilática em até um ano após terem tido tal diagnóstico⁶.

Estudos de caso-controle têm demonstrado que a ooforectomia bilateral em mulheres na pré-menopausa está relacionada com a significativa redução do risco de câncer de mama. Diversos estudos demonstraram que a ooforectomia bilateral é efetiva na redução do risco de câncer de mama primário, bem como do contralateral, em portadoras da mutação em BRCA1 e BRCA2. Por outro lado, estudos anteriores foram pequenos e não havia dados suficientes para estimar a magnitude da redução do risco pela idade da ooforectomia ou pelas características da mutação BRCA1/BRCA2, ou para medir a duração do efeito protetor⁶.

Foi publicado um estudo pela Sociedade Americana de Oncologia Clínica em 2005, com o propósito de estimar a magnitude da proteção oferecida contra o câncer de

mama pela ooforectomia profilática em portadoras de mutações em BRCA1 ou BRCA2 e de determinar a variação da redução do risco com a idade quando da ooforectomia, quando do momento do diagnóstico com o tempo decorrido após a cirurgia. Foram analisadas 1.439 pacientes no grupo caso (sendo que 1.060 apresentavam a mutação em BRCA1 e 379 no BRCA2) e o grupo controle possuiu 1.866 integrantes. Os resultados demonstraram que a realização da ooforectomia reduziu em 56% o risco de câncer de mama nas portadoras de mutação no BRCA1 e em 46% nas do BRCA2. Ademais, a redução do risco foi maior quando realizada antes dos 40 anos de idade do que após. Os efeitos protetivos foram evidentes por 15 anos após a ooforectomia⁶.

Outro estudo, publicado pela universidade americana Oxford em 1999, avaliou a associação da ooforectomia bilateral com a redução do risco de câncer de mama em portadoras da mutação em BRCA1. O grupo caso era composto de 43 mulheres portadas de mutação no BRCA1 e que realizaram a ooforectomia profilática bilateral sem histórico de câncer de mama ou ovariano e que não realizaram a mastectomia profilática, enquanto o grupo controle contou com 79 mulheres portadoras de mutação em BRCA1 que, sem histórico de câncer e que não foram submetidas à ooforectomia profilática. Os resultados indicaram a redução do risco de câncer de mama após a ooforectomia profilática bilateral de 47% (risco relativo de 53%)⁷.

4 DISCUSSÃO

Atualmente, o tamoxifeno é o medicamento mais utilizado no tratamento do câncer de mama estrogênio dependente, visto que esse fármaco tem eficácia importante no tratamento e na profilaxia de recidiva e tumor contralateral e pode ser usado por mulheres na pré e na pós-menopausa, contudo, seus efeitos colaterais podem trazer complicações graves (fenômenos tromboembólicos, isquemia cerebral, câncer de endométrio, sangramento vaginal e ondas de calor).

Por outro lado, os inibidores da aromatase têm eficácia similar à do tamoxifeno, sendo que os inibidores de aromatase de terceira geração são mais potentes que os de primeira e os de segunda geração, além de estarem associados a efeitos colaterais mais brandos. Tais inibidores têm uso restrito às pacientes na pós-menopausa, o que demonstra que seu uso é menos abrangente que o do tamoxifeno, porém, os efeitos colaterais mais prevalentes associados ao uso dos inibidores de aromatase de terceira geração são fraturas e complicações musculoesqueléticas.

Tais dados demonstram que os inibidores da aromatase são interessantes no combate e prevenção do câncer de mama, por apresentarem efeitos colaterais mais sutis que o tamoxifeno e por ter sido constatada nos estudos apresentados neste trabalho a significativa redução na incidência da doença nas usuárias. Além disso, a ocorrência de fraturas associada aos inibidores da aromatase está, também, relacionada à redução da massa óssea inerente ao avanço idade, já que, na pós menopausa, há maior chance de se desenvolver osteoporose, por causa da redução dos níveis de estrogênio.

A ooforectomia também é uma forma positiva de profilaxia da doença mamária, tendo sido demonstrada nos estudos expostos a diminuição do risco de incidência dessa patologia em mulheres com mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, mas com indicações restritas e individualistas. Tal redução ocorreu tanto para o câncer de mama primário quanto para o contralateral e ela foi mais significativa se performada antes dos 40 anos de idade.

5 CONCLUSÃO

O câncer de mama é uma patologia grave e, mesmo com os avanços científicos no tratamento, as taxas de mortalidade e morbidade ainda são alarmantes. Os medicamentos em questão, usados no tratamento da doença metastática, têm o objetivo de aumentar a sobrevida livre da doença. Nesse contexto, essa doença requer o aumento da vigilância, para que seja possível o diagnóstico precoce, assim como o manejo adequado da profilaxia, que é restrita à pacientes com fator de risco aumentado, não sendo indicada para a população em geral.

Hoje em dia há medicamentos que podem atuar na prevenção do câncer de mama, bem como no tratamento da doença metastática, sendo que os inibidores da aromatase têm tido resultados importantes na redução da incidência do câncer em pacientes com risco aumentado, bem como no tratamento da doença metastática em mulheres na pós-menopausa. Além dessa classe de medicamentos, tem-se o tamoxifeno, cujo uso é bastante difundido atualmente, apesar de seus significativos efeitos colaterais. Ademais, a ooforectomia é uma alternativa cirúrgica para a profilaxia em casos selecionados dessa doença.

Em uma perspectiva futura, é esperado que as pesquisas disponibilizem terapêuticas mais eficientes para o câncer mamário, com maiores taxas de cura, com o mínimo de efeitos colaterais e que não comprometam a qualidade de vida das pacientes. Os resultados que o estudo IBIS 3 irá apresentar podem revolucionar positivamente a

conduta terapêutica, o que será de grande valia para reduzir a mortalidade feminina por câncer mamário.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a participação da Joana, nossa orientadora, no desenvolvimento do artigo, assim como seu incentivo e direcionamento.

REFERÊNCIAS

- [1] Saad ED, Bromberg S, Katz A, et al. Inibidores da aromatase no câncer de mama: da doença metastática ao tratamento adjuvante. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2002; 48(4): 555-567.
- [2] Cassol LB, Caricochea B. Uso de inibidores da aromatase no tratamento do câncer de mama e osteoporose. *Scientia Médica* 2005; 15(4): 279-286.
- [3] Conde DM, Neto AMP, Júnior RF, et al. Qualidade de vida de mulheres com câncer de mama. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2006; 28(3): 195-204.
- [4] Oliveira VM, Aldrighi JM, Rinaldi JF. Quimioprevenção do câncer de mama. *Rev Assoc Med Bras* 2006; 52(6): 453-459.
- [5] Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2014; 383(9922): 1041-1048
- [6] Eisen A, Lubinski J, Klijn J, et al. Breast Cancer Risk Following Bilateral Oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: An International Case-Control Study. *J Clin Oncol* 2005; 23:30, 7491-7496.
- [7] Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, et al. Breast Cancer Risk After Bilateral Prophylactic Oophorectomy in BRCA1 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 1475-1479