

ISSN 0140-8058

Revista Brasileira de

Mastologia

VOLUME 15, NÚMERO 3, SETEMBRO de 2005

A esperança aliada à força da ciência.



FEMARA® (letrozol)

Formas farmacêuticas e apresentações: Comprimidos revestidos contendo 2,5mg de letrozol.

Embalagens com 28 comprimidos.

Indicações: Tratamento de primeira escolha de câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa. FEMARA® é também indicado para o tratamento de câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa (natural ou artificialmente induzida), que tenham sido tratadas previamente com antiestrogênicos. Terapia pré-operatória em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama localizado, positivo para receptor hormonal, para permitir subsequente cirurgia conservadora de mama em mulheres não originalmente consideradas candidatas para este tipo de cirurgia. O tratamento pós-cirúrgico subsequente deve estar de acordo com os padrões atuais.

Posologia: Adultos e pacientes idosas: A dose recomendada de FEMARA® é de 2,5 mg uma vez ao dia. O tratamento com FEMARA® deve continuar até que a progressão do tumor seja evidente.

Nenhum ajuste de dose é necessário para tratamento de pacientes idosas. Pacientes com insuficiência renal ou hepática: Nenhum ajuste na dosagem é necessário para pacientes com insuficiência renal ou hepática (clearance (depuração) de creatinina 10 mL/min). Entretanto, pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh score C) devem ser mantidos sob cuidadosa supervisão.

Contra-indicações: Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Pré-menopausa endócrina, gravidez e lactação.

Precauções e advertências: Considerar cuidadosamente o potencial de risco/benefício para pacientes com clearance (depuração) de creatinina < 10 mL/min. Pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh score C) devem ser mantidos sob cuidadosa supervisão.

Reações adversas: As reações adversas mais comuns, possivelmente relacionadas ao fármaco em estudo são: cefaléia, náusea, edema periférico, fadiga e ondas de calor.

Informações completas para prescrição disponíveis mediante solicitação.

Reg. MS: 1.0068.0100. Medicamento de venda sob prescrição médica. Uso adulto.

www.femara.com.br



 **NOVARTIS**
ONCOLOGIA

NOVARTIS BIOCÍNCIAS S.A.
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90
FAX 5532-4556 - São Paulo - SP - 04706-900
Caixa Postal 21460 - @= Marca registrada
www.novartis.com.br

**Femara**[®]
(letrozol)



Revista Brasileira de

Mastologia

Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia

Fundador: Antonio Figueira Filho

EDITOR

Alfredo Carlos S. D. Barros

EDITORES ASSOCIADOS

Carlos Ricardo Chagas
Juvenal Mottola Jr.

CORPO EDITORIAL

Diógenes Basegio
Presidente

Ana Leide Guerra dos Santos
Ana Lucia Rezende Gomes
Ana Rosa Oliveira Dellagiustina
Elizete Martins dos Santos
Ivo Carelli
Jacir Balen
José Couto Oliveira Filho
José Roberto Filassi
Julia Y. Shinzato
Letícia Guerra Monteiro Pinheiro

Maria Aparecida Cardoso
Maria do Socorro Maciel
Marianne Pinotti
Marilana Geimba de Lima
Rita de Cássia Dardes
Sergio Tessaro
Teresa Cristina A. Oliveira
Thiers Deda
Vicente Tarricone
Vinícius Milani Budel

EX-PRESIDENTES

Alberto Coutinho (1959-61)
Jorge de Marsillac (1962-63)
Eduardo Santos Machado (1964-65)
Carlos Zanotta (1966-67)
Alberto Coutinho (1968-69)
Adayr Eiras de Araújo (1970-71)
João Luiz de Campos Soares (1972-73)
Jorge de Marsillac (1974-75)
Alberto Coutinho (1976-77)
João Sampaio Góes Jr. (1978-82)
Hiram Silveira Lucas (1982-86)
José Antonio Ribeiro Filho (1986-89)
Antonio Figueira Filho (1989-92)
Marconi Luna (1992-95)
Henrique M. Salvador Silva (1995-98)
Alfredo Carlos S. D. Barros (1998-2001)
Ezio Novais Dias (2001-2004)

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA

Fundador: Alberto L. M. Coutinho

Gestão 2005-2007

Presidente

Vice-Presidente Norte

Vice-Presidente Nordeste

Vice-Presidente Centro-Oeste

Vice-Presidente Sudeste

Vice-Presidente Sul

Secretário-Geral

Secretário-Adjunto

Tesoureiro-Geral

Tesoureiro-Adjunto

Diógenes L. Basegio (RS)

Ewaldo Lúzio Fôro de Oliveira (PA)

Cláudia Studart Leal (PB)

Maria de Fátima Brito Vogt (DF)

Jairo Luiz Coelho Júnior (MG)

Carlos Gilberto Crippa (SC)

Luiz Antonio Lopes Silveira (RJ)

Marcos Desidério Ricci (SP)

Rafael Henrique S. Machado (RJ)

Plínio Gasperin Júnior (PR)

NORMAS EDITORIAIS

Informações Gerais

A Revista Brasileira de Mastologia é uma publicação oficial da Sociedade Brasileira de Mastologia, com periodicidade trimestral. É indexada na base de dados LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), sob o número ISSN 0140-8058. Os textos devem vir acompanhados de carta assinada pelo autor principal e por todos os co-autores para serem avaliados pelo Conselho Editorial e receberem aprovação para publicação. Os trabalhos devem ser enviados para: A/c Cátia Borges – Revista Brasileira de Mastologia – Rua Dr. Renato Paes de Barros, 750 cj 35 – CEP 04530-001 – Itaim Bibi – São Paulo – SP.

Seções da revista

A Revista Brasileira de Mastologia publica os seguintes trabalhos:

1. Artigos originais, sejam prospectivos, experimentais ou retrospectivos.
2. Artigos de revisão, sob solicitação do conselho editorial.
3. Relatos de casos.

Apresentação dos trabalhos

É necessário que os trabalhos sejam apresentados em três vias, em páginas separadas e numeradas no ângulo superior direito. Os artigos deverão ser enviados com no máximo 10 laudas (de 2.100 caracteres, com espaço), sem contar as referências. Para os artigos que contenham gráficos ou fotos, o número de laudas deverá ser menor, dependendo da quantidade de imagens. Devem ser também gravados e apresentados em disquete, mencionando-se o nome do arquivo e do software utilizado e a versão.

a) Primeira página

- Título do artigo
- Nome(s) do(s) autor(es) e titulação(ões)
- Nome do Serviço onde foi realizado o trabalho
- Endereço, número do telefone, fax do autor principal e e-mail.

b) Segunda página

- Resumo com, no máximo, 200 palavras
- Unitermos, no máximo cinco, formulados com base no vocabulário estruturado DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), que pode ser encontrado no endereço eletrônico HYPERLINK "http://www.bireme.br" www.bireme.br

c) Terceira página

- Título em inglês
- Abstract
- Key words

d) Texto

1. Os artigos originais devem obedecer à seguinte seqüência: Introdução, Método, Resultados e Discussão. Referências bibliográficas: no máximo 20.
2. Os relatos de caso devem obedecer à seguinte seqüência: Introdução, Apresentação do Caso e Comentários, Referências bibliográficas: no máximo 5.

Referências bibliográficas

Devem ser ordenadas alfabeticamente, com base no último sobrenome do autor principal, e numeradas. As citações serão identificadas no texto por suas respectivas numerações sobrescritas. Para apresentação das referências, devem ser adotados os critérios do International Committee of Medical Journal Editors, os quais podem ser consultados no endereço eletrônico HYPERLINK "http://www.pcrs.br/vancouver.htm" www.pcrs.br/vancouver.htm. Exemplos:

a) Artigos em periódicos

DUPONT W, PAGE D. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Engl J Med 1985; 312: 146-11.

Obs.: Quando houver mais de seis autores, devem-se mencionar os três primeiros seguidos de et al.

b) Capítulos de livros

SWAIN SM, LIPPMAN ME. Locally advanced breast cancer. In: Bland KI, Copeland EM. The Beast. Comprehensive management of benign and malignant diseases. Philadelphia: WB Saunders. 1991; 843-62.

c) Livros

HUGHES LE, MANSEL RE, WEBSTER DJT. Bening disorders and diseases of the breast. Concepts and clinical management. London: Baillière-Tindall. 1989.

d) Referência de trabalhos apresentados em eventos

TARRICONE V, NOVAES SP, PINTO RC, PETTI DA. Tratamento conservador do câncer de mama. XI Congresso Brasileiro deMastologia. Foz do Iguaçu; 1998.

e) Referência de trabalho de autoria da entidade

AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION. Mammographic criteria for surgical biopsy of non-palpable breast lesions. Report of the AMA Council on Scientific Affairs. Chicago: American Medical Association. 1989; 9-20.

f) Referência de tese

NARVAIZA DG. Expressão do antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA) no epitélio da mama de usuárias e não-usuárias de anticoncepcional hormonal combinado oral. São Paulo: 1998. Tese de Mestrado,Unifesp-EPM.

g) Artigo de periódicos em formato eletrônico

MORSE SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1): [24 screens]. Available from: URL:http://www.ede.gov/neidod/EID/eid.htm.

Ilustrações

Solicita-se que tabelas, gráficos, figuras e fotografias sejam apresentadas em folhas separadas, com legendas individualizadas, o final do trabalho. Preferencialmente as fotografias devem ser em preto-e-branco, em slide ou papel, e as despesas com eventual reprodução de fotografias coloridas correrão por conta dos autores. Fotos eletrônicas só serão aceitas em formato JPG com 300dpi de resolução. Os desenhos em traço precisam ter qualidade profissional para permitir reprodução.

Pontos a conferir

Antes de enviar seu artigo para publicação, verifique respostas afirmativas para todos os seguintes pontos:

1. O resumo está de acordo com o abstract?
 Sim Não
2. Os unitermos estão de acordo com as key words?
 Sim Não
3. Na terceira página, consta o título em inglês?
 Sim Não
4. A carta de autorização para publicar o artigo, com a assinatura do autor e co-autores, foi enviada?
 Sim Não
5. A divisão de tópicos está correta?
 Sim Não
6. O artigo está com o número máximo de laudas?
 Sim Não
7. Referências
 - a) O número de referências está correto?
 Sim Não
 - b) Todos os artigos citados no texto estão presentes nas referências?
 Sim Não
 - c) Todos os artigos presentes nas referências estão citados no texto?
 Sim Não
 - h) Os artigos estão digitados de acordo com as normas da RBM?
 Sim Não
 - i) Os artigos estão em ordem alfabética?
 Sim Não
8. Tabelas
 - a) As legendas são auto-explicativas?
 Sim Não
 - b) As tabelas apresentam autores que não estão apresentados nas referências?
 Sim (acrescentar nas referências) Não
9. Figuras e fotos
 - a) As legendas são auto-explicativas?
 Sim Não
 - b) Todas as figuras/fotos estão citadas no texto e vice-versa?
 Sim Não
10. Os valores numéricos (principalmente porcentagens) estão calculados corretamente?
 Sim Não
11. O disquete a ser enviado contém todo o texto do artigo em Word?
 Sim Não
12. As fotos eletrônicas estão em formato JPG com 300dpi?
 Sim Não



Sumário

EDITORIAL

- 107 **Estética e saúde mamária**
Cícero de Andrade Urban

ARTIGOS ORIGINAIS

- 109 **A imuno-histoquímica no linfonodo sentinela por câncer de mama: um estudo de 247 casos**
Antonio Alexandre de Castro, Elizabeth de Carvalho Alves, Roberto Alfonso Arcuri
- 114 **Mastalgias cíclicas: quando tratar medicamentosamente**
Flávio Nunes Sivini, Aurélio Molina, Cícero Ferreira Fernandes Costa, Flávio Murilo Pinto Sivini
- 119 **Comparação entre óleo de borragem e óleo de girassol quanto à eficácia no tratamento de mulheres com mastalgia cíclica**
Ana Leide Guerra dos Santos, Antônio S. S. Figueira Filho, Aurélio Molina da Costa, Rossano R. Fernandes Araújo

RELATOS DE CASO

- 130 **Mastopatia diabética**
Deborah Bandeira, Karen Soto Perez Panisset, Rafael Henrique S. Machado, Ana Helena Pereira Correia, Augusto César Rocha Peixoto, Afrânio Coelho-Oliveira
- 135 **Carcinoma adenóide cístico da mama**
Maria de Nazareth G. Ritto, Carlos Fernandes Baptista, Sandra M. Garcia de Almeida, Mario Gáspare Giordano, Ariadne Paula Feijó Braga, Rodrigo P. Basílio de Oliveira
- 138 **Carcinoma de mama em homem: biópsia de linfonodo sentinela e reconstrução do complexo aréolo-papilar**
Gil Facina, Yong Kyun Joo, Jorge Uehara, Paulo Eduardo Satio Higo, Afonso Celso Pinto Nazário, Cláudio Kemp, Luiz Henrique Gebrim

ARTIGO DE REVISÃO

- 141 **Terapia de reposição hormonal e a mama**
Alfredo Carlos S. D. Barros, Narjara Celi Oliveira Pereira



**Sociedade Brasileira
de Mastologia**

Sociedade Brasileira de Mastologia

Praça Floriano, 55, sala 801, Centro – 20031-050 – Rio de Janeiro – RJ
Tel.: (21) 2262-7306 / 2220-7111 Fax: (21) 2524-6227
e-mail: sbmasto@domain.com.br

EXPEDIENTE

Revista Brasileira de Mastologia, ISSN 0140-8058, é uma publicação trimestral da Sociedade Brasileira de Mastologia. A responsabilidade por conceitos emitidos nos artigos é exclusiva de seus autores.

Tiragem: 3.000 exemplares

Produção: Segmento Farma Editores Ltda. Rua Cunha Gago, 412, sala 21 – 05421-001 – Pinheiros, São Paulo – SP. Tel.: (11) 3039-5669 - e-mail: segmentofarma@segmentofarma.com.br

Diretor geral: Idelcio D. Patricio **Diretor executivo:** Jorge Rangel **Diretor editorial:** Maurício Domingues
Coordenadora editorial: Angela Helena Viel e Caline Devèze **Produção gráfica:** Marcelo Barra e Fabio Rangel **Cód. da publicação:** 2065.12.05



Estética e saúde mamária

Aestética é o estudo da forma ideal e da beleza. É a filosofia da arte. Segundo a tradição grega, apenas as pessoas saudáveis poderiam ser boas. Dessa forma, a bondade, a beleza e a saúde eram consideradas como propriedades naturais (*katà phýsin*). A maldade, a feiúra e a doença, por outro lado, eram antinaturais (*parà phýsin*).

Assim, enquanto para o grego era natural que as coisas fossem perfeitamente saudáveis (considerada como disposição natural) e aquilo que necessitava uma explicação era o fato de que as pessoas adoecessem (considerada como disposição antinatural); para o homem moderno e para a Organização Mundial da Saúde é justamente o contrário, a doença é que é algo natural do ser humano; a saúde, ou o estado de “perfeita saúde”, é um conceito ideal, nem sempre atingível.

Esta diferença de disposições leva ao seguinte questionamento: o belo é sempre saudável? Ou, dito de outra maneira: tudo o que é saudável é belo? E, se assim o fosse, devemos então buscar a beleza a qualquer custo?

O grande problema é justamente definir a beleza. Esta angústia epistemológica é algo que acompanha a própria história do homem, tanto na arte, quanto na ciência. Podemos perceber o belo quando nos deparamos com ele, mas seria irreal imaginar que conseguiremos nos aproximar da perfeição estética fora do universo artístico ou que esta em medicina seja sinônimo de perfeita saúde. Na saúde mamária, o que deveria ser considerado como verdadeiramente belo: a mama que amamentou muitos filhos e que adquiriu a ptose própria da idade e da sua fisiologia normal ou aquela que não cumpriu com a sua função natural e que permaneceu dentro dos parâmetros estéticos atuais esperados?

O culto à perfeição física do mundo greco-romano, historicamente, foi sendo substituído (mesmo que de maneira incompleta) pelo da glorificação da vida da tradição judaico-cristã, que dominou a maior parte da história do ocidente. Mas, mesmo assim, na pós-modernidade o culto ao corpo renasceu nos moldes clássicos. Hoje, somos mais helênicos do que nunca. Assim como os gregos tinham a Vênus de Milo, nós temos as modelos e as artistas como as hodiernas referências de beleza mamária. A sabedoria e a maternidade, por outro lado, que eram também

cultuadas pelos gregos e inseparáveis do belo, em nosso modelo atual fica apenas relegada a segundo plano. As mamas da pós-modernidade seriam mais forma do que função.

Dessa maneira, surgem alguns problemas relacionados com a procura de uma estética perfeita e a qualquer custo. Distúrbios alimentares, o comércio de medicamentos e cosméticos com promessas de melhorias estéticas sem comprovação científica e o número exagerado de intervenções estéticas com indicações duvidosas. Dentro deste grupo, a busca não é pela saúde, mas pela forma pura e simples. Estética e saúde aqui não caminham juntas e até mesmo uma pode vir em prejuízo da outra. O profissional que cuida da saúde mamária deve estar atento aos exageros e aos distúrbios psicológicos que possam estar envolvidos com buscas irreais e também com seus potenciais prejuízos.

É preciso salientar que as intervenções estéticas mamárias bem indicadas e realizadas de maneira científica e ética não ficam enquadradas no grupo acima referido. Elas tratam a mulher como um todo e buscam, com a melhora da forma, aumentar a qualidade de vida e a auto-estima. Mamas hipertrofiadas, com desenvolvimento insuficiente ou assimétrico, que causem danos posturais, psicológicos e dificuldades no exercício normal da sexualidade devem ser caracterizadas como patológicas. Merecem a mesma atenção e sensibilidade do mastologista que é dada às outras patologias mamárias. Estética e saúde precisam se encontrar harmoniosamente nestes casos.

Grandes progressos aconteceram na correção e no tratamento de deformidades adquiridas ou congênitas e na reconstrução após cirurgias oncológicas. Uma parcela significativa deles ocorreu graças à criatividade de cirurgiões plásticos brasileiros. Em relação às reconstruções em oncologia, existem atualmente técnicas transversais, que combinam a cirurgia plástica com a cirurgia oncológica, na chamada oncoplástica mamária. Aqui há uma combinação perfeita. Melhora a qualidade de vida da paciente oncológica, que assim, com uma forma adequada (algumas vezes melhor do que a que possuía antes do tratamento oncológico) e sem a sensação de mutilação, estará mais preparada para continuar o tratamento, seja com a quimioterapia ou com a radioterapia. Preserva ou até pode melhorar a qualidade de vida das pacientes.

Portanto, estética e saúde podem e precisam estar juntas. O caminho é a busca do equilíbrio e da prudência aristotélica e não o da perfeição do corpo pura e simples, como objeto de contemplação e admiração. Se o belo é realmente difícil de definir, ele não é menos do que a união entre a forma e o conteúdo. O que está intimamente ligada ao bom, ao justo e ao verdadeiro existente em cada um de nós. Esta lição dos gregos, infelizmente, parece que ficou esquecida na pós-modernidade. Cabe a nós, mastologistas, retomá-la.



Antonio Alexandre de Castro
Elizabeth de Carvalho Alves
Roberto Alfonso Arcuri

Aleph Patologia
Cirúrgica, Citopatologia
e Imunopatologia,
Rio de Janeiro

A IMUNO-HISTOQUÍMICA NO LINFONODO SENTINELA POR CÂNCER DE MAMA: UM ESTUDO DE 247 CASOS

Rev bras Mastol 2005; 3:109-113

UNITERMOS

Linfonodo sentinela;
Metástase;
Imuno-histoquímica;
Câncer de mama.

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi determinar, em pacientes com carcinoma mamário, o valor da imuno-histoquímica (IHQ) na detecção de micrometástase, submicrometástase e células tumorais isoladas em linfonodo sentinela (LNS) negativo na hematoxilina e eosina (HE). Foram estudados 247 LNS axilares diagnosticados entre 23 de agosto de 2000 e 27 de dezembro de 2003. O LNS fixado em formol foi seccionado em fatias de 2 mm de espessura. Após inclusão em parafina, de cada bloco realizou-se três cortes de 5 µm, com intervalos de 40 µm, corados na HE. Outros três cortes foram realizados em seqüência para IHQ (panticeratina AE1/AE3). Resultados: Os 247 LNS resultaram na HE 220 negativos (89%) e 27 positivos para metástases (11%). Na IHQ: 210 negativos (dos 220 casos negativos na HE) (concordância: 96%) e 27 positivos (dos 27 casos positivos na HE). Nos 10 casos negativos na HE (4,5% dos negativos), a IHQ resultou positiva. Conclusão: A pesquisa de citoceratinas por IHQ no LNS negativo na HE permite detectar um subgrupo de pacientes portadores de micrometástases, de submicrometástases ou de células tumorais isoladas, representando em nossa casuística 4,5% dos linfonodos negativos.

INTRODUÇÃO

A mastectomia radical segundo Halsted, baseada nos critérios de Handley da extensão contínua do tumor, visava controlar a doença localmente e foi o paradigma para o tratamento do câncer de mama de qualquer tipo ou tamanho; imperou no final do século XIX e em grande parte do século XX^{9,10}.

Fisher e col. iniciaram, em 1971, em Pittsburgh, o ensaio clínico B-04 comparando os resultados da mastectomia radical com a mastectomia total seguida de radioterapia; os resultados, após 25 anos de seguimento, foram recentemente publicados⁵.

Veronesi e col., no Instituto de Câncer de Milan, em 1973, começaram a selecionar pacientes para

comparar os resultados da mastectomia de Halsted com os da quadrantectomia, um novo modelo de cirurgia conservadora de mama; este estudo tem acompanhamento de 20 anos¹⁹.

Fisher, Anderson, Bryant e col., também em 1973, começaram o ensaio B-06, avaliando a eficácia da cirurgia conservadora da mama em pacientes com câncer estágio I ou II, com tumores de até 4 cm, usando a técnica de nodulectomia (*lumpectomy*) seguida de radioterapia; hoje, dispõem de resultados de 20 anos de acompanhamento⁴.

Um novo paradigma da cirurgia conservadora, confirmando que seus resultados são semelhantes aos da cirurgia radical, foi definitivamente estabelecido por Fisher, em 1980⁶, ao definir que o câncer de mama é, desde o seu início, uma doença sistêmica.

Porém, o conceito “conservador” estava limitado à mama, visto que a nova técnica mantinha o esvaziamento radical linfonodal axilar (ERLA) como prática inquestionável, apesar das suas complicações. A situação dos linfonodos axilares persiste até hoje, como o mais significativo fator prognóstico para paciente com tumor mamário em estágios iniciais.

A aplicação do conceito de Cabanas² do linfonodo sentinela (LNS) ao melanoma maligno, por Morton e col.¹⁷, aumentou significativamente a sensibilidade do estadiamento cirúrgico e forneceu as bases para a não realização do esvaziamento linfonodal axilar, quando o LNS resultar negativo, reduzindo, de maneira importante, o número destes procedimentos. As adaptações, realizadas por Krag e col.¹⁵, Giuliano e col.⁷ e Albertini e col.¹, ao mapeamento linfático e à biópsia do LNS para o câncer de mama, têm sido uma das mais significativas inovações cirúrgicas dos últimos anos, revolucionando o enfoque do tratamento do câncer de mama e criando um novo paradigma⁸.

O estudo intensivo do LNS permite ao patologista realizar, em um único linfonodo, um estudo mais detalhado e uma técnica mais precisa do que a habitual, através de cortes seriados e da imuno-histoquímica (IHQ), aumentando a acurácia do estadiamento.

O mapeamento linfático vem provando ser o método mais efetivo para determinar a situação da cadeia linfonodal. Seus dois principais problemas são técnicos: a habilidade cirúrgica em identificar o LNS (hoje com valores de 97% de sucesso) e a taxa de falso-negativos. Um LNS falso-negativo é definido como um LNS negativo com linfonodos positivos mais altos da cadeia linfática¹¹.

As micrometástases são lesões metastáticas maiores que 0,2 mm e de até 2 mm de diâmetro. A presença de células tumorais isoladas (CTI) ou em grupos de até 0,2 mm (submicrometástases), são geralmente detectadas pela IHQ ou por métodos moleculares, mas podem ser verificadas na técnica de hematoxilina e eosina (HE)¹⁸.

Se a situação do LNS traduz o estado de toda a cadeia linfonodal, existe um consenso de que o diagnóstico de micrometástase no LNS induz ao ERLA, embora este critério não seja aplicável a carcinoma mamário pequeno e positivo para receptores de estrogênio⁸.

As maiores dúvidas e propostas conflitantes existem em relação à conduta que deve ser seguida quando são detectadas submicrometástases pela IHQ. Trabalhos com grandes séries propõem, nestes casos, realizar o ERLA, enquanto outros autores avaliam que o risco de outros linfonodos estarem comprometidos é tão baixo que o esvaziamento axilar pode ser evitado. Inclusive considera-se a chance das CTI serem consequência da manipulação tumoral pela biópsia diagnóstica prévia¹⁶.

Considerando-se estes fatos e a necessidade de dados nacionais sobre sua incidência em nosso meio, o presente trabalho visa determinar o valor da IHQ na detecção de micrometástase e submicrometástase no LNS negativo na técnica de HE, de pacientes com carcinoma infiltrante de mama.

MÉTODO

Estudamos 247 linfonodos sentinelas axilares, de pacientes do sexo feminino, com carcinoma infiltrante mamário, diagnosticados entre 23 de agosto de 2000 e 27 de dezembro de 2003.

Os linfonodos foram retirados por diferentes equipes cirúrgicas, utilizando o método de azul patente V, o método de Tecnécio 99 fitato ou o método combinado.

Uma vez identificado pelo cirurgião, o LNS entregue ao patologista de sala foi cortado integralmente em fatias de até 2 mm, fixadas em formol tamponado a 3,7% (real) e incluído em parafina, cada fatia separada em um bloco. Foram realizados, de cada bloco, três cortes histológicos de 5 µm de espessura, com intervalos de 40 µm para coloração na HE e a seguir três cortes sequenciais de 5 µm de espessura em lâminas filmadas para IHQ. Nestes, foi utilizado o anticorpo pancitoceratina AE1/AE3 (M3515 Dako Co.), e visualizado pelo sistema EnVision (Dako Co).

As lâminas histopatológicas foram estudadas utilizando microscópio de luz clara e as lesões encontradas foram medidas ao microscópio, com ocular de grade milimétrica.

RESULTADOS

Dos 247 linfonodos sentinelas, 220 foram negativos (89%) e 27 foram positivos para metástases (11%) na coloração pela HE. Os estudos com pancitocerotina AE1/AE3 resultaram positivos nos 27 casos positivos na HE e negativos em 210 dos 220 casos negativos, em uma concordância de 96%. Nos 10 casos negativos na HE restantes (4% do total e 4,5% dos negativos), os estudos com pancitocerotina revelaram-se positivos (dois casos com micrometástases e oito com submicrometástases/células tumorais isoladas) (tabela 1). Não foram detectadas lesões tumorais metastáticas na revisão das lâminas de HE destes dez casos.

DISCUSSÃO

Cody e col.³ acreditam que, de todas as questões vinculadas, nenhuma é mais controversa que a identificação, o significado e a conduta na presença de micrometástases no LNS.

Jakub e col.¹³, de um total de 7.750 casos, analisaram 389 pacientes escolhidas com critérios restritos: tumores não-palpáveis, T1a ou T1b, com baixo grau nuclear e sem invasão vascular. Nos casos estu-

dados na fase pré-LNS acharam 0,62% de linfonodos comprometidos e, na época do mapeamento do LNS, este percentual alterou-se para 4,36%.

Krag e col.¹⁴, analisando os dados preliminares do ensaio NSABP-32, acharam que entre 10% e 20% dos casos em que os LNS foram negativos na HE, tornaram-se positivos com o estudo pela IHQ.

Jakub e col.¹², em uma série de 1.380 casos encontraram que 8% dos LNS negativos na HE foram transformados em positivos pela IHQ. Destes, 79,5% tiveram ERLA que mostrou, em 14,5% dos casos, a presença de linfonodos positivos.

Outros autores³ observaram que 10% a 15% das pacientes, que tiveram o LNS positivo exclusivamente pela IHQ, tiveram posteriormente no ERLA outros linfonodos axilares com metástases observadas na HE, tornando-se candidatas à quimioterapia sistêmica adjuvante.

Em nossa casuística, a pesquisa de citoceratinas, por IHQ no LNS negativo nos cortes corados pela HE, permitiu detectar um subgrupo de pacientes portadoras de micrometástases, de submicrometástases ou de células tumorais isoladas, que representaram 4,5% dos linfonodos negativos. Simultaneamente confirmou o grupo de pacientes verdadeiro negativo que apresenta um prognóstico melhor.

Grandes expectativas estão voltadas para os resultados dos ensaios clínicos em curso, na esperança que esclareçam o significado da doença micrometastática no câncer de mama²⁰.

Tabela 1 – Características do tumor primário, tamanho e tipo das metástases detectadas exclusivamente com IHQ.

Número do caso	Diagnóstico do tumor primário	T	Diâmetro do tumor (mm)	Tamanho das metástases (mm)	Tipo das metástases
10	CDI G2	1c	2	< 0,1	SMM
11	CDI G2	1c	2	3 células	CTI
44	CDI	x	–	células subcapsulares	CTI
80	CDI G3	1c	1,3	< 0,1	SMM
99	CDI – CLI	1c	2	NA	CTI
108	CDI	x	–	1,0	MM
149	CDI G3	1c	2	< 0,2	SMM
168	CDI G2	1c	1,5	0,35	MM
175	CDI G3	1c	2	NA	CTI
179	CDI G2	1c	2	< 0,2	SMM

CTI: células tumorais isoladas; SMM: submicrometástases; MM: micrometástases; CDI: carcinoma ductal infiltrante; CLI: carcinoma lobular infiltrante; G: grau histopatológico; NA: não aplicável.

KEY WORDS

Sentinel lymph nodes;
Metastases;
Immunohistochemistry;
Breast cancer.

ABSTRACT

IMMUNOHISTOCHEMISTRY OF SENTINEL LYMPH NODE IN BREAST CANCER: ANALYSIS OF 247 CASES

The objective of this research was to assess the increased ratio of tumour detection detected by immunohistochemistry (IHC) in HE negative sentinel lymph nodes (SLN) of patients with breast cancer. We studied 247 SLN of patients with breast cancer reports from August 23rd 2000 to December 27th 2003. The formalin-fixed SLN was sectioned in tissue slices about 2 mm thick. Following paraffin embedding, three 5- μ m-thick sections were cut from each slice and stained with HE. Another three sections were cut for IHC staining. Results: Of the 247 SLN, 220 were negative and 27 were positive for metastases with HE. IHC assays were positive in all HE-positive cases and negative in 210 of 220 HE-negative cases (concordance = 96%). The other 10 HE negative cases (4.5% of negative cases) were IHC positive. Comparisons of data from HE-stained sections and cytokeratin immunohistochemistry showed an overall sensitivity of 73% with 100% specificity. Conclusions: The addition of IHC in the study of serial sections of HE stained preparations from SLN negative patients with breast cancer increased the percentage of detection of metastatic tumour cells. Moreover, it identified subgroup of breast cancer with micrometastases that were stained only by IHC, representing, in our series, 4.5% of HE negative SLNs.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALBERTINI JJ, LYMAN GH, COX CE et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996;276:1818-22.
2. CABANAS RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-66.
3. CODY HS, BORGES PI, TAN LK. Redefining prognosis in node-negative breast cancer: can sentinel lymph node biopsy raise the threshold for systemic adjuvant therapy? *Ann Surg Oncol* 2004;11(Suppl):227s-30s.
4. FISHER B, ANDERSON S, BRYANT J et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41.
5. FISHER B, JEONG JH, ANDERSON S, BRYANT J, FISHER ER, WOLMARK N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002;347:567-75.
6. FISHER B. Laboratory and clinical research in breast cancer – a personal adventure: the David A. Karnofsky memorial lecture. *Cancer Res* 1980;40:3863-74.
7. GIULIANO AE, KIRGAN DM, GUENTHER JM et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-401.
8. GUENTHER JM, HANSEN NM, DIFRONZO L et al. Axillary dissection is not required for all patients with breast cancer and positive sentinel nodes. *Arch Surg* 2003;138:52-6.
9. HALSTED WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Johns Hopkins Hosp Rep* 1894-1895;4:297-350.
10. HALSTED WS. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1907;46:1-19.
11. JAKUB JW, COX CE, PIPPAS AW et al. Controversial topics in breast lymphatic mapping. *Semin Oncol* 2004;31:324-32.
12. JAKUB JW, DIAZ NM, EBERT MD et al. Completion axillary lymph node dissection minimizes the likelihood of false negatives for patients with invasive breast carcinoma and cytokeratin positive only sentinel lymph nodes. *Am J Surg* 2002;184:302-6.
13. JAKUB JW, EBERT MD, DIAZ NM et al. Effect of lymphatic mapping on diagnosis and treatment of patients with T1a, T1b favorable breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;237:838-43.
14. KRAG DN, JULIAN TB, HARLOW SP et al. NSABP-32: phase III, randomized trial comparing axillary resection with sentinel lymph node dissection: a description of the trial. *Ann Surg Oncol* 2004;11(Suppl):208S-10S.
15. KRAG DN, WEAVER DL, ALEX JC et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2:335-40.

16. MOORE KH, THALER HT, TAN LK et al. Immunohistochemically detected tumor cells in the sentinel lymph nodes of patients with breast carcinoma: biologic metastasis or procedural artifact? *Cancer* 2004;100:929-34.
17. MORTON DL, WEN DR, WONG JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.
18. SCHAWRTZ GF, GIULIANO AE, VERONESI U (Consensus Conference Committee). Proceedings of the Consensus Conference on the Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Carcinoma of the Breast, 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2002;94(10):2542-51.
19. VERONESI U, CASCINELLI N, MARIANI L et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1227-32.
20. WILKE LG, GIULIANO A. Sentinel lymph node biopsy in patients with early-stage breast cancer: status of the National Clinical Trial. *Surg Clin North Am* 2003;83:901-10.

Endereço para correspondência:

Antonio Alexandre da Costa
Rua Paissandu 200/801
22210-080 – Rio de Janeiro, RJ
E-mail: arcuri@unisys.com.br



Flávio Nunes Sivini
Aurélio Molina
Cícero Ferreira Fernandes Costa
Flávio Murilo Pinto Sivini

MASTALGIAS CÍCLICAS: QUANDO TRATAR MEDICAMENTOSAMENTE

Rev bras Mastol 2005; 3:114-118

Departamento Materno-Infantil da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco e Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife

UNITERMOS

Mastalgia;
Tratamento medicamentoso.

RESUMO

Nosso objetivo foi discutir a oportunidade do tratamento medicamentoso nas mastalgias cíclicas. Uma amostra de 128 pacientes com mastalgia cíclica de diferentes graus de intensidade foi submetida a tratamento não-medicamentoso (orientação verbal). Para avaliar a intensidade da dor, foi usada uma escala analógica visual da dor, antes e após tratamento. Usou-se também o *Cardiff Breast Score* (CBS) para avaliar a resposta clínica. Às pacientes que não melhoraram com a orientação verbal, foi oferecida a opção de tratamento medicamentoso, após considerações sobre custos, efeitos colaterais e resultado esperado. A análise dos dados foi feita com o teste do X^2 (Epi-Info 6.04). Verificou-se índice de sucesso com a orientação verbal de 59,4%, considerando critérios preestabelecidos no estudo. Ao grupo restante, de 52 mulheres (40,6%), ao qual foi oferecida a opção medicamentosa, apenas 14 (26,9%) resolveu fazê-la. Constatou-se, portanto, uma rejeição ao uso de drogas de 73,1%. Apenas o grupo que apresentava mastalgia intensa (grau III) aceitou a opção medicamentosa sem ressalvas e nesse aspecto houve diferença estatisticamente significativa ($p = 0,002$) quando comparados com os outros grupos de diferentes graus de mastalgia. O tratamento medicamentoso das mastalgias cíclicas deve ser feito, única e exclusivamente, após o insucesso da orientação verbal e após discussão criteriosa sobre custos, efeitos colaterais e efeito esperado das drogas e, particularmente, se a paciente manifestar o desejo de fazê-lo.

INTRODUÇÃO

Existe um grande número de opções terapêuticas no tratamento das mastalgias, incluindo a prescrição de diversos fármacos, muitas vezes de custo elevado, alguns com eficácia nem sempre comprovada e outros com efeitos colaterais, às vezes, sig-

nificativos. É reconhecido também que metade das pacientes tratadas terá recorrência em período curto de tempo, após terem experimentado melhora e suspenso o tratamento^{1,5}.

Para Blue e Harman⁴, uma vez discutida a causa e as opções de tratamento da dor mamária e o câncer

ter sido excluído, essas pacientes sem exceção descartam o tratamento medicamentoso.

A escolha do tratamento com a droga mais apropriada deve ser feita em conjunto com a paciente, levando em consideração a severidade da dor, as chances de melhora e os efeitos adversos^{6,9}.

Se a dor persiste após a orientação verbal e a paciente assim o desejar, o tratamento medicamentoso é então instituído. O uso em grande escala de produtos a base de vitamina B6, ácido linolênico¹⁷ e vitamina E^{3,8}, considerados produtos naturais, são os escolhidos pelas pacientes e considerados de primeira linha, embora se comportem com efeito pouco melhor que placebo.

Tomando como apoio a literatura pertinente, resolveu-se antes de tratar com as drogas consideradas eficazes, as nossas pacientes que não melhoraram com a orientação verbal, discutir aspectos inerentes ao seu uso, como: custos, efeitos colaterais, efeito esperado e opções terapêuticas. Aproveitou-se a oportunidade para fazer nova orientação verbal e analisar a reação do grupo diante da expectativa medicamentosa.

MÉTODOS

Ao grupo de 128 mulheres com queixa de mastalgia cíclica, atendido no ambulatório de Patologia Mamária, do Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros (CISAM), da Faculdade de Ciências Médicas / UPE, foi oferecido, inicialmente, o tratamento não-medicamentoso (Orientação verbal). A opção medicamentosa foi oferecida, posteriormente, àquelas que não melhoraram com a terapêutica inicial. O estudo foi do tipo prospectivo experimental, não controlado e ocorreu no período de 23 de dezembro de 1998 a 26 de agosto de 1999. Foram excluídas do estudo pacientes com patologia mamária detectável ao exame clínico ou após propedêutica pertinente (mamografia e/ou ultra-sonografia) ou que estivessem fazendo uso de drogas, que pudessem de alguma maneira influir na dor mamária: anticoncepcional hormonal, tamoxifeno, bromocriptina etc. Foram também excluídas, as pacientes com dor referida na mama, mas de causa extramamária e portadoras de mastalgia acíclica.

A mastalgia cíclica foi classificada em três diferentes categorias, levando-se em consideração a intensidade maior ou menor da dor: grau I (leve), grau II (moderado), grau III (intenso)².

Na mastalgia grau I (leve), as mamas eram pouco dolorosas, a dor não interferia nas atividades habituais e não requeria analgésicos. Na mastalgia grau II (mo-

derado), as mamas eram moderadamente dolorosas, a dor chegava a interferir com as atividades habituais e raramente requeria analgésicos. Na mastalgia grau III (intenso), as mamas eram intensamente dolorosas, a dor interferia nas atividades habituais e quase sempre necessitava de analgésicos. Ao grau 0 de mastalgia (ausência de dor), eram classificadas as pacientes que após tratamento não-medicamentoso (Orientação verbal) sentiam-se curadas.

A orientação verbal consiste na explicação convincente sobre a natureza não-neoplásica do sintoma; a não elevação do risco relativo para o câncer em suas portadoras e suas possíveis causas, além de sua evolução natural. Tudo isso, após exame físico detalhado com propedêutica pertinente. Nesse tipo de abordagem, a relação médico-paciente é fundamental.

Para permitir o referencial comparativo pré e pós-tratamento, as pacientes submeteram-se à avaliação basal da dor, que consistiu na verificação de parâmetros, de base subjetiva, informados pela paciente com supervisão e orientação do pesquisador:

- Classificação sintomática da dor mamária em graus I, II ou III (anamnese). Primeiro parâmetro, básico, alicerce do estudo.
- Atribuição de nota para a intensidade da dor mamária pela própria paciente de 0 a 10 (nota 10 para a dor máxima). Segundo parâmetro, secundário, usado como apoio.
- Avaliação da intensidade da dor mamária, mediante uso da Escala Linear Analógica Visual da dor, que foi apresentada à paciente pelo pesquisador. Terceiro parâmetro, secundário, também usado como apoio.

Para a análise evolutiva do quadro doloroso, foi utilizado o *Cardiff Breast Score* (CBS) modificado (usado unicamente após o tratamento) e consistia na auto-avaliação da paciente em relação à sua sintomatologia dolorosa⁷. Após a auto-avaliação a evolução foi categorizada em: cura, quando não há qualquer dor residual após tratamento; melhora, quando permanece alguma dor residual, mas considerada pela paciente perfeitamente tolerável; nenhuma resposta, a dor permanece inalterada e piora quando há um agravamento da sintomatologia.

A eficácia do tratamento não-medicamentoso foi constatada, quando pelo menos três dos quatro parâmetros (classificação sintomática da dor, nota atribuída pela paciente, escala linear analógica visual da dor e análise evolutiva do quadro doloroso) utilizados com essa finalidade, mostrassem diminuição de intensidade da dor em qualquer nível.

Às pacientes que não melhoraram com a orientação verbal foi oferecido a opção do tratamento medicamentoso (ácido linolênico, vitaminas e, excepcionalmente, tamoxifeno), sempre, após discussão sobre efeitos colaterais, custos e eficácia esperada. Analisou-se o percentual de aceitação do grupo diante da nova expectativa terapêutica, agora, farmacológica.

Em relação aos aspectos éticos, o estudo foi submetido ao Comitê de Ética em pesquisa do CI-SAM e aprovado.

RESULTADOS

A distribuição das 128 pacientes, em relação ao grau de intensidade da dor mamária antes do tratamento não-medicamentoso (Orientação verbal), está exposta na tabela 1. Observa-se que a maioria das pacientes apresentava mastalgia moderada.

Tabela 1. Distribuição das pacientes com mastalgia cíclica de acordo com o grau de intensidade da dor antes do tratamento não-medicamentoso (Orientação verbal).

Graus de intensidade antes do tratamento da dor	nº	%
Grau I (leve)	45	35,1
Grau II (moderado)	66	51,7
Grau III (intenso)	17	13,2
Total	128	100

Tabela 2. Resumo das pacientes com mastalgia cíclica nos diversos graus de intensidade da dor, no qual foi constatada a eficiência do tratamento não-medicamentoso (Orientação verbal), levando em consideração os métodos de avaliação propostos no estudo.

Eficiência do tratamento	Grau I		Grau II		Grau III		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sim	23	51,1	42	63,6	11	64,7	76	59,4
Não	22	48,9	24	36,4	6	35,3	52	40,6
Total	45	100	66	100	17	100	128	100

$$\chi^2 = 1,95; p = 0,16.$$

Tabela 3. Distribuição das pacientes com mastalgia cíclica nos diversos graus de intensidade da dor que aceitaram ou não o tratamento medicamentoso, após a falha da orientação verbal.

Tratamento medicamentoso	Grau I		Grau II		Grau III		Total	
	N	%	n	%	n	%	n	%
Sim	0	0	8	33,4	6	100	14	26,9
Não	22	100	16	66,6	0	0	38	73,1
Total	22	100	24	100	6	100	52	100

$$\chi^2 = 18,06; p = 0,002; RR = 5,75 (IC 95\%: 3,06 - 10,79). Fisher exact p = 0,0014.$$

A tabela 2 mostra o resumo das pacientes com mastalgia cíclica nos diversos graus de intensidade da dor, no qual, foi constatada a eficiência do tratamento não-medicamentoso (Orientação verbal). Das 128 pacientes estudadas, comprovou-se a eficiência do tratamento em 76 (59,4%). Essa eficiência foi diretamente proporcional à maior intensidade da sintomatologia, porém, não houve diferença estatisticamente significativa quando se comparou pacientes com graus II e III de mastalgia com as de grau I.

Considerando apenas as 52 pacientes (40,6%) que não melhoraram com o tratamento não-medicamentoso (Orientação verbal), verificou-se que somente 14 (26,9%) optou pelo uso de tratamento farmacológico. Um grupo quase três vezes maior (73,1%) preferiu não usar qualquer forma de tratamento medicamentoso, após discussão sobre custos, efeitos colaterais e eficácia esperada. Observou-se que o grupo apresentando mastalgia intensa (grau III) aceitou a opção medicamentosa sem ressalvas e nesse aspecto houve diferença estatisticamente significativa ($p = 0,002$) quando comparado com os outros grupos de diferentes intensidades da dor (tabela 3).

DISCUSSÃO

O índice de insucesso no tratamento das mastalgias cíclicas com a orientação verbal alcançou 40,6%, no estudo de Sivini e col.¹⁶ e 29,8%, no de Barros e col.². Por outro lado, no presente trabalho, constatou-se a rejeição ao uso de fármacos – opção restante – em

73,1% das pacientes que não obtiveram melhora com o tratamento não-medicamentoso. Surpreende-nos pelo fato de vivermos em uma cultura fortemente voltada para esse tipo de tratamento nas mais variadas circunstâncias. Isso aconteceu, provavelmente, em razão de havermos discutido previamente os efeitos colaterais, os custos e os limites terapêuticos dessas drogas, objetivo precípua de nosso trabalho. Ressalta-se que a orientação verbal foi novamente aplicada nesse momento. De fato, McFayden e col.¹³ afirmam que o tratamento não-medicamentoso (Orientação verbal) pode não alcançar todo o sucesso esperado na primeira consulta, pois requer uma quantidade de tempo considerável com a repetição de explicações da causa provável da dor e grande paciência.

Para a maioria das pacientes com sintomatologia mamária, a meta é aliviar os sintomas e a resolução do problema. Para cumpri-la, é preciso conhecimento atualizado combinado com tempo adequado usado com a paciente¹². Ao associar-se, considerações sobre aspectos terapêuticos inerentes ao uso de drogas, encontrou-se uma justificativa plausível para esse índice tão alto de rejeição (73,1%), evidentemente, não esperado.

Millet¹¹ chama a atenção para o tratamento da mastalgia moderada à severa, afirmando: “essa condição é um convite em potencial para o uso de medicamentos, às vezes ineficientes, ocasionalmente nocivos”. Nossa casuística mostra uma rejeição ao uso de drogas de 73,1%. No grupo que apresentava mastalgia de moderada intensidade, foi de 66,6%. Isso parece um fato novo.

Para Padden¹⁵, o medo latente de câncer que existe nas pacientes com mastalgia é o que as estimula a procurar ajuda médica. Uma vez que uma doença significativa é afastada, a maioria dessas pacientes responde à simples orientação verbal.

É pertinente colocar em evidência que, pacientes que rejeitaram o uso de drogas como segunda opção terapêutica, após o insucesso da orientação verbal, feita inicialmente, apesar de não se sentirem curadas, provavelmente, sentiram melhora, apesar de permanecerem com alguma dor residual, equivalente a CBS II, escore usado na *Cardiff Mastalgia Clinic* e que significa melhora com dor residual facilmente tolerável pela paciente⁷.

É prudente lembrar que em algumas pacientes os sintomas mamários irão desaparecer independentemente de qualquer terapêutica como foi muito bem observado por Fentiman e Hamed⁵ que afirmaram: “Para a maioria das pacientes com mastalgia cíclica a condição dura por dois a três meses e cura espontaneamente. Nessas circunstâncias, nenhum tratamento é necessário”. Considerar ainda o fato de que a dor varia em severidade de ciclo a ciclo¹¹.

Finalmente, se for considerado o índice de sucesso obtido com a orientação verbal, em nosso trabalho inicial, em 2001 de apenas 59,4%¹⁶ e atentar-se para o índice de rejeição à droga observado agora (38 pacientes, no grupo de 52 no qual o tratamento mostrou-se ineficiente), alcançou-se valores de 89% de pacientes tratadas de mastalgia cíclica sem uso de medicamentos. No entanto, nem todas as pacientes tratadas com a orientação verbal sentiram-se curadas. Mas, uma vez melhoradas, resolveram conviver com um pouco de dor, aliviadas, no entanto, da possibilidade de câncer concomitante. Valores referidos na literatura médica mundial mostram um índice de sucesso com a orientação verbal de 85%^{10,15}.

Conclui-se que o tratamento medicamentoso das mastalgias cíclicas deve ser feito única e exclusivamente, após o insucesso da orientação verbal e após discussão criteriosa sobre custos, efeitos colaterais e efeito esperado das drogas, e, particularmente, a paciente manifeste desejo de fazê-lo.

KEY WORDS

Mastalgia;
Drug therapy.

ABSTRACT

CYCLICAL MASTALGIAS: WHEN TO TREAT PHARMACOLOGICALLY

Our purpose was to discuss the opportunity of pharmacologic treatment in cyclic mastalgias. A total of 128 patients with cyclic mastalgia with different degrees of intensity were submitted to a nonpharmacologic treatment (reassurance). A visual linear analogical scale of the pain was used before and after the treatment in order to assess its severity. We also used a modified Cardiff Breast Score (CBS) to assess the clinical response. It was offered the option of pharmacologic treatment to the patients that were not benefited with reassurance, after considerations about costs, side effects and expected results. The data analysis was performed using the X² test (Epi-Info 6.04). We verified a success rate of 59,4% with reassurance considering preestablished criterions. To the remaining group of 52 women (40,6%) which was offered the pharmacological option, only 14 patients (26,9%) decided to do it. It was verified, therefore, a rejection to the pharmacologic treatment of 73,1%. Only the group with severe mastalgia (grade III) accepted the pharmacologic option without restrictions and in this aspect there was significant statistical difference (p = 0.002) when compared with the others groups with different degrees of mastalgia. The pharmacologic treatment of cyclic mastalgias should be done only and exclusively after the failure of reassurance and after a judicious discussion about costs, side effects and expected result of the drugs and, particularly, if the patient wishes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABRIATA G, BAHAMONDE J, BAZZANI M. Tamoxifen therapy for cyclical mastalgia: dose randomized trial. *The breast* 1997;5:212-3.
2. BARROS ACS, MOTTOLA J, RUIZ CA, BORGES MN, PINOTTI JA. Resultados da conduta não medicamentosa (orientação verbal) para tratamento da mastalgia. *Rev bras Mastol* 1997;73-8.
3. BESPALOV VG, BARASH NIU, IVANOVA AO et al. Study of an antioxidant dietary supplement [quot] Karinat [quot] in patients with benign breast disease. *Vopr Onkol* 2004;50:467-72.
4. BLUE J, HARMAN J. Mastalgia review: St Marks Breast Centre. *NZ Med* 1998;111:34-7.
5. FENTIMAN IS, HAMED H. Benign breast disease: who and how to treat for mastalgia. In: Figueira ASS, Dias EN, Silva HMS, Barbosa CSD, eds. *Mastology - Breast disease*. 1st ed. Amsterdam: Elsevier; 1995; 10-1.
6. GATELEY CA, MADDOX PR, MANSEL RE, HUGHES LE. Mastalgia refractory to drug treatment. *Br J Surg* 1990;77:1110-2.
7. GATELEY CA, MIERS M, MANSEL RE, HUGHES LE. Drug treatments for mastalgia: 17 years experience in the Cardiff mastalgia clinic. *J R Soc Med* 1992;85:12-5.
8. GOYAL A, MANSEL RE. A randomized multicenter study of gamolenic acid (Efamast) with and without antioxidant vitamins and minerals in the management of mastalgia. *Breast* 2005;11:41-7.
9. HOLLAND PA, GATELEY CA. Drug therapy of mastalgia. What are the options?. *Drugs* 1994;48:709-16.
10. MADDOX PR, MANSEL RE. Management of breast pain and nodularity. *World J Surg* 1989;13:699-705.
11. MANSEL RE. Breast pain. *BMJ* 1994;309:866-9.
12. MARCHANT DJ. Benign breast disease. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2002;29:1-20.
13. MCFADYEN IJ, FORREST APMF, CHETTY U, RAAB G. Cyclical breast pain – some observations and the difficulties in treatment. *B J Clin Pract* 1992;46:161-4.
14. MILLET AV. Clinical management of breast pain: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57:451-61.
15. PADDEN DL. Mastalgia: evaluation and management. *Nurse Pract Forum* 2000;11:213-8.
16. SIVINI FN, MOLINA A, COSTA CFF, SIVINI FMP. Mastalgias cíclicas: Tratamento não-medicamentoso (orientação verbal). *RBGO* 2001;23:77-82.
17. WETZIG NR. Mastalgia: a 3 year Australian study. *Aust N Z J Surg* 1994;64:329-31.

Endereço para correspondência:

Flávio Nunes Sivini
Av. Boa Viagem, 5600, ap 302
51030-000 – Recife – PE
E-mail: flaviosivini@globo.com



Ana Leide Guerra dos Santos
 Antônio S. S. Figueira Filho
 Aurélio Molina da Costa
 Rossano R. Fernandes Araújo

Disciplina de Mastologia
 da Faculdade de Ciências
 Médicas da Universidade
 de Pernambuco

COMPARAÇÃO ENTRE ÓLEO DE BORRAGEM E ÓLEO DE GIRASSOL QUANTO À EFICÁCIA NO TRATAMENTO DE MULHERES COM MASTALGIA CÍCLICA

Rev bras Mastol 2005; 3:119-129

UNITERMOS

Ácidos graxos essenciais;
 Dor mamária cíclica;
 Tratamento.

RESUMO

A mastalgia cíclica constitui freqüente e exagerado processo fisiológico, recorrente na fase lútea do ciclo menstrual. Quando intensa, passa a comprometer a qualidade de vida da mulher, por interferir em suas atividades cotidianas. Com o objetivo de determinar, comparativamente, a efetividade e os possíveis efeitos dos óleos de borragem e de girassol, no tratamento da mastalgia cíclica moderada à intensa, foi realizado um estudo aleatório, duplo cego, tipo ensaio clínico, no período de fevereiro de 2001 a dezembro de 2002, envolvendo 111 mulheres. Mensalmente, a intensidade de dor mamária foi avaliada por escala visual analógica (EVA). As participantes foram subdivididas em dois grupos, segundo medicamento administrado, a saber, 56 em uso de cápsulas de óleo de borragem e 55 de óleo de girassol, ambos na dose de 1 cápsula ao dia, durante três meses. Ao final do tratamento, a evolução das intensidades de dor de cada paciente foi avaliada pelo *Cardiff Breast Score*, para determinação da responsividade terapêutica. A taxa de resposta terapêutica foi 71,4% e 76,4%, respectivamente para o óleo de borragem e de girassol, não havendo diferença, estatisticamente significativa, entre os medicamentos. A cefaléia, o estresse percebido e o edema mamário reduziram-se em ambos os grupos. Três mulheres do grupo do óleo de girassol apresentaram sangramento vaginal profuso. Concluiu-se que ambos os medicamentos foram eficazes no tratamento da mastalgia cíclica moderada à intensa. São necessários estudos adicionais para determinar a relação custo/benefício do óleo de girassol.

INTRODUÇÃO

Para a maioria das mulheres, a mastalgia pré-menstrual constitui-se de processo fisiológico com duração de dois a três dias, de leve intensidade, autolimitado e que não interfere na vida sexual, familiar ou nas atividades de trabalho¹. Todavia, para algumas, essa mastalgia cíclica é um problema com maior duração, de sete a 15 dias, que, quando intenso e cronicamente persistente, passa a interferir na qualidade de vida², podendo levar

a manifestações, como ansiedade ou depressão³⁻⁵. Algumas vezes essa dor é progressiva e estende-se por todo o ciclo menstrual, com reforço no período pré-menstrual, características que fizeram com que fosse classificada, anteriormente, como mastalgia intensa.

Embora a palpação possa ser normal, a intensidade da mastalgia cíclica, avaliada por escala linear analógica^{1,6}, é superior à da dor não-cíclica, assim como as nodularidades e as áreas de espessamento do

parênquima são mais freqüentes. No entanto, o grau de nodularidade mamária, que pode ser difuso, não está relacionado de forma mensurável à extensão e à intensidade da mastalgia cíclica^{7,8}.

A dor cíclica freqüentemente é bilateral, podendo ser unilateral^{8,9}. Com freqüência é mais intensa nos quadrantes superiores externos e comumente irradia-se para a axila, descendo pelo braço até o cotovelo, via nervo intercostobraquial¹ e, eventualmente, para o dorso. Outras características observadas na mastalgia cíclica são os termos “peso” e “sensibilidade ao toque das mamas”, referidas pelas mulheres, quando o desconforto mamário é acentuado^{1,8}.

Após a caracterização clínica da dor como cíclica e dos exames complementares, que subsidiam a propedêutica para afastar patologia mamária, principalmente, câncer subclínico, o sintoma mastalgia deve ser valorizado pelo mastologista, estabelecendo-se uma boa relação médico-paciente, no momento do diagnóstico.

Antes de se instituir a terapêutica medicamentosa, é importante a abordagem psicoterapêutica, já que muitas vezes, por trás da sintomatologia da dor, existe o medo de doença grave ou de câncer da mama. Por esse motivo, a primeira conduta diante de uma paciente com mastodínia é explicar-lhe, de forma exaustiva, que a dor representa o exagero de um processo fisiológico, de forma a convencer a mulher de que se trata de um processo de natureza benigna e não neoplásica⁹.

Deve-se seguir a orientação verbal, terapêutica não-medicamentosa, que provavelmente atua restabelecendo o equilíbrio emocional, promovendo controle da ansiedade e das oscilações do humor; permitindo à mulher que o sintoma seja encarado com naturalidade tornando-o suportável, sem que a dor interfira na qualidade de vida ou fazendo com que a percepção da dor mamária seja atenuada^{5,10}.

Segundo alguns autores^{1,2,10,11}, o tratamento medicamentoso é reservado para as mulheres que não respondem à orientação verbal e às medidas gerais. A dor de grau moderado a intenso, que interfere em suas atividades cotidianas, justifica a terapêutica adicional.

Existem várias opções farmacológicas com resultados variáveis. Em 1988, Goodwin e col.¹², por meio de revisão da literatura, classificaram o óleo de prímula (OP) como definitivo na terapêutica da dor mamária cíclica. Essa terapêutica surgiu com base na suposição de que a mastalgia ocorria devido a anormalidades na síntese de prostaglandinas, secundárias a uma dieta inadequada de ácidos graxos essenciais (AGEs), acarretando deficiência desses ácidos. Esta hipótese moti-

vou pesquisadores britânicos a testar a suplementação dos AGEs no tratamento da dor mamária, cujo uso terapêutico foi liberado, na Inglaterra, em 1991.

Posteriormente a Escola Britânica de Mastologia de Cardiff¹ preconizou, como primeira linha, o OP, enquanto alguns autores brasileiros^{10,13,14} passaram a prescrever o OP ou os compostos de AGEs poliinsaturados.

Os AGEs possuem três funções principais. São precursores dos metabólitos biologicamente ativos, transportam colesterol¹⁵ e determinam flexibilidade e fluidez da membrana celular, que permitem a difusão de várias substâncias importantes para o metabolismo celular e função imunológica, além de influenciarem na atividade dos receptores ligados às membranas¹⁶.

Os AGEs poliinsaturados gama-linolênico e linoléico, que não são sintetizados no organismo e têm como fonte exclusivamente a dieta, são precursores das prostaglandinas. A relação aumentada entre ácidos graxos saturados/insaturados acarreta condição de hipersensibilidade hormonal mamária aos estrógenos e à prolactina (PRL), provavelmente, pela dificuldade de síntese de PGE₁, moduladora da ação desses hormônios¹⁰.

Na membrana celular, os AGEs estão presentes como ácidos graxos livres e triglicérides ou são esterificados a fosfolipídios e colesterol, competindo com os ácidos graxos saturados, na incorporação para dentro da membrana.

Os receptores hormonais, presentes na parte interna das membranas ricas em ácidos graxos saturados, possuem maior afinidade pelos seus respectivos hormônios, que aqueles nas membranas ricas em ácidos graxos poliinsaturados¹⁶. Assim sendo, quando o nível de ácidos graxos saturados é mais elevado que o de ácidos graxos poliinsaturados, a afinidade do receptor está aumentada, assim como a potência hormonal, resultando em exagerada resposta do órgão final com nível normal de hormônio circulante¹⁰.

Os metabólitos do ácido gama-linolênico (GLA) são precursores de pequenas moléculas biologicamente ativas, os eucosanóides (que incluem prostaglandinas, leucotrienos e outros derivados), reguladores das características da atividade celular, que atuam localmente^{16,17}.

A PGE₁, derivada dos AGEs, é conhecida como segundo mensageiro de PRL, por aumentar os níveis desse hormônio. Níveis baixos de GLA e de seus metabólitos resultam em redução dos níveis de PGE₁ e levam à exagerada resposta do órgão à prolactina^{7,10,16}. O aumento na formação de PGE₁ desliga o efeito periférico da PRL¹⁵.

O que explicaria um nível normal de hormônios produzir exagerados efeitos, tal como a mastalgia intensa, poderia ser a redução dos efeitos do GLA sobre os receptores de membrana e sobre a produção de eucosanóides e prostaglandinas¹⁵.

Como os óleos de borragem¹⁸ e de girassol¹⁷ são fontes de ácidos gama-linolênico, linoléico e oléico, a utilização do óleo de girassol, para o tratamento de mulheres com mastalgia cíclica, poderia constituir-se em conduta alternativa ao uso do OP ou de borragem.

O objetivo deste trabalho foi determinar comparativamente a efetividade e os efeitos adversos dos óleos de borragem e de girassol, no tratamento de mulheres com queixa de mastalgia cíclica.

MÉTODO

Por meio de ensaio clínico, aleatório, duplo cego, no período de fevereiro de 2001 a dezembro de 2002, foram estudadas 111 pacientes, encaminhadas ou que espontaneamente buscaram atendimento médico, correspondendo ao tamanho amostral calculado pelo módulo STATCALC, do programa EPI INFO2000, versão 1.0, de 14 de junho de 2000, do Centers for Disease Control & Prevention (CDC) – World Health Organization (WHO), adotadas as premissas de tamanho populacional igual a 400, erro absoluto de precisão igual a 7,8%, prevalência esperada de 60%, efeito desejado igual a 1 e nível de significância de 0,05, para a fórmula de Pocock.

Oitenta e seis (77,5%) pacientes foram atendidas no Hospital Universitário Osvaldo Cruz (HUOC) – hospital público da Universidade de Pernambuco (UPE). Vinte e cinco pacientes (22,5%) tiveram atendimento na clínica privada Prof. Antonio Figueira Filho (CPAFF), especializada em mastologia.

Foram considerados critérios de inclusão: ter buscado atendimento no Ambulatório de Mastologia do Hospital Universitário Osvaldo Cruz ou no Instituto de Mama do Recife, no período de fevereiro de 2001 a dezembro de 2002; queixa de mastalgia, que interferia nas atividades habituais da paciente, avaliada como cíclica, de moderada à intensa, pela pesquisadora; ter idade entre 14 e 50 anos à época da aceitação a participar da pesquisa.

Admitiram-se como critérios de exclusão: engravidar durante a pesquisa; estar em lactação; apresentar ciclos menstruais irregulares; ter diagnóstico de patologia mamária durante a pesquisa ou nos três meses, que antecederam o ingresso; estar em uso de

medicamentos que interferissem sobre o mecanismo fisiológico da dor mamária, no período de três meses anteriores ao ingresso na pesquisa. Foram excluídas as pacientes em uso de moduladores seletivos da atividade estrogênica, anticoncepcionais, danazol, bromocriptina, gestrinona, antiinflamatórios, lisurida e análogos GnRH; pacientes sem condição de acompanhamento para o acompanhamento ambulatorial; história de trauma ou de cirurgia mamária nos três meses que antecederam seu ingresso na pesquisa.

Foi considerada como critério de descontinuação a presença de efeitos colaterais que contra-indicassem o uso de qualquer dos medicamentos.

Foram consideradas como variáveis de controle: idade, escolaridade, idade de início da mastalgia, tempo de mastalgia cíclica, menarca, paridade, idade ao primeiro parto a termo, tempo de lactação, estresse percebido e fatores referentes à consulta ao mastologista, incluindo ter sido primeira consulta, demora na busca de atendimento à mastalgia, pensar que a dor pudesse ser sintoma de câncer.

As variáveis independentes foram:

- Tipo de medicamento, considerado como a substância química fornecida à paciente, para uso por via oral, durante três meses consecutivos. Essa variável foi o critério de subdivisão das pacientes em dois grupos, a saber: grupo A, 56 mulheres (50,5%), que fizeram uso de medicamento contendo óleo de borragem (Gamax[®]), na dose de 1 cápsula ao dia, e grupo B, 55 mulheres (49,5%), que usaram medicamento contendo óleo de girassol, na mesma dose. Ambos os medicamentos foram fornecidos pelo Laboratório Hebron.

A composição química dos medicamentos foi determinada pelo método de esterificação da técnica adaptada de Hartman e Lago, utilizando cromatógrafo a gás GC 17 A Shimadzu, classe GC10, com coluna cromatográfica de sílica fundida Supercowav 10, de 30 m e 0,25 mm de d.l, em temperatura de coluna aquecida a 1° C/min, de 170° C até 725° C, por 10 min; vaporizador a 250° C; detector a 170° C, em fluxo de gás hélio de 1 ml/min e razão de divisão de amostra no injetor igual a 1/50. Os resultados estão expressos na tabela 1.

As variáveis dependentes foram:

- CBS¹, variável avaliativa da evolução do quadro doloroso, resultante do tratamento, categorizada em: Grau I – remissão total da dor, considerada como resposta excelente; Grau

Tabela 1. Composição química dos medicamentos administrados aos grupos A (óleo de borragem) e B (óleo de girassol).

	Compostos administrados às pacientes	
	Óleo de borragem (% m/m) ¹	Óleo de girassol (% m/m) ²
Mirístico	0,434	0,7 ± 0,03
Palmítico	94,9	63,88 ± 1,9
Palmitoleico	1,21	0,94 ± 0,05
Esteárico	36,06	39,65 ± 1,14
Oléico	166,95	284,81 ± 8,37
Linoléico	325,66	598,39 ± 21,33
γ-Linolênico	179,91	–
α-Linolênico	1,21	2,87 ± 0,1
Lignocérico	–	2,48 ± 0,02
Octadecatetraenóico	1,04	–
Eicosanóico	2,25	2,82 ± 0,06
Eicosenóico	33,11	1,43 ± 0,04
Eicosadienóico	1,3	–
Docosanóico	1,44	7,30 ± 0,19
Docosenóico	21,11	–
Nervônico	13,73	–
Não-identificados	2,95	0,22 ± 0,06

Nota: Resultados de análise conforme laudos emitidos pelo Laboratório de Lípidos, do Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

II – remissão parcial com permanência de alguma dor residual, considerada pela paciente como perfeitamente tolerável, caracterizando resposta boa; Grau III – resposta pobre, com dor de intensidade avaliada pela paciente como considerável; Grau IV – resposta ausente, caracterizada por dor mamária inalterada;

- CBS terapêutico¹, através do qual foi avaliada a resposta terapêutica em função da evolução da mastalgia, conforme exposto na tabela 2;
- Alterações da sintomatologia associada à mastalgia cíclica, referentes ao edema mamário, à cefaléia e à irritabilidade pré-menstruais, em resposta à terapêutica;

- Efeitos referidos espontaneamente pelas pacientes, concomitantes ao tratamento.

As mulheres, encaminhadas por médicos ginecologistas ou mastologistas, por solicitação da pesquisadora ou que chegaram espontaneamente aos locais do estudo, com queixa de mastalgia, e que se incluíam nos critérios para o ensaio clínico, foram convidadas a participar do estudo. Foram-lhes explicados os objetivos da pesquisa e aquelas que concordaram em participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, previamente aprovado pela Comissão de Ética do HUOC. Para as pacientes menores de 18 anos, a explicação dos objetivos e o consentimento formal foram apresentados ao responsável legal, a quem coube decidir com a paciente sua participação.

Tabela 2. Classificação dos graus de resposta terapêutica aos AGEs pelo Cardiff Breast Score⁶⁵.

CBS terapêutico	CBS	Resposta	Mastalgia
Responsivo	I	excelente	ausente
	II	boa	residual tolerável
Não-responsivo	III	pobre	residual considerável
	IV	ausente	inalterada

Inicialmente as pacientes foram submetidas à anamnese dirigida, à qual se seguiu exame físico, obedecendo a todos os procedimentos da propedêutica mamária. Objetivando excluir patologias, foi solicitada ultra-sonografia mamária para todas as pacientes, à qual se associou mamografia para mulheres com idade a partir de 35 anos, com risco aumentado de desenvolver câncer de mama ou que tinham anormalidades mamárias identificadas ao exame físico, assim como para todas aquelas com idade superior a 39 anos.

A escala visual analógica de dor (EVA) foi apresentada à paciente, sendo-lhe solicitado que avaliasse a intensidade de sua dor mamária, atribuindo-lhe nota de 0 a 10 e indicando a expressão facial que mais bem correspondia a sua dor na primeira consulta.

A EVA^{1,6} consiste na representação gráfica, graduada de 0 a 10, cujos valores correspondem a cores, variando do branco ao vermelho vinho, na mesma ordem do espectro luminoso. As cores existem tanto na escala numérica (figura 1), quanto na avaliação qualitativa representada por expressões faciais (figura 2). Sucedem-se suavemente, em ordem crescente de intensidade, do branco, que significa ausência de dor e

equivale à nota zero na EVA, até a cor vinho, que corresponde à dor intensa e nota 10. As cores auxiliam na avaliação já que são tão mais intensas quanto maior a nota a ser atribuída, assim como também se modificam as expressões faciais.

Para a avaliação da mastalgia na primeira consulta, as pacientes foram orientadas quanto ao significado das notas da EVA, conforme exposto na tabela 3, considerando-se atividades normais aquelas que compuseram o cotidiano da paciente, tais como: dormir, manter relações sexuais, abraçar, varrer, passar a ferro, dançar, praticar esportes, deitar de bruços etc.

Após a avaliação da dor mamária por meio da EVA e tranquilização, por meio das informações, a pesquisadora orientou cada paciente quanto à mudança de hábitos em relação à dieta e ao uso do sutiã adequado e, também, entregou-lhes as mesmas instruções por escrito.

Para cada paciente foram preparadas seis caixas, cada uma contendo um *blister*, com 15 cápsulas de óleo de borragem ou de óleo de girassol, visualmente idênticas, acondicionadas em embalagens iguais e rotuladas como Gamax®, independentemente de seu

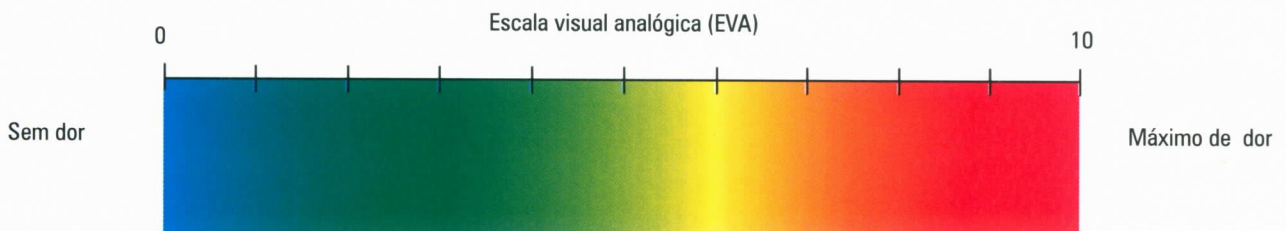


Figura 1. Escala visual analógica (EVA) de dor, graduada de zero a dez, colorida segundo o espectro luminoso.

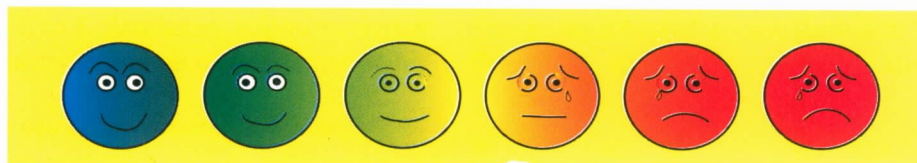


Figura 2. Verso da escala visual analógica (EVA) de dor, com representações faciais (carinhas), graduada de dois em dois pontos, em correspondência com as cores do espectro luminoso.

Tabela 3. Critérios informados à paciente para atribuição da nota correspondente à intensidade de dor mamária.

Nota da EVA	Mastalgia	Interferência em atividades normais	Necessidade de uso de analgésicos
Zero – ausência de dor	–	–	–
1 a 4	Leve	Ausente	Não
5 a 7	Moderada	Presente	Raramente
8 a 10	Intensa	Presente	Quase sempre

conteúdo, diferindo exclusivamente por um único número serial impresso nas seis caixas. Ao bioestatística foi entregue a relação contendo a correspondência entre o número serial e o grupo a que pertenceria a paciente, correspondência essa desconhecida da pesquisadora até o final da coleta de dados.

Ao final da primeira consulta, cada paciente recebeu duas caixas de medicamento, cujo número serial correspondeu a sua ordem de ingresso na pesquisa, número esse que foi anotado na ficha de dados, elaborada especialmente para essa finalidade, na qual se registravam também os dados de anamneses e exames físicos mensais.

Mensalmente, foi efetuado acompanhamento de cada paciente, constituído por exame físico, avaliação da sintomatologia associada à mastalgia, anotação dos efeitos, esperados ou não, referidos pela paciente e reavaliação da intensidade da mastalgia, além da entrega de mais duas caixas, de mesmo número serial, contendo o número de cápsulas necessárias para 30 dias de tratamento. Ao final do terceiro mês, a paciente permaneceu sendo atendida no serviço de mastologia, porém, não mais como integrante da pesquisa.

Os dados foram processados com o programa EPI-INFO 2000, versão 1.0, de 14 julho de 2000, do CDC-WHO.

Os testes estatísticos, realizados em nível de significância de 0,05, foram qui quadrado, para análise da associação entre variáveis e *p* de Fisher, para as variáveis cujas distribuições apresentaram frequências menores que o permitido pela regra de Cochran.

Para as variáveis descritivas amostrais foram utilizadas medidas de posição central e de dispersão, assim como distribuições de frequências absolutas e percentuais.

RESULTADOS

Na tabela 4, são apresentados os resultados da comparação entre os grupos terapêuticos A e B, com relação às variáveis de controle.

Os dois grupos terapêuticos não diferiram estatisticamente quanto à idade, escolaridade, idade de início da mastalgia, tempo de mastalgia cíclica, menarca, paridade, idade ao primeiro parto a termo, tempo de lactação, estresse percebido e fatores referentes à consulta ao mastologista. As médias etárias dos grupos terapêuticos A e B foram respectivamente iguais a $17 \pm 2,2$ anos e

$17,6 \pm 1,5$ anos, para as adolescentes ($p = 0,53$), $31,4 \pm 6,2$ anos e $32,3 \pm 4,6$ anos para as mulheres no menarca ($p = 0,46$) e $44,8 \pm 2,5$ anos e $43,4 \pm 2,9$ anos, para as pacientes pré-menopausadas ($p = 0,34$).

Avaliando a eficácia dos dois tratamentos pela diminuição da intensidade da mastalgia, determinada pelo CBS terapêutico, tomada a primeira avaliação como padrão, constatou-se não ter havido diferença estatisticamente significativa entre os grupos terapêuticos (tabela 5).

As taxas de responsividade à terapêutica foram iguais a 71,4% e 76,4%, respectivamente nos grupos A (óleo de borragem) e B (óleo de girassol).

Considerando os efeitos pré-menstruais associados à mastalgia cíclica de edema mamário, cefaléia e estresse percebido, identificou-se que as drogas não diferiram estatisticamente (tabela 6).

No grupo A, a manutenção do edema mamário foi mais freqüente que no grupo B. Exclusivamente no grupo B houve cefaléia de início, concomitante com o tratamento (dois casos \Rightarrow 16,7%) e aumento do estresse percebido (dois casos \Rightarrow 4,5%), além de maior freqüência de aumento do edema mamário em relação ao grupo A (tabela 7).

Analisando os efeitos referidos pelas pacientes, concomitantes ao tratamento, quanto às alterações menstruais do fluxo e da cólica, constatou-se que os grupos terapêuticos não apresentaram diferença estatisticamente significativa (tabela 4). A manutenção da cólica menstrual foi referida, exclusivamente, por pacientes do grupo B (dois casos \Rightarrow 10,5%).

Na primeira consulta: 1 \Rightarrow 39 (35,1%) pacientes referiram cólica menstrual; 2 \Rightarrow 34 (30,6%) pacientes relataram alteração de fluxo menstrual.

Com início associado ao uso dos medicamentos, sete pacientes (6,3%) referiram enjôo, cinco (71,4%) do grupo B e duas (28,6%) do grupo A; enquanto cinco pacientes (4,5%) queixaram-se de tonturas, quatro (80%) incluídas no grupo B.

Quatro mulheres descontinuaram o tratamento por efeitos medicamentosos indesejáveis. Três mulheres (75%), incluídas no grupo B, apresentaram sangramento uterino profuso com duração entre 12 e 20 dias, que cessou com a interrupção do medicamento; uma paciente (25%) do grupo A desenvolveu intolerância gástrica, com sintomatologia que exigiu suspensão da terapêutica.

Tabela 4. Distribuição das variáveis de controle, segundo o grupo terapêutico – HUOC e CPAFF – fevereiro 2001 – dezembro 2002.

Variáveis de controle	Grupo terapêutico						Testes estatísticos	
	A		B		Total		χ^2	p
	n	%	n	%	n	%		
Idade							3,26	0,2
Adolescência (14 – 19)	7	12,5	8	14,5	15	13,5		
Menacme (20 – 40)	37	66,1	42	76,4	79	71,2		
Pré-menopausa (41 – 50)	12	21,4	5	9,1	17	15,3		
Escolaridade							1,69	0,43
Até 1º grau	16	28,6	17	31,5	33	30		
2º grau completo ou incompleto	26	46,4	29	53,7	55	50		
3º grau completo ou incompleto	14	25	8	14,8	22	20		
Idade de início da mastalgia (anos)							4,3	0,12
9 – 19	18	32,2	12	21,8	30	27		
20 – 40	32	57,1	41	74,6	73	65,8		
41 – 50	6	10,7	2	3,6	8	7,2		
Tempo de mastalgia cíclica							0,01	0,91
< 2 anos	23	41,1	22	40	45	40,5		
≥ 2 anos	33	58,9	33	60	66	59,5		
Menarca							0,07	0,78
< 13 anos	22	39,3	23	41,8	45	40,5		
≥ 13 anos	34	60,7	32	58,2	66	59,5		
Paridade							0,08	0,78
0 – 1 parto	32	57,1	30	54,5	62	55,9		
2 – 15 partos	24	42,9	25	45,5	49	44,1		
Idade ao primeiro parto a termo							1,70	0,19
≤ 19 anos	32	57,1	38	69,1	70	63,1		
> 19 anos	24	42,9	17	30,9	41	36,9		
Tempo de lactação							3,77	0,05
Inadequado (< 6 meses)	18	36,7	13	61,9	31	44,3		
Adequado (≥ 6 meses)	31	63,3	8	38,1	39	55,7		
Estresse percebido							0,18	0,68
presente	42	75	40	80	86	77,5		
ausente	14	25	11	20	25	22,5		
Fatores referentes à consulta ao mastologista								
primeira consulta	28	50	25	45,5	53	47,7	0,23	0,63
demora na buscar de atendimento	29	51,8	21	38,2	50	45	2,07	0,15
pensar que a dor pudesse ser sintoma de câncer	33	58,9	31	56,4	64	57,6	0,07	0,78

Nota: Grupo A ⇒ óleo de borragem; grupo B ⇒ óleo de girassol.

Tabela 5. Classificação das 111 pacientes pelo *Cardiff Breast Score* terapêutico segundo grupo – HUOC e CPAFF – fevereiro 2001 – dezembro 2002.

Classificação segundo o <i>Cardiff Breast Score</i> terapêutico	Grupo terapêutico					
	A		B		Total	
	n	%	n	%	n	%
Não-responsiva	16	28,6	13	23,6	29	26,1
Responsiva	40	71,4	42	76,4	82	73,9
Total	56	100	55	100	111	100

Nota: Grupo A \Rightarrow óleo de borragem; grupo B \Rightarrow óleo de girassol. $\chi^2 = 0,35$, g.l.=1, $p = 0,55$.

Tabela 6. Distribuição dos efeitos pré-menstruais associados à mastalgia cíclica, segundo grupo terapêutico de 111 pacientes – HUOC e CPAFF – fevereiro 2001 – dezembro 2002.

Efeitos pré-menstruais associados à mastalgia cíclica	Grupo terapêutico						Testes estatísticos	
	A		B		Total		χ^2	p
	n	%	n	%	n	%		
Edema mamário							0,49	0,78
redução ou desaparecimento	38	88,4	35	87,5	73	88		
manutenção	4	9,3	3	7,5	7	8,4		
aumento	1	2,3	2	5	3	3,6		
Total ¹	43	100	40	100	83	100		
Cefaléia							0,55	0,46
redução ou desaparecimento	12	100	10	83,4	22	91,6		
início após medicamento	–	–	2	16,7	2	8,3		
Total ²	12	100	12	100	24	100		
Estresse percebido							$p_{\text{Fisher}} = 0,32$	
redução ou desaparecimento	41	97,7	41	93,2	82	95,4		
manutenção	1	2,3	1	2,3	2	2,3		
aumento	–	–	2	4,5	2	2,3		
Total ³	42	100	44	100	86	100		

Nota: Das pacientes com queixa na primeira consulta: 1 \Rightarrow 83 (74,8%) referiram edema mamário; 2 \Rightarrow 24 (21,6%) relataram cefaléia; 3 \Rightarrow 86 (77,5%) referiram estresse percebido; grupo A \Rightarrow óleo de borragem; grupo B \Rightarrow óleo de girassol.

Tabela 7. Distribuição dos efeitos referidos por 111 pacientes com mastalgia cíclica segundo grupo terapêutico – HUOC e CPAFF – fevereiro 2001 – dezembro 2002.

Efeitos referidos	Grupo terapêutico						Testes estatísticos	
	A		B		Total		χ^2	P
	n	%	n	%	n	%		
Cólica menstrual							0,23	
redução ou desaparecimento	20	100	17	89,4	37	94,8		
manutenção	–	–	2	10,5	2	5,1		
Total ¹	20	100	19	100	39	100		
Fluxo menstrual							0,84	
redução ou normalização	12	75	13	72,2	25	73,5		
aumento	4	25	5	27,8	9	26,5		
Total ²	16	100	18	100	34	100		

Nota: Grupo A \Rightarrow óleo de borragem; grupo B \Rightarrow óleo de girassol; na primeira consulta: 1 \Rightarrow 39 (35,1%) pacientes referiram cólica menstrual; 2 \Rightarrow 34 (30,6%) pacientes relataram alteração de fluxo menstrual.

DISCUSSÃO

Dentre as opções terapêuticas para alívio ou cura da mastalgia cíclica, os AGEs, incluídos o óleo de borragem e o de prímula, constituem medicamentos de primeira linha, devido a sua efetividade comprovada por vários autores^{1,14,19,20}. Embora o óleo de girassol seja rico em AGEs e de baixo custo, não se encontrou, na literatura consultada, estudo em que o mesmo tivesse sido empregado para o tratamento da mastalgia cíclica. Esse fato impossibilitou a comparação dos resultados da presente pesquisa com os de outros estudos.

Na primeira consulta, por meio de anamnese, foram coletadas informações sobre possíveis fatores relacionados à mastalgia cíclica, cuja importância deve ser ressaltada, embora não tenham sido objetivo do presente estudo.

Menke e col.¹³ referem que a mastalgia cíclica acomete mulheres da puberdade aos 35 anos de idade, porém, pode ocorrer mais tardiamente, no climatério, e costuma cessar quando se instala a menopausa. Embora possa haver remissão espontânea durante o menacme, o curso natural mais comum é o crônico, com crises algícas intermitentes e duração de seis meses a um ano. No entanto, Hughes e col.¹ afirmam que, quando a mastalgia cíclica surge antes dos 20 anos de idade, tende a persistir por toda a vida reprodutiva, sugerindo ainda que as pacientes jovens podem requerer tratamento mais prolongado devido a recorrências mais freqüentes. Segundo Fox e col.²¹, no curso crônico, a mastalgia pode se fazer acompanhar de depressão.

Bilieu⁸ relatou que, no início do menacme, habitualmente a sensação dolorosa é leve e a mama não apresenta alterações palpatórias importantes. Na maioria das vezes, a dor apresenta reforço pré-menstrual, associado a ingurgitamento mamário local. Em torno dos 30 anos de idade, a mastalgia tende a associar-se a nodularidades mamárias, mais freqüentemente em quadrantes superiores laterais, a pequenos nódulos agrupados ou a áreas de espessamento, podendo a fibrose determinar nódulo que simule neoplasia. Essas alterações, quando identificadas pela paciente ao autoexame das mamas, podem gerar ansiedade, aumento do estresse percebido e a associação da dor ao câncer, que pode aumentar a intensidade da dor mamária.

A informação sobre a idade à menarca foi valorizada na anamnese, não apenas como elemento da história ginecológica da paciente, mas também como estimativa do tempo de tratamento com os AGEs, porque essa ocorrência, quando tardia, acarreta ciclos ovulatórios menos numerosos. Considerando que os

ciclos ovulatórios promovem o desenvolvimento do parênquima mamário e as alterações funcionais²⁴, pode-se supor que menor número de ciclos retarde a maturação metabólica tecidual mamária e, portanto, a resposta terapêutica aos AGEs, requerendo maior tempo de tratamento.

Quanto aos fatores reprodutivos referentes à paridade, idade ao primeiro parto e tempo de lactação, não se observou diferença estatisticamente significativa entre usuárias de óleo de borragem e de girassol.

Questionadas na anamnese inicial, as pacientes, que afirmaram ter estresse percebido, descreveram-no como sentimentos de irritabilidade, depressão, ansiedade ou estresse. Diversos estudos^{3,4,5} sugerem que a mama pode ser órgão de choque dos distúrbios emocionais de algumas mulheres referindo dor mamária intensa ou, até mesmo, muito intensa, da mesma forma que podem apresentar distúrbios gastrintestinais, menstruais³ ou transtorno disfórico pré-menstrual.

A orientação verbal, contribuindo para a tranquilização da paciente¹, associada às instruções para dieta mais equilibrada entre ácidos graxos poliinsaturados e saturados, necessária para o metabolismo lipídico e função celular saudável¹⁵, podem ter concorrido para menor hipersensibilidade do epitélio mamário aos hormônios ovarianos^{8,16} e, conseqüentemente, maior efetividade dos medicamentos.

No presente trabalho, as condutas terapêuticas não-medicamentosas, orientação verbal, instruções referentes à dieta adequada e ao uso do sutiã apropriado, foram adotadas uniformemente a todas as pacientes, como recomendado na literatura consultada, podendo ter contribuído para a redução da mastalgia cíclica e, até mesmo, para o desaparecimento do estresse percebido. Para 79,3% das pacientes, não era a primeira consulta ao mastologista e a dor tinha duração igual ou superior a dois anos. Assim sendo, a diminuição da dor mamária, exclusivamente por ação das terapêuticas não-medicamentosas, estaria restrita apenas a 20,7% das pacientes, ou seja, àquelas que tinham menos de dois anos de mastalgia cíclica moderada à intensa e referiam ser sua primeira consulta ao mastologista. Segundo Hughes e col.¹ e Ader e Shriver², justifica-se a terapêutica medicamentosa nos casos de mastalgia moderada à intensa, tal como as pacientes do presente estudo.

As taxas de resposta terapêutica, iguais a 71,4% e 76,4%, respectivamente para os óleos de borragem e girassol, após tratamento por três meses, embora tenham sido inferiores à relatada por Cheung¹⁹, igual a 97%, não são comparáveis, uma vez que esse autor tratou as pa-

cientes com óleo de prímula e por seis meses. Alguns autores¹⁶ referem que é necessário o mínimo de quatro meses de uso dos ácidos essenciais para obter resposta terapêutica, por se tratar de suplementação lenta, afirmação que permite aventar a hipótese de o tempo de três meses ter sido insuficiente para se observar a diferença de resposta aos medicamentos estudados.

A ausência de diferença estatisticamente significativa das respostas terapêuticas entre o óleo de borragem e o de girassol é justificável pela semelhança da composição química desses ácidos, cuja metabolização se faz por vias análogas, produzindo PGE₁, o que explica:

- Redução de sintomas de cefaléia e irritabilidade, pela redução da concentração de monooxidase A, com conseqüente aumento da liberação de serotonina, dopamina, adrenalina e norepinefrina;
- Melhora parcial ou total da cólica menstrual, pela diminuição da síntese de prostaglandina H₂, ocasionando, no útero, diminuição da atividade contrátil, com conseqüente redução da hipertonia e da isquemia, devido à redução das concentrações de PGE₂ e F_{2α};
- Redução do edema mamário devido à diminuição da liberação histamínica e da produção de mucopolissacarídeos, com conseqüente redução de pressão osmótica local, evitando o extravasamento de líquido para o estroma mamário.

Embora o óleo de girassol possa ter causado efeito indesejável, uma vez que na presente pesquisa três mulheres apresentaram sangramento uterino intenso, tendo descontinuado o tratamento, talvez esta seja a única desvantagem e restrição ao uso do medicamento, sendo necessários estudos adicionais.

Para compreensão desse possível efeito adverso, sangramento, faz-se necessário explicar a composição dos AGE, contidos nos óleos de girassol e de borragem.

Existem dois tipos de AGEs, os n-3 e os n-6, respectivamente, grupo omega-3, composto por ácidos eicosapentanoico (EPA) e docosahexaenoico, e o grupo omega-6, formado pelo conjunto dos ácidos linoléico, gama-linolênico e araquidônico¹⁷. Esses AGEs são os principais componentes biológicos das membranas celulares; o equilíbrio da proporção entre eles, na dieta, é necessário para a função celular saudável.

Horrobin e col.¹⁷, em estudo sobre anormalidades nos níveis de AGEs em mulheres com síndrome pré-menstrual e doenças benignas da mama, concluíram que existem anormalidades dos AGEs n-6, não por

ingesta ou absorção deficientes, mas, provavelmente, por redução da conversão do ácido linoléico a seus metabólitos, dados esses que permitem supor que as mesmas anormalidades podem estar presentes em mulheres portadoras de mastalgia cíclica.

A primeira justificativa para a ocorrência do sangramento pode ser o predomínio dos ácidos poliinsaturados n-3 sobre os n-6, na composição do óleo de girassol. Os AGEs n-3 são importantes para evitar trombose, que é a maior complicação da doença aterosclerótica coronariana, uma vez que o ácido EPA tem ação poderosa antitrombótica, por inibir a síntese de tromboxano A₂, via ácido araquidônico, nas plaquetas, o que diminui a agregação plaquetária, além de aumentar a síntese de tromboxano A₃, com função antiagregante plaquetária. A maior proporção dos ácidos graxos omega-3 também reduz os níveis do fator VII de coagulação (proconvertina), restringindo a via extrínseca da cascata de coagulação, assim como a adesividade e aglutinação plaquetárias, essenciais à fixação do coágulo sanguíneo nos tecidos.

Esses mecanismos podem ter ocorrido nas três mulheres, que apresentaram sangramento profuso, corrigido pela suspensão da droga.

Constar que ambas os medicamentos demonstraram ser igualmente eficazes para a mastalgia cíclica, sugere que o óleo de girassol pode ser uma alternativa não-hormonal para o tratamento da dor mamária, em substituição aos óleos de prímula ou de borragem, de custo mais baixo, o que deverá ser alvo de estudos para análise da relação custo-benefício.

O presente trabalho permitiu sugerir que o óleo de borragem é efetivo para o tratamento da mastalgia cíclica, com mínimos efeitos adversos, sendo uma alternativa ao óleo de prímula e que o óleo de girassol também poderá constituir-se em alternativa ao óleo de prímula, como fonte rica em AGEs, uma vez que é de baixo custo. No entanto, deve-se reconhecer a necessidade de novos estudos para determinar a relação custo/benefício do medicamento.

As taxas de responsividade terapêutica para os óleos de borragem e girassol foram semelhantes, ou seja, ambos foram efetivos no tratamento da mastalgia cíclica. Os dois medicamentos promoveram efeitos semelhantes nos sintomas associados à mastalgia. Ocorreu efeito colateral indesejável em três pacientes, que utilizaram o óleo de girassol, constituído por alteração menstrual importante (sangramento profuso). Os medicamentos não diferiram estatisticamente quanto aos efeitos referidos de redução ou desaparecimento da cólica menstrual e diminuição ou normalização do fluxo menstrual.

KEY WORDS

Essential fatty acids;
Cyclical breast pain;
Therapeutics.

ABSTRACT

COMPARISON OF BORAGE OIL AND SUNFLOWER OIL ACCORDING TO THE EFFICACY FOR THE TREATMENT OF WOMEN WITH CYCLICAL MASTALGIA

Cyclical mastalgia is a frequent condition and represents an exacerbation of the physiological process, recurring in the luteal phase of the menstrual cycle. When it is intense, it impairs a woman's quality of life, because it interferes on her daily activities. In order to make a comparative evaluation of the effectiveness and adverse effects of borage and sunflower oils in the treatment of moderate to severe cyclical mastalgia, a double-blind randomized study of clinical trial type was carried out between February 2001 and December 2002 involving 111 women. The intensity of breast pain was assessed on a monthly basis by means of the analogic visual scale. The participants were subdivided as follows into two groups according to the drug administered: 56 were given borage oil tablets and 55 sunflower oil, 1 tablet per day for both groups over a period of three months. At the end of the treatment, the evolution in the intensity of the pain of each patient was compared with the Cardiff Breast Score for an assessment of the responsiveness to treatment. The responsiveness rates were 71.4% and 76.4%, respectively for the borage and sunflower oil groups, no statistically significant differences being found. Although headache, perceived stress and mammary edema had reduced in both groups; uterine bleeding occurred in three patients, as a serious side effect of sunflower oil. Further studies, however, are needed to determine the cost-benefit ratio of sunflower oil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- HUGHES LE, MANSEL RE, WEBSTER DJT. Benign disorders and diseases of the breast concepts and clinical management. Breast pain and nodularity. 2nd ed. London: WB Saunders. 2000;95-121.
- ADER DN, SHRIVER LTCD. Update on clinical and research issue in cyclical mastalgia. *Breast J* 1998; 4(1):25-32.
- DOWNEY HM, DEADOMAN JM, DAVIES C, LEINSTER SJ. Psychological characteristics of women with cyclical mastalgia. *Breast Dis* 1993;6:99.
- JENKINS P, JAMIL N, GATELEY C, MANSEL RE. Psychiatry illness in patients with severe treatment-resistant mastalgia. *Gen Hosp Psychiat* 1993;15:55-7.
- RAMIREZ AJ, JARRET SR, HAMED H, SMITH P, FENTIMAN IS. Psychosocial distress associated with severe mastalgia. In: Mansel, RE (ed). Recent developments in the study of benign breast disease. London: Parthenon. 1993;109-16.
- PIMENTA CAM. Escalas de avaliação de dor. In: Teixeira MJ, Côrrea CF, Pimenta CAM. Dor: conceitos gerais. São Paulo: Limay. 1994;71-86.
- FENTIMAN IS. Tratamento da dor mamária. In: Herris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Doenças da mama. 2nd ed. Rio de Janeiro: Medsi. 2002;65-71.
- BELIEU RM. Mastodinia. In: Marchant DJ. Clínicas obstétricas e ginecológicas da América do Norte – tratamento atual das doenças da mama I: doença benigna. Rio de Janeiro: Interlivros; 1994. p. 471-88.
- CATALIOTTI L, BIANCHI S, CIATTO S. Patologia mamária benigna. In: Veronesi U, Luini A, Costa A, Andreoli C. Mastologia oncológica. Rio de Janeiro: Medsi. 2002;171-8.
- BARROS ACS, NAZÁRIO ACP. Alterações funcionais benignas das mamas. In: Barros ACS, Silva HMS, Dias E N, Nazário ACP, Figueira Filho ASS. Mastologia – condutas. Rio de Janeiro: Revinter. 1999;28-33.
- GOES Jr JS. Displasias mamárias; alterações funcionais benignas das mamas (módulo II). In: Reunião de Consenso em Mastologia, I. Comissão Científica. Soc Bras Mastol. São Paulo; 1994.
- GOODWIN PJ, NEELAM M, BOYD NF. Cyclical mastopathy: a critical review of therapy. *Br J Surg* 1988;75(9):837-44.
- MENKE CH, BIAZÚS JV, XAVIER NL et al. Rotinas em Mastologia. Porto Alegre: Artes Médicas Sul. 2000;73-5.
- FIGUEIRA ASS, ARAÚJO R, SANTOS ALG, RAMALHO EH, PETRILLI A. Uso do ácido gama-linolênico em pacientes portadoras de mastalgia. In: Congresso Luso-Brasileiro de Mastologia. III^o, 1996, Recife. Anais, 1996.
- DIXON M, SAINSBURY R. Manual das doenças da mama. 2 ed., Rio de Janeiro: Revinter. 2001;43-85.
- GATELEY CA, MADDOX PR, PRITCHARD GA et al. Plasma fatty acid profiles in benign disorders. *Br J Surg* 1992;79:407-9
- HORROBIN DF, MANKU MS, BRUSH M, CALLENDER K, PREECE PE, MANSEL RE. Abnormalities in plasma essential fatty acids levels in women with premenstrual syndrome and with non-malignant breast disease. *J Nutr Med* 1991;2:259-64.
- NEWALL CA, ANDERSON LA, PHILLIPSON JD. Herbal medicines – a guide for health care professionals. London: Pharmaceutical Press. 1996;49-113.
- CHEUNG KL. Management of cyclical mastalgia in oriental women; pioneer experience of using gamolenic acid (EFAMAST) in Asia. *Aust N J Surg, Australia* 1999;69(7):492-4.
- HORROBIN DF. Nutritional and medical importance of gamma-linolenic acid. *Prog Lipid Res* 1992;31(2):163-94.

Endereço para correspondência:

Ana Leide Guerra dos Santos
Rua Nicaragua, 99 – Espinheiro – Recife – PE
E-mail: analeidegs@uol.com.br



Deborah Bandeira
 Karen Soto Perez Panisset
 Rafael Henrique S. Machado
 Ana Helena Pereira Correia
 Augusto César Rocha Peixoto
 Afrânio Coelho-Oliveira

*Serviço de Ginecologia
 do Hospital Universitário
 Clementino Fraga Filho
 da Universidade Federal
 do Rio de Janeiro*

MASTOPATIA DIABÉTICA

Rev bras Mastol 2005; 3:130-132

UNITERMOS

Mastopatia;
 Diabetes.

RESUMO

A mastopatia diabética é uma doença rara fibroinflamatória da mama, decorrente da reação auto-imune de acúmulo anormal de proteínas de matriz, causada pela hiperglicemia. Ocorre em pacientes diabéticas de longa data, principalmente as do tipo 1 e que se encontram na pré-menopausa. Aqui se relata um caso de mastopatia diabética em uma mulher de 71 anos de idade, com história de diabetes melito tipo 2, insulino-dependente, de 20 anos de duração, que tinha sido submetida a uma cirurgia plástica mamária aos 35 anos de idade. O exame físico mostrava uma massa endurecida, pouco definida e móvel no quadrante inferior externo, medindo 2 cm. Não possuía expressão mamográfica ou ultra-sonográfica. A biópsia excisional do nódulo e subsequente exame histopatológico revelaram lobulite linfocítica esclerosante ou mastopatia diabética. O exame clínico pode mimetizar neoplasia maligna de mama e o diagnóstico histopatológico deve ser obrigatório para diagnóstico diferencial.

INTRODUÇÃO

A mastopatia diabética é uma entidade fibroinflamatória rara, de possível etiologia auto-imune, decorrente dos efeitos da hiperglicemia no tecido conjuntivo mamário. Foi primeiramente descrita por Soler e Khardori, em 1984, em pacientes com

diabetes melito do tipo 1, insulino-dependente, a maioria na pré-menopausa³. Apresenta-se, normalmente, como nodulação de consistência endurecida, indolor e móvel, semelhante ao câncer de mama e os achados radiológicos, também, podem mimetizar malignidade^{1,3-5}. Por esse motivo, requer confirmação histopatológica.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente de 71 anos de idade, com história de hipertensão arterial e diabetes melito tipo 2, insulino-dependente há 20 anos. Desenvolveu insuficiência renal crônica, sendo necessário tratamento com diálise peritoneal semanal. Não possuía antecedente familiar de câncer de mama, nem história de uso prévio de reposição hormonal. Foi submetida à mastoplastia redutora aos 35 anos de idade. Foi encaminhada ao ambulatório de Mastologia do Serviço de Ginecologia do HUCFF por apresentar um nódulo na mama direita. Ao exame físico, o tumor era móvel, endurecido, mal definido e entremeado por parênquima mamário heterogêneo. Localizava-se no quadrante inferior externo e media cerca de 2 cm. Não possuía expressão ecográfica ou mamográfica. A punção aspirativa por agulha fina do referido nódulo, revelou material inadequado para o diagnóstico, devido à ausência de elementos representativos do parênquima mamário. Frente ao quadro clínico, foi realizada biópsia excisional do nódulo, com laudo histopatológico de lobulite linfocítica esclerosante ou mastopatia diabética (MD). A paciente teve boa evolução pós-operatória e, após 20 meses de seguimento, não apresentava sinais de recidiva.

DISCUSSÃO

A MD é uma condição incomum, cuja fisiopatologia é pouco conhecida. Embora, pareça ser ocasionada pela expansão primária da matriz de colágeno, secundária à hiperglicemia prolongada do processo diabético. Logo, a MD pode desenvolver-se em casos de diabetes mal controlados com ou sem o uso de insulina. A maioria dos pacientes é insulino-dependente e tem uma ou mais complicações secundárias ao diabetes, como neuropatia, nefropatia e retinopatia, no momento do diagnóstico.

Clinicamente apresenta-se como uma massa palpável, indolor e móvel. Tem consistência endurecida e assemelha-se com o carcinoma mamário. A lesão pode não ser visível à mamografia (algumas vezes pode somente mostrar uma assimetria focal de densidade), devido ao parênquima fibroglandular bastante denso que é, normalmente, comum nestas pacientes. Usualmente, a imagem ultra-sonográfica é um nódulo hipoeecóico com sombra acústica posterior. A MD pode apresentar-se com um ou múltiplos nódulos, que podem variar de 5 mm a 6 cm de diâmetro².

Vários sinônimos são usados na literatura para descrever a MD como doença fibrótica diabética da mama, mastopatia fibrótica, mastopatia linfocítica e,

atualmente, é chamada de lobulite linfocítica esclerosante. Nos trabalhos publicados até o momento, grande parte das pacientes encontra-se na pré-menopausa, é mais comum em mulheres, porém, pode ocorrer em homens e simular ginecomastia².

A punção por agulha fina fornece, frequentemente, material inadequado para o diagnóstico, devido à hipocelularidade como resultado da extensa fibrose². Com isso, uma biópsia de fragmentos ou cirúrgica é recomendada para o diagnóstico final.

O típico padrão histopatológico é a fibrose do tipo quelóide, lobulite linfocítica, perivasculite e células epitelióides. Pode-se notar uma fibrose estromal densa e atrofia lobular. O infiltrado lobular é constituído, principalmente, por linfócitos B. Estes achados estão usualmente presentes, embora não sejam específicos desta doença (figuras 1, 2 e 3).

A lobulite linfocítica foi descrita em associação com uma variedade de doenças auto-imunes, incluindo tireoidite de Hashimoto e lúpus eritematoso sistêmico, levantando-se à hipótese de reação auto-imune do acúmulo anormal de estroma colágeno^{4,5}.

A história natural desta doença ainda é desconhecida, sendo necessário mais estudos de seguimento destas pacientes. A associação de tumores sólidos mamários e o diabetes de longa data com o desenvolvimento da mastopatia fibrosa é condição importante no diagnóstico diferencial com o câncer de mama.

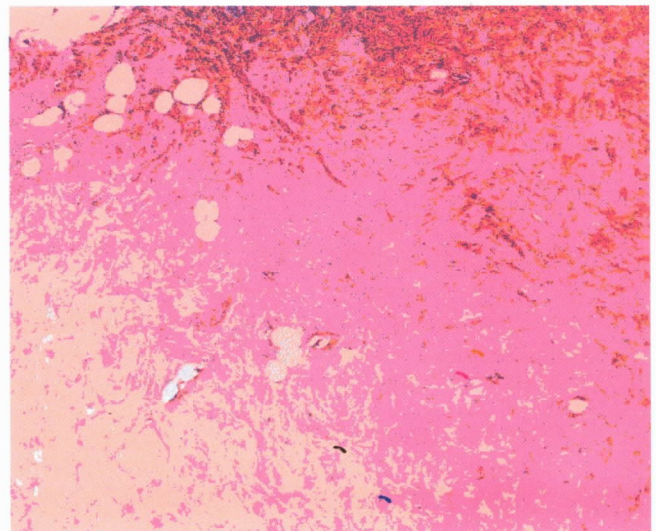


Figura 1. Marcante expansão do estroma mamário por fibrose compacta. Escassos adipócitos de permeio (HE - 40 x).

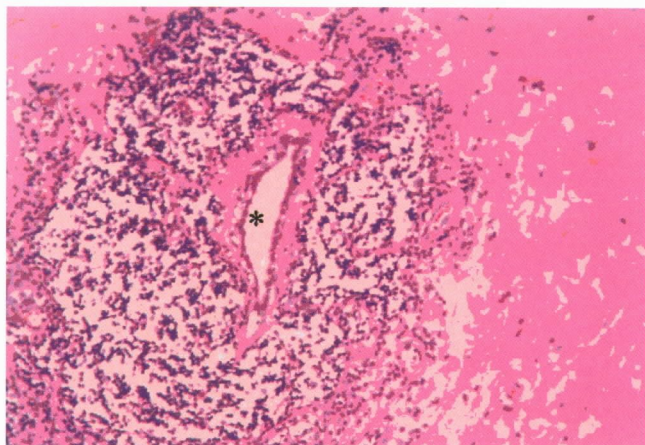


Figura 2. No detalhe, permeação de estrutura ductal (asterisco) pelas células inflamatórias, com destruição dos ácinos adjacentes (HE – 100x).

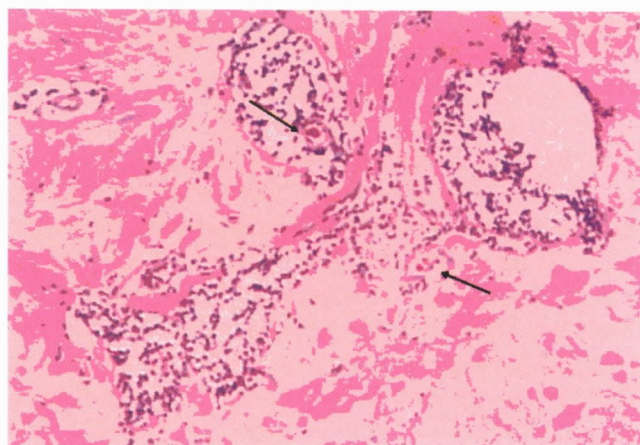


Figura 3. Infiltrado inflamatório mononuclear envolvendo estruturas vasculares, caracterizando vasculite (setas) (HE – 100x).

KEY WORDS

Mastopathy;
Diabetes.

ABSTRACT

DIABETIC MASTOPATHY

Diabetic mastopathy is a rare fibroinflammatory breast disease decurrent of autoimmune reaction to the accumulation of abnormal matrix proteins, caused by hyperglycemia. It occurs in long-standing insulin dependent, mainly with type I diabetes, and pre-menopause patients. We present a case of diabetic mastopathy in a 71-year-old woman with a history of insulin-dependent diabetes mellitus type II of 20 years duration who has done a mammary plastic surgery. Physical examination showed a stony-hard, ill-defined but freely movable mass at lower outer quadrant measuring 2 cm. It didn't have mammographic neither ultrasonographic findings. Excisional biopsy of the nodule was performed and the histopathological examination of the lesion revealed sclerosing lymphocitic lobulitis or diabetic mastopathy. Clinical and ultrasonographic exams mimic breast cancer and for this reason the histological diagnosis must be useful for differential diagnosis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDREWS-TANG D, DIAMOND BA, ROGERS L, BUTLER D. Diabetic mastopathy: adjunctive use of ultrasound and utility of core biopsy in diagnosis. *Breast J* 2000;3(6):183-8.
2. MOTTOLA JR J, MAZZOCATO FM, BERRETINI JR. LC et al. Diabetic mastopathy. Uncommon cause of inflammatory disease of the breast. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2002;24:(8):535-9.
3. SOLER NG, KHardori R. Fibrous disease of the breast, thyroiditis, and cheirarthopathy in type I diabetes mellitus. *Lancet* 1984;1:193-5.

4. WEINSTEIN SP, CONANT EF, OREL SG, LAWTON TJ, ACS G. Diabetic mastopathy in men: imaging findings in two patients. *Radiology* 2001;219(3):797-9.
5. ZIMMERLI L, YURTSEVER H, CONEN D, TRUNINGER K. A diabetic breast lump. *Lancet* 2000;357:1670.

Endereço para correspondência:

Deborah Bandeira
Rua Comendador Martinelli 185/201, Grajaú
20561-060 – Rio de Janeiro – RJ
E-mail: d.bandeira@globo.com



PRÓSTATA



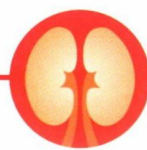
PULMÃO



MAMA



MIELOMA
MÚLTIPLO



RIM

Proporcione qualidade de vida ao paciente com metástases ósseas



ZOMETA® é
comprovadamente
eficaz no tratamento
das metástases ósseas
de diversos tipos de
tumores.^{1 a 5}

ZOMETA®

ácido zoledrônico



ZOMETA® - ácido zoledrônico - Forma farmacêutica e apresentações: Solução concentrada para infusão acondicionada em frasco-ampola de plástico incolor. Embalagem contendo 1 frasco-ampola de 5 ml.

Indicações: • Prevenção de eventos relacionados ao esqueleto (fraturas patológicas, compressão espinhal, radioterapia/cirurgia nos ossos ou hipercalemia induzida por tumor) em pacientes com tumor maligno avançado com comprometimento ósseo.

• Tratamento da hipercalemia induzida por tumor.

Posologia: Para tratamento de metástases ósseas e de lesões osteolíticas em associação com terapêutica antineoplásica padrão, a dose recomendada é 4 mg administrada por infusão intravenosa durante 15 minutos, cada 3 ou 4 semanas. Para o tratamento da HIT - Hipercalemia induzida por tumor, a dose recomendada é de 4 mg administrada em infusão intravenosa única, durante 15 minutos. Pacientes que mostrarem resposta completa e recaída ou que são refratários ao tratamento inicial, devem ser retratados com Zometa 8 mg administrado em infusão intravenosa única, durante 15 minutos. No entanto, deve haver espera de pelo menos uma semana antes do retratamento de forma a permitir uma resposta completa da dose inicial. Não deve haver ajuste de dose em pacientes com problemas renais leves a moderados.

Contra-indicações: Pacientes grávidas, lactantes, pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa ao ácido zoledrônico ou, outros bisfosfonatos ou a qualquer um dos componentes da formulação.

Precauções e advertências: Monitorar os parâmetros metabólicos padrões relacionados com a hipercalemia como, níveis séricos de cálcio, fosfato e magnésio, assim como de creatinina sérica. Em vista do impacto potencial dos bisfosfonatos na função renal, e a falta de amplos dados de segurança clínica em pacientes com insuficiência renal grave com Zometa, o seu uso nesta população não é recomendado. Em pacientes que necessitem de repetidas doses de Zometa, a creatinina sérica deve ser determinada antes da administração de cada dose. Se a função renal estiver deteriorada, o tratamento deve ser interrompido. Em função dos dados clínicos limitados para pacientes com insuficiência hepática severa, não há recomendações específicas para esta população de pacientes. Em pacientes com risco de insuficiência cardíaca, deve ser evitada a hidratação excessiva. Não há experiência em crianças.

Interações medicamentosas: O ácido zoledrônico não apresenta ligação importante às proteínas plasmáticas e às enzimas do P450 humano, in vitro, mas não foram realizados estudos formais de interação clínica. Recomenda-se precaução quando os bisfosfonatos são administrados com aminoglicosídeos, uma vez que estes agentes podem ter um efeito aditivo, resultando num nível sérico de cálcio mais baixo durante períodos mais prolongados do que o requerido. Deve-se ter cautela quando usado com outras drogas potencialmente nefrotóxicas. Também deve-se ter atenção à possibilidade de desenvolvimento de hipomagnesemia durante o tratamento. Em pacientes com mieloma múltiplo, o risco de disfunção renal pode ser aumentado quando bisfosfonatos intravenosos são utilizados em combinação com talidomida.

Reações adversas: As reações adversas ao ZOMETA são geralmente leves e transitórias, e semelhantes às relatadas para outros bisfosfonatos. Aumento da temperatura corporal; comumente, síndrome tipo gripe consistindo de febre, fadiga, arrepios, e dores nos ossos, juntas e/ou músculos; anemia, dor de cabeça; frequentemente, a redução da excreção de cálcio renal é acompanhada pela queda dos níveis séricos de fosfato; o cálcio sérico deve cair a níveis assintomáticos de hipocalcemia; ocasionalmente: reações gastrointestinais como, náuseas e vômitos; perda de apetite; reações no local da infusão como, vermelhidão ou inchaço; elevação da creatinina sérica, alguns casos de rash (erupção) e prurido; casos isolados de conjuntivite; alguns relatos de comprometimento da função renal, mas sem o estabelecimento da relação causal.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO ADULTO, RESTRITO A HOSPITAIS. - Reg. MS nº 1.0068.0154 - Informações adicionais estão disponíveis mediante solicitação ao departamento médico da Novartis.

Referências Bibliográficas: 1. Monografia do Produto 2. Rosen L, Gordon D., et al - Long-Term Efficacy and Safety of Zoledronic Acid Compared with Pamidronate Disodium in the Treatment of Skeletal Complications in Patients with Advanced Multiple Myeloma or Breast Carcinoma. Cancer 98 (8): 1735-44 3. Saad F, Gleason D, et al - Long-Term Efficacy of Zoledronic Acid for the Prevention of Skeletal Complications in Patients with Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer. JNCI vol 96 (11); pp 879-882 4. Berenson J and Hirschberg - Safety and Convenience of a 15-Minute Infusion of Zoledronic Acid. The Oncologist vol 9 (3); pp 319-329 5. Rosen L, Gordon D., et al - Zoledronic Acid Significantly Reduced the occurrence of Skeletal Related Events (SREs) in patients with Osteolytic Bone Metastases from Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and other Solid Tumor. Lung Cancer 2001 vol 34 (suppl): 67.



0800 888 3003
sic.novartis@novartis.com

A vida com qualidade, nosso compromisso.
www.zometa.com.br

NOVARTIS
ONCOLOGIA

NOVARTIS BIOCÊNCIAS S.A.
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90
FAX 5532-4556 - São Paulo - SP - 04706-900
Caixa Postal 21460 - @= Marca registrada
www.novartis.com.br

A esperança aliada à força da ciência.



FEMARA® (letrozol)

Formas farmacêuticas e apresentações: Comprimidos revestidos contendo 2,5mg de letrozol.

Embalagens com 28 comprimidos.

Indicações: Tratamento de primeira escolha de câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa. FEMARA® é também indicado para o tratamento de câncer de mama avançado em mulheres na pós-menopausa (natural ou artificialmente induzida), que tenham sido tratadas previamente com antiestrogênicos. Terapia pré-operatória em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama localizado, positivo para receptor hormonal, para permitir subsequente cirurgia conservadora de mama em mulheres não originalmente consideradas candidatas para este tipo de cirurgia. O tratamento pós-cirúrgico subsequente deve estar de acordo com os padrões atuais.

Posologia: Adultos e pacientes idosas: A dose recomendada de FEMARA® é de 2,5 mg uma vez ao dia. O tratamento com FEMARA® deve continuar até que a progressão do tumor seja evidente.

Reg. MS: 1.0068.0100. Medicamento de venda sob prescrição médica. Uso adulto.

Nenhum ajuste de dose é necessário para tratamento de pacientes idosas. Pacientes com insuficiência renal ou hepática: Nenhum ajuste na dosagem é necessário para pacientes com insuficiência renal ou hepática (clearance (depuração) de creatinina 10 mL/min). Entretanto, pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh score C) devem ser mantidos sob cuidadosa supervisão.

Contra-indicações: Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Pré-menopausa endócrina, gravidez e lactação.

Precauções e advertências: Considerar cuidadosamente o potencial de risco/benefício para pacientes com clearance (depuração) de creatinina < 10 mL/min. Pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh score C) devem ser mantidos sob cuidadosa supervisão.

Reações adversas: As reações adversas mais comuns, possivelmente relacionadas ao fármaco em estudo são: cefaléia, náusea, edema periférico, fadiga e ondas de calor.

Informações completas para prescrição disponíveis mediante solicitação.

www.femara.com.br



NOVARTIS
ONCOLOGIA

NOVARTIS BIOCÊNCIAS S.A.
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90
FAX 5532-4556 - São Paulo - SP - 04706-900
Caixa Postal 21460 - @= Marca registrada
www.novartis.com.br

Femara
(letrozol)



Maria de Nazareth G. Ritto
 Carlos Fernandes Baptista
 Sandra M. Garcia de Almeida
 Mario Gáspara Giordano
 Ariadne Paula Feijó Braga
 Rodrigo P. Basílio de Oliveira

Serviços de Ginecologia
 e de Anatomia Patológica
 do Hospital Universitário
 Gaffrée Guinle da
 Universidade Federal
 do Estado do Rio de
 Janeiro (UNIRIO)

CARCINOMA ADENÓIDE CÍSTICO DA MAMA

Rev bras Mastol 2005; 3:135-137

UNITERMOS

Carcinoma adenóide cístico;
 Neoplasia;
 Mama.

RESUMO

Carcinoma adenóide cístico da mama é uma neoplasia rara. Tem seu curso biológico com progressão lenta e ausência de metástases para linfonodos axilares. Ao contrário do carcinoma adenóide cístico extramamário, o prognóstico do carcinoma adenóide cístico da mama é excelente. É importante diferenciar esse tipo de câncer de outros tipos de neoplasias da mama pelo excelente prognóstico.

INTRODUÇÃO

O carcinoma adenóide cístico compreende 0,1% de todos os cânceres de mama, portanto, carcinoma raro. Esta neoplasia, normalmente, evolui com prognóstico bastante favorável, com sobrevida maior que 90%². No estudo realizado por Kleer e Oberman² não houve nenhum caso de recidiva e todas as pacientes estavam vivas após um tempo médio de sete anos.

A idade das pacientes varia. Normalmente surge na sexta ou sétima década de vida.

O carcinoma adenóide cístico é caracterizado como uma massa palpável, de consistência levemente firme, na região subareolar ou central da mama sem estar associado ao derrame papilar⁴. É de crescimento lento e raramente multicêntrico. A inci-

dência de câncer na mama contra lateral não parece estar aumentada.

À mamografia apresenta-se como massa lobulada, de contornos bem definidos, podendo, também, apresentar-se como massa mal definida ou como lesão espiculada. Em alguns carcinomas adenóides císticos pode-se identificar microcalcificações, outros são ocultos à mamografia¹.

Raramente se encontra metástase para linfonodos axilares sendo, mais raro ainda, metástase à distância.

O carcinoma adenóide cístico da mama é semelhante ao que surge nas glândulas salivares. Nestas glândulas, o histopatológico tem as mesmas características do tumor da mama, no entanto, o prognóstico para esta localização é reservado³. Ro e col.⁴ sugerem

o grau tumoral baseado no crescimento sólido do tumor. Grau I: sem elementos sólidos, grau II: menos de 30% de elementos sólidos e grau III: com mais de 30% de elementos sólidos.

Até o presente momento, o tratamento do carcinoma adenóide cístico da mama é o mesmo para pacientes com outros cânceres de mama.

A mastectomia tem sido curativa. Nem sempre a dissecação axilar é necessária pois mais da metade dos carcinomas adenóide cístico é focalmente invasivo².

APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 43 anos, casada, procurou o ambulatório de Mastologia do Serviço de Ginecologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), tendo como queixa principal nódulo em mama esquerda que notou há \pm 12 meses.

Menarca aos 14 anos, ciclos eumenorreicos.

Fez uso de anovulatório hormonal, por aproximadamente cinco anos.

Primeira gestação aos 19 anos, tendo amamentado por sete meses, em ambas as mamas. Teve dois partos.

Ao exame físico: presença de abaulamento em QSL de mama esquerda, onde foi palpado nódulo dominante, de consistência fibro-elástica, medindo aproximadamente 5 cm em seu maior diâmetro, de contornos regulares.

A mamografia revelou imagem nodular, de contorno bem definido, de 4,5 cm, em QSE de mama esquerda, compatível com fibroadenoma. Categoria 3 (PB) (figuras 1 e 2).

A ultra-sonografia revelava imagem nodular hipocogênica, de contorno regular e reforço acústico posterior, medindo 3 cm, localizada em QSE de mama esquerda (figura 3).

À biópsia excisional mostrou formação nodular medindo 5 x 3 cm, com alterações celulares compatíveis com carcinoma adenóide cístico (Figuras 4 e 5). Realizada mastectomia, com esvaziamento axilar convencional, onde foram identificados quatro linfonodos, sendo nenhum com células neoplásicas. O exame microscópico do tecido mamário revelou foco de carcinoma adenóide cístico.



Figura 1. Mamografia incidência ML.

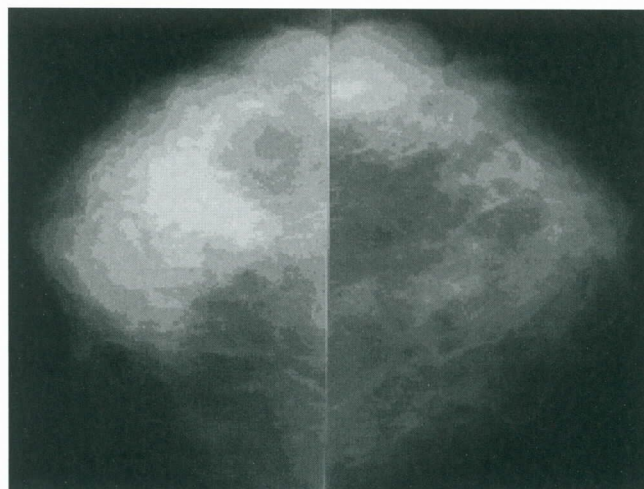


Figura 2. Mamografia incidência CC.

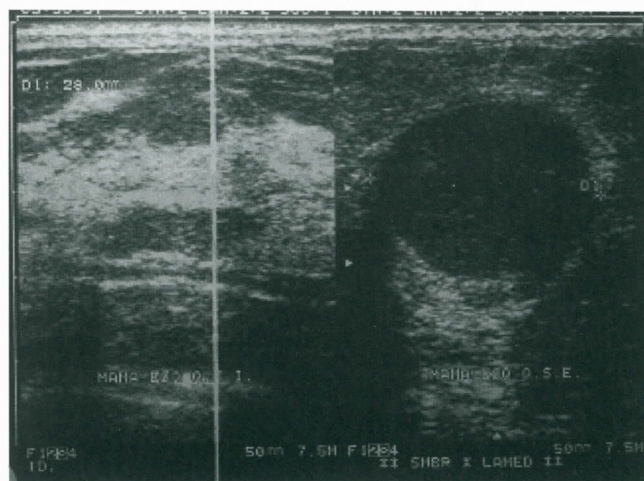


Figura 3. Ultra-sonografia.

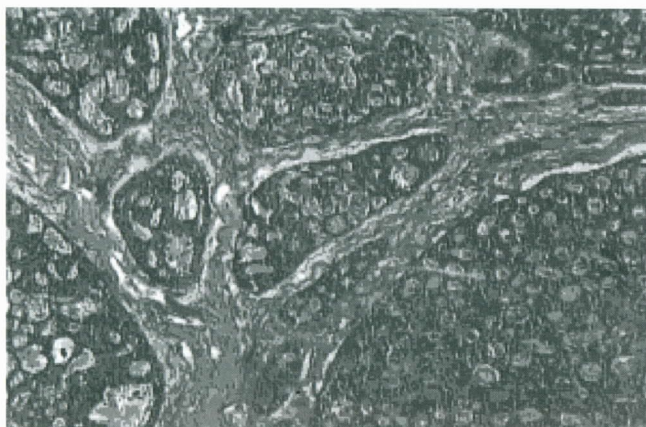


Figura 4. Ilhas de células tumorais com padrão cribiforme predominante (HE 200x).

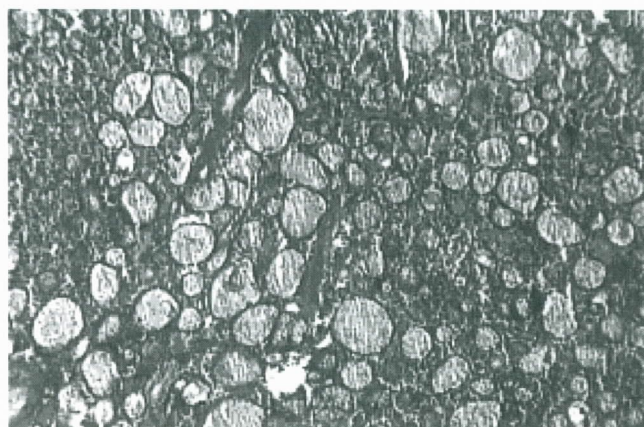


Figura 5. Células basófilas com citoplasma escasso, núcleos arredondados formando espaços preenchidos por secreção mucóide (HE 200x).

DISCUSSÃO

O carcinoma adenóide cístico da mama é carcinoma raro e invasivo. Pode ser confundido com outros cânceres mais comuns desta glândula, por exemplo o carcinoma ductal com padrão cribiforme. É importante diferenciar esse tipo de câncer das outras formas pelo excelente prognóstico do carcinoma adenóide cístico⁴.

Apesar de o carcinoma adenóide cístico ser um dos tipos menos agressivos de cânceres da mama, a mastectomia está indicada para a maioria das lesões, por ser curativa em quase todos os casos. O objetivo maior do tratamento é a retirada completa do tumor com margem de segurança.

O tumor é, usualmente, pequeno e ao diagnóstico o diâmetro tumoral médio é de 2 a 3 cm.

Apesar de a localização mais freqüente ser a justa areolar, a paciente do relato apresentava tumoração em quadrante superior externo com dimensões superiores a 3 cm.

Embora sejam raras, a recorrência local e a metástase à distância, estas podem ocorrer muito tempo após o tratamento inicial, sendo mandatório o *follow-up* rigoroso.

A paciente encontra-se em seguimento e sua enfermidade controlada após o primeiro ano de pós-operatório.

KEY WORDS

Adenoid cystic carcinoma;
Neoplasia;
Breast.

ABSTRACT

ADENOID CYSTIC CARCINOMA OF THE BREAST

Adenoid cystic carcinoma of the breast is a rare neoplasm. It has a biological course of slow progression and near absence of axillary lymph node metastasis. In contrast to extramammary adenoid cystic carcinoma, the prognosis of adenoid cystic carcinoma of the breast is excellent. It is important to distinguish this cancer from other forms of breast cancer because of its excellent prognosis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BOURKE AG, METCALF C, WYLIE EJ. Mammographic features of adenoid cystic carcinoma. *Australas Rad* 1994; 38:324-5.
2. KLEER CG, OBERMAN HA. Adenoid cystic carcinoma of the breast. Value histologic grading and proliferative activity. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:569-75.
3. PAGE D L. Special types of invasive breast cancer, with clinical implications. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(6):832-5.

4. RO JY, SILVA EG, GALLAGHER HS. Adenoid cystic carcinoma of the breast. *Hum Pathol* 1987, 18:1276-81.

Endereço para correspondência:

Maria de Nazareth Gamboa Ritto
Rua Prudente de Morais, 237, 301 – Ipanema
22420-041 – Rio de Janeiro – RJ
E-mail: nritto@yahoo.com.br



Gil Facina
Yong Kyun Joo
Jorge Uehara
Paulo Eduardo Satio Higo
Afonso Celso Pinto Nazário
Cláudio Kemp
Luiz Henrique Gebrim

Disciplina de Mastologia
do Departamento
de Ginecologia da
Universidade Federal
de São Paulo

CARCINOMA DE MAMA EM HOMEM: BIÓPSIA DE LINFONODO SENTINELA E RECONSTRUÇÃO DO COMPLEXO ARÉOLO-PAPILAR

Rev bras Mastol 2005; 3:138-140

UNITERMOS

Câncer de mama no homem;
Linfonodo sentinela;
Reconstrução.

RESUMO

O câncer de mama no homem é doença rara e, como na mulher, a dissecação axilar é uma parte essencial da terapêutica cirúrgica. Sabe-se que homens tratados com esvaziamento axilar têm o mesmo risco que mulheres de desenvolver morbidades associadas a este procedimento e que a biópsia do linfonodo sentinela tem emergido como uma alternativa eficaz. A proporção da positividade dos receptores hormonais é maior que a observada nas mulheres, ampliando-se, assim, o papel da endocrinoterapia. Os autores relatam caso de câncer de mama inicial em homem tratado com mastectomia simples, biópsia do linfonodo sentinela, endocrinoterapia com tamoxifeno e reconstrução tardia do complexo aréolo-papilar. A biópsia do linfonodo sentinela poderia ser considerada para a avaliação linfonodal de homem com carcinoma de mama com axila clinicamente negativa.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama no sexo masculino é entidade rara que acomete menos de 1% de todos os casos de tumores malignos de mama e é responsável por 0,1% das mortes por câncer no homem^{1,2,4}. A proporção homem/mulher é de aproximadamente 1/100 e a idade média no diagnóstico é de 68 anos⁴.

Condições que promovem o desequilíbrio nas taxas de estrogênio e/ou testosterona, tais como criptorquidia, hérnia inguinal congênita, orquiectomia, orquites, lesões testiculares e infertilidade estão associadas à doença⁴.

Ambiente de hiperestrogenismo, ocasionados por insuficiência renal ou hepática, assim como outros distúrbios na metabolização dos estrogênios, também elevariam seu risco⁴.

Alteração genética como a mutação do BRCA 2 (13q 12-13) predispõe à patologia em cerca de 80 a 100 vezes. Família com história positiva para esta doença, em que pelo menos um afetado é do sexo masculino, tem 60% a 76% de chance de serem portadoras desta mutação⁴.

Geralmente o próprio paciente detecta o nódulo, que ao exame físico, em 85% das vezes, apresenta-se

como único, indolor, endurecido, localização retroareolar, com limites imprecisos e superfície irregular⁴.

O comprometimento axilar está presente em mais de 50% dos casos, no momento do diagnóstico⁴.

O *status* axilar, como se sabe, é o principal fator prognóstico e, em casos selecionados onde não há suspeita clínica de acometimento linfonodal, a biópsia do linfonodo sentinela tem sido empregada com sucesso, permitindo excelente correlação associado à menor morbidade^{1,3,4,5}.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente de 52 anos, branco, sexo masculino, apresentava queixa de nódulo de mama esquerda há cinco dias. Negava trauma local e febre. Apresentava antecedente familiar de pai com carcinoma de bexiga. Como antecedente pessoal negava orquite, traumas testicular ou encefálico, contusão torácica, uso de drogas e ingestão excessiva de álcool. Tem dois filhos biológicos.

Ao exame físico notava-se nódulo móvel de localização retroareolar, endurecido, medindo 8 mm de diâmetro. Não havia linfonodo suspeito. Realizado punção aspirativa por agulha fina guiada pelo exame físico e solicitado exames subsidiários. A citologia foi suspeita para neoplasia epitelial bem diferenciada, a mamografia evidenciou tecido fibroglandular simétrico e a ultra-sonografia complementar demonstrou nódulo regular, medindo 8 mm, localizado em região retroareolar esquerda. Provas de funções hepática, renal e tireoidiana, prolactina e TSH foram normais.

Na véspera da cirurgia foi injetado, por via intradérmica, em região retroareolar, fitato marcado com tecnécio-99m, na dose de 17 MBq (0,5 mCi) e volume de 0,2 ml. Observou-se captação focal do radiotraçador em região do tumor e na axila homolateral. O paciente foi submetido à biópsia de congelação, que confirmou malignidade e então, realizou-se a mastectomia total com pesquisa do linfonodo sentinela, cuja localização foi realizada com auxílio de gama-probe portátil. O linfonodo identificado não apresentava metástase. O estudo histológico confirmou tratar-se de carcinoma ductal invasivo, moderadamente diferenciado com o seguinte perfil imuno-histoquímico: receptor de estrogênio (ID5) fortemente positivo, receptor de progesterona (PgR636) negativo, oncoproteína c-erb-B2 negativa, P53 negativo e Ki-67 negativo.

O tamoxifeno foi indicado para a terapêutica adjuvante, na dose de 20 mg ao dia, e após seis meses

do tratamento cirúrgico o paciente foi submetido à reconstrução do complexo aréolo-papilar, sendo tatuagem para a aréola e sutura em bolsa para o mamilo (figuras 1 e 2).

DISCUSSÃO

Em 2002, nos EUA, o câncer de mama masculino foi responsável por 1.500 casos novos e 400 óbitos e, em contraste com as taxas crescentes no sexo feminino, a incidência encontra-se estável nas últimas quatro décadas^{2,4}.

A ginecomastia não representa fator de risco, pois ocorre em cerca de 35% dos homens saudáveis e a frequência de câncer de mama, neste grupo, não é significativamente maior quando comparado à população em geral⁴.

Geralmente, o paciente detecta o nódulo que se apresenta endurecido e, rotineiramente, de localização retroareolar.



Figura 1. Aspecto final após a reconstrução do complexo aréolo-papilar.

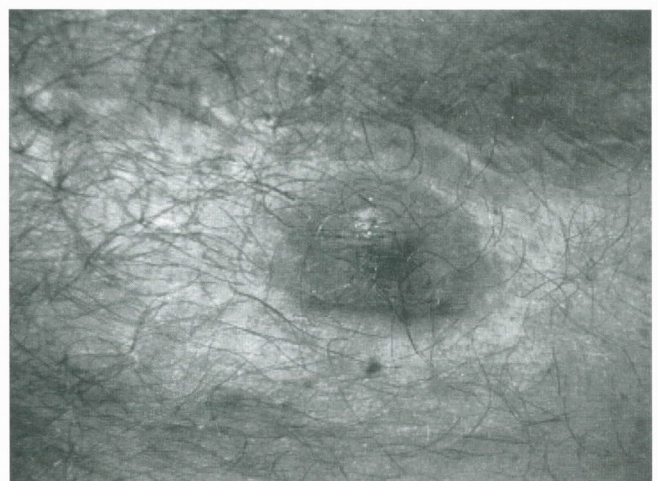


Figura 2. Detalhe do complexo aréolo-papilar.

Exames complementares, como punção biópsia por agulha fina, mamografia e ultra-sonografia podem auxiliar no diagnóstico.

No homem, devido à escassez de tecido fibroglandular e a ausência de lóbulos terminais, 90% dos tumores são carcinomas invasivos e, a variante lobular *in situ* é extremamente rara. Por sua vez, o carcinoma lobular invasivo é menos comum quando comparado à mulher e, corresponde a apenas 1% de todos os carcinomas da mama masculina⁴.

Giordano e col. (2002), em metanálise, encontraram alta frequência de tumor hormônio-dependente, sendo positivo para o receptor de estrogênio em 81% das vezes e, para o receptor de progesterona em 74%. Ao contrário do observado na população feminina, o aumento da idade não se associa à maior incidência de neoplasia hormônio-dependente⁴.

Devido à alta positividade dos receptores hormonais, a endocrinoterapia tem papel fundamental na terapêutica adjuvante e, por sua eficácia e baixa toxicidade,

a droga de escolha, atualmente, é o tamoxifeno na dose de 20 mg ao dia, por cinco anos.

O tratamento cirúrgico consiste, basicamente, na mastectomia radical modificada.

A cirurgia conservadora não tem papel na mama masculina, devido ao pequeno volume da glândula. A avaliação do *status* axilar é obrigatória frente ao carcinoma invasivo de mama e o esvaziamento axilar sempre foi considerado o procedimento padrão.

A biópsia do linfonodo sentinela é uma revolução no tratamento cirúrgico de paciente com carcinoma invasivo de mama e permite a realização de cirurgia menos agressiva, com redução de morbidade operatória, tais como distúrbios de motilidade, linfedema, parestesia e dor, com vantagens indiscutíveis de qualidade de vida^{1,3,5}.

Alguns pacientes encontram dificuldade em aceitar a nova condição e a utilização de técnicas para a reconstrução do complexo aréolo-papilar poderiam favorecer esta compreensão.

KEY WORDS

Male breast cancer;
Sentinel lymph node;
Reconstruction.

ABSTRACT

MALE BREAST CANCER: SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY AND RECONSTRUCTION OF NIPPLE-AREOLAR COMPLEX

Male breast cancer (MBC) is a rare disease and, as in women, axillary dissection is an essential part of surgical therapy. It is well known that men treated by axillary dissection have the same risk as women of developing the morbidities associated with this procedure and that the sentinel lymph node biopsy is emerging as an efficacious alternative. The rate of hormone receptor positivity is higher than that observed in women, enhancing the role of endocrinotherapy. The authors describe a case of male early breast cancer treated by simple mastectomy, sentinel lymph node biopsy, endocrinotherapy with tamoxifen and lately nipple-areolar complex reconstruction. The sentinel lymph node biopsy should be considered for axillary staging in male breast cancer patients with clinically negative axilla.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALBO D, AMES FC, HUNT KK, ROSS MI, SINGLETARY SE, KUERER HM. Evaluation of lymph node status in male breast cancer patients: a role for sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer Res Treat* 2003;77(1):9-14.
2. ANDERSON WF, ALTHUIS MD, BRINTON LA, DEVESA SS. Is male breast cancer similar or different than female breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2004; 83(1):77-86.
3. CIMMINO VM, DEGNIM AC, SABEL MS et al. Efficacy of sentinel lymph node biopsy in male breast cancer. *J Surg Oncol* 2004;86(2):74-7.
4. GIORDANO SH, BUZDAR AU, HORTOBAGYI GN. Breast cancer in men. *Ann Intern Med* 2002;137:678-87.
5. GOYAL A, HORGAN K, KISSIN M et al. Sentinel lymph node biopsy in male breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(5):480-3.

Endereço para correspondência:

Gil Facina
Rua Pedro de Toledo, 108 – Cj.14 – Vila Clementino
04039-000 – São Paulo – SP
E-mail: mastologista@hotmail.com



Alfredo Carlos S. D. Barros
Narjara Celi Oliveira Pereira

*Faculdade de Medicina
da Universidade de São
Paulo, Faculdade de
Medicina da Universidade
de Santo Amaro e Núcleo
de Mastologia do Hospital
Sírio Libanês, São Paulo*

TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL E A MAMA

Rev bras Mastol 2005; 3:141-149

UNITERMOS

Câncer de mama;
Terapia de reposição hormonal.

RESUMO

A terapia de reposição hormonal (TRH) tem sido muito usada para alívio de sintomas climatéricos. Porém, como se sabe, os hormônios esteróides, principalmente os estrogênios, exercem ação promotora na carcinogênese mamária, a segurança da TRH em termos de risco de câncer de mama pode ser questionada. Nesta revisão de literatura, os autores concluíram que a TRH eleva discretamente o risco relativo de câncer de mama, podendo ser considerada quando as vantagens superarem as desvantagens. Mas, para mulheres com antecedente pessoal de câncer de mama ou com fatores predisponentes de alto risco, a TRH deve ser evitada, preferindo-se alternativas não-hormonais.

A partir da segunda metade do século XX passou a ocorrer considerável aumento da expectativa de vida das mulheres, sobretudo daquelas com padrão de vida semelhante a de países desenvolvidos. A mulher moderna chega, inclusive, a passar metade de sua existência depois da menopausa.

A produção estrogênica pelos ovários declina rapidamente nos primeiros anos de climatério e praticamente cessa depois de alguns anos de menopausa. A insuficiência estrogênica é responsável por uma série de sintomas: instabilidade vasomotora, ondas de calor, atrofia geniturinária, aceleração da perda de

massa óssea, tendência depressiva e diminuição da libido. Além disso, se faz acompanhar de aumento de incidência de doença cardiovascular.

A eficácia de terapia de reposição hormonal (TRH) na prevenção e no alívio dos sintomas climatéricos tem sido extensivamente comprovada^{1,2}. No que se refere ao benefício quanto à redução de complicações cardiovasculares, os resultados publicados mais recentes não validam a TRH para esta finalidade²⁻⁴.

Atualmente a preservação de TRH não é recomendada indistintamente para todas as mulheres, pode

ser indicada, isso sim, depois de criteriosa avaliação individual da relação risco/benefício, sob rigoroso controle clínico periódico.

INTER-RELAÇÃO ENTRE HORMÔNIOS ESTERÓIDES E CARCINOGENESE MAMÁRIA

O processo de carcinogênese mamária pode ser subdividido em três etapas:

- **Iniciação:** lesão do DNA de uma célula da unidade ducto-lobular de mama, que adquire a capacidade de se multiplicar de forma exagerada e que sofre descontrole da apoptose;
- **Promoção:** a célula geneticamente modificada passa a se multiplicar, produzindo gerações sucessivas de células-filhas com as mesmas alterações genéticas e passíveis ainda de sofrerem novas mutações;
- **Progressão:** as células neoplásicas rompem a membrana basal subepitelial, invadem a matriz estromal subjacente; existe paralelamente neoangiogênese local e as células tendem a invadir os capilares e embolizar sistemicamente.

Os hormônios esteróides estão envolvidos, particularmente o estradiol, com certeza nas duas últimas etapas e existem evidências crescentes de que possam também atuar na iniciação^{5,6}.

Epidemiologicamente, sabe-se que as mulheres na pós-menopausa, que têm concentração sérica mais elevada de estradiol, têm elevação de risco para câncer de mama⁷. Além disso, quanto maior for o número de anos de exposição aos estrogênicos ovarianos (menarca precoce, menopausa tardia, poucas gestações e curtos períodos de amamentação) maior será o risco para câncer de mama^{8,9}.

É conhecido também que o estradiol exerce ação proliferativa sobre as células do tecido epitelial mamário e que, experimentalmente, os animais tratados com estrogênios tornam-se mais suscetíveis à carcinogênese quimicamente induzida¹⁰. Além do mais, sabe-se que existe interação de estrogênios com receptores de fatores de crescimento que promovem neoangiogênese peritumoral⁶. Como as taxas de proliferação e renovação celular de mamas normais são maiores na fase lútea¹¹, acredita-se que a progesterona tenha ação sinérgica aos estrogênios com efeitos estimulantes da divisão celular.

TRH E ALTERAÇÕES MAMÁRIAS BENIGNAS

O tecido mamário tende a envolver nos anos do climatério em consequência da redução progressiva do estímulo estrogênico. Em paralelo, vão desaparecendo os sinais e sintomas das alterações benignas, como mastalgia e nodularidade. Normalmente o surgimento de um nódulo mamário neste período é altamente suspeito.

As usuárias de TRH, no entanto, podem apresentar aparecimento ou aumento de fibroadenomas ou macrocistos, simulando, inclusive, lesões neoplásicas¹².

As mulheres que durante a menacme apresentavam mastalgia e nodularidade, que diminuíram ou desapareceram com a menopausa, costumam a ter reaparecimento dos sintomas (mais da metade) e voltar a apresentar o quadro em função da TRH¹³.

INTERFERÊNCIA DA TRH SOBRE A MAMOGRAFIA

Sabe-se que a eficiência da mamografia é maior em mamas lipo-substituídas e que o aumento da densidade mamária dificulta o rastreamento mamográfico.

Boyde e col. verificaram que níveis elevados de estradiol nas mulheres implicam em maior densidade mamográfica e sugeriram uma base biológica para o aumento do risco de câncer nestas pacientes¹⁴.

A densidade mamográfica costuma elevar-se com a TRH, aplicando-se os critérios de Wolfe para avaliação da textura radiológica do parênquima¹⁵.

A frequência de elevação de densidade mamográfica varia conforme o esquema utilizado. A terapia combinada, com estrogênios e progestagênios, aumenta a frequência de elevação de densidade, em relação à com estrogênios isolados. Além disso, foi observado também que prescrições de esquemas contínuos aumentam mais a densidade mamográfica do que esquemas seqüenciais de estrogênios e progestagênios¹⁶⁻¹⁸ ou de tibolona.

A TRH interfere, pelos motivos expostos, com a acurácia da mamografia. Na Austrália, Kavanagh e col.¹⁹ notaram que a sensibilidade da mamografia para o diagnóstico de câncer passou de 77% para 65% em mulheres recebendo TRH. Da mesma forma, reduziu a especificidade e elevaram os resultados falsos positivos e negativos.

Chlebowski e col.¹⁷, com base em dados do estudo *Women's Health Initiative* (WHI), acharam

que a frequência de mamografias anormais passou de 22% (grupo placebo) para 31% (grupo TRH) depois de cinco anos, sem contudo levar a aumento de risco de câncer de mama neste período, apenas se reduziu a especificidade do teste. Aliás, neste mesmo estudo, nos três primeiros anos, após seu início, a frequência de câncer de mama foi menor no grupo TRH, o que pode ser atribuído ao prejuízo no diagnóstico mamográfico.

TRH E RISCO PARA CÂNCER DE MAMA NA POPULAÇÃO GERAL

Um grande número de estudos observacionais (coorte e caso controle) foi publicado sobre TRH e risco de câncer de mama, sem resultados conclusivos, havendo estudos que apontam para elevação de risco e outros para redução²⁰.

O mais significativo dos estudos de coorte foi o denominado *Million Women Study*, conduzido no Reino Unido²¹. Foram incluídas no estudo mais de 1 milhão de mulheres com idade entre 50 e 64 anos, sendo que exatamente a metade estava recebendo ou tinha recebido alguma forma de TRH, e ocorreram 9.364 casos de carcinoma de mama.

Os resultados mais importantes obtidos foram de que usuárias de TRH, no momento da pesquisa, apresentaram elevação do risco para câncer de mama, com risco relativo (RR) de 1,6, sendo que para usuárias no passado o RR foi de 1, caindo para 0,9 quando o intervalo entre o último uso de TRH e o estudo maior do que dez anos. Considerando-se as *ever users*, o RR foi de 1,4.

A tabela 1, retirada deste estudo, demonstra dados de RR para carcinoma invasivo de mama, salientando-se que o esquema com estrogênio e progestagênio foi o mais lesivo para a mama e a tabela 2 apresenta informações de que o risco se elevou mais quanto maior fosse o número de anos de uso no momento da pesquisa.

Considerando-se o tipo de combinação estrogênio e progestagênio, foi observado também que o esquema sequencial foi menos agressivo que o combinado, o que já havia sido demonstrado na literatura^{22,23}. A tabela 3 apresenta estes dados e também as discretas variações de influência, conforme o tipo de progestagênio.

Admitindo-se que, na Inglaterra, entre não-usuárias de TRH, a incidência cumulativa de câncer de mama entre 1.000 mulheres com 65 anos seja de 50

casos, observou-se que nesta idade o uso de estrogênio isolado por cinco anos levou ao total de 51,5 casos, por dez anos a 55 casos; e o uso de estrogênio combinado com progestagênio por cinco anos levou a 56 casos, e por dez anos a 69 casos. Assim, o excesso

Tabela 1. Resultados de *Million Women Study* de risco relativo para carcinoma invasivo de mama²¹.

TRH	RR	(IC 95%)
Não-usuárias	1	(0,96 – 1,04)
Usuárias no passado	1,01	(0,95 – 1,08)
Usuárias no presente		
Estrogênio isolado	1,3	(1,22 – 1,38)
Estrogênio e progestagênio	2	(1,91 – 2,09)
Tibolona	1,45	(1,25 – 1,67)

Tabela 2. Risco relativo de carcinoma invasivo de mama entre as usuárias de TRH no momento da pesquisa do *Million Women Study*.

Usuárias de TRH	RR	(IC 95%)
Estrogênio isolado		
1 a 4 anos	1,25	(1,1 – 1,41)
5 a 9 anos	1,32	(1,2 – 1,46)
≥ 10 anos	1,37	(1,22 – 1,54)
Estrogênio e progestagênio		
1 a 4 anos	1,74	(1,6 – 1,89)
5 a 9 anos	2,17	(2,03 – 2,33)
≥ 10 anos	2,31	(2,08 – 2,56)

Tabela 3. Risco relativo de carcinoma invasivo de mama entre usuárias de TRH, com estrogênio e progestagênio, com duração de uso superior ou igual há 5 anos no *Million Women Study*.

TRH (E – P)	RR	(IC 95%)
Combinação de todos os esquemas	2,21	(2,06 – 2,36)
Tipo de progestagênio		
Acetato de medroxiprogesterona	2,42	(2,1 – 2,8)
Noretindrona	2,1	(1,89 – 2,34)
Norgestrel/levonorgestrel	2,23	(2,04 – 2,44)
Tipo de regime		
Sequencial	2,12	(1,95 – 2,3)
Combinado	2,4	(2,15 – 2,67)

de casos induzido pelas várias opções expostas seria de, respectivamente, um, cinco, cinco, seis e 19.

O primeiro *clinical trial* publicado sobre o assunto foi o WHI²⁴. Este estudo multicêntrico americano incluiu 16.608 mulheres (idade entre 50 e 79 anos) que foram randomizadas para usar TRH em esquema contínuo, à base de 0,625 mg de estrogênios equinos conjugados mais 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona diários.

Após 5,2 anos de seguimento, o estudo foi suspenso devido ao incremento tido como inaceitável o número de casos de câncer de mama no grupo TRH: razão de chance 1,26 (IC 95% 1 – 1,59). A TRH implicou no aparecimento, a mais do que o esperado, de oito novos casos de carcinoma invasivo de mama por 10.000 mulheres-ano.

A mais importante metanálise sobre o tema foi publicada em 1997, pelo *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*²⁵, com base em 51 estudos observacionais coorte ou caso-controle. Nesta metanálise, foi estimado que para mulheres entre 50 e 70 anos, cinco anos de uso de TRH faz passar de 45 para 47 casos de câncer de mama em 1.000 mulheres (duas a mais), dez anos de uso faz passar para 51 (seis a mais), e 15 anos de uso para 57 (12 a mais).

Não há mais dúvidas de que a TRH eleva o risco para câncer de mama, especialmente se administrada por período superior a cinco anos. Esta elevação de risco não é contra-indicação para a prescrição de TRH, porque, individualmente, em grande número de mulheres, a avaliação risco/benefício pende para as vantagens da reposição, evitando-se a combinação com progestagênios em histerectomizadas, porque a principal indicação destes hormônios é a proteção endometrial.

Para o início da TRH é fundamental a avaliação mamográfica prévia. Apenas mamas com mamografias BI-RADS I e II permitem a reposição. Diante de achados de BI-RADS III impõe-se o seguimento de seis meses (ou biópsia) e nos demais resultados (IV e V) a biópsia é impositiva.

Recomendamos, uma vez iniciada a TRH, que a primeira mamografia seja seis meses depois e, a partir daí, anualmente. Havendo aumento significativo da densidade mamográfica deve-se incluir a ultra-sonografia mamária na vigilância e em certos casos, a ressonância magnética.

No estudo WHI, os casos de câncer detectados nos grupos com estrogênio e progestagênio e placebo foram semelhantes quanto a subtipos e graus histológicos; entretanto, a porcentagem de casos com com-

prometimento axilar foi maior na TRH (25,9% *versus* 15,8%) e também o diâmetro tumoral médio foi maior (1,7 cm *versus* 1,5 cm)²¹. A porcentagem de tumores expressando receptores hormonais estrogênicos foi equivalente, ao redor de 87%, nos dois grupos. A frequência de histologia lobular foi a mesma (em torno de 11% em ambos os grupos).

A questão do prognóstico do câncer de mama após TRH é controversa, porque resultados diferentes do WHI foram encontrados por outros autores. Sacchini e col.²⁶ verificaram maior porcentagem de casos com tumores iniciais (pT_{1a-b}) em mulheres que receberam TRH, do que no grupo controle (25,1% *versus* 15,3%), 28% de grau histológico I *versus* 17% e 56,9% de axila livre *versus* 53,3%. Enquanto isso, a porcentagem de tumores com receptores estrogênicos positivos foi maior no grupo de câncer de mama sem TRH (77,3% *versus* 69,7%). Como conclusão, acharam que o prognóstico tende a ser melhor entre as usuárias de TRH.

TRH EM MULHERES DE ALTO RISCO PARA CÂNCER DE MAMA

Considera-se alto risco para câncer de mama as mulheres com diagnóstico de hiperplasia epitelial atípica ou neoplasia lobular *in situ* em biópsia prévia, com parente de primeiro grau (mãe, filha ou irmã) com história de câncer de mama ou com predisposição genética comprovada (BRCA 1-2 mutados).

A apreensão quanto ao uso de TRH nas mulheres de alto risco se justifica, porque a chance de ter ocorrido iniciação genética do câncer de mama nestas mulheres é maior e a reposição estrogênica poderia promover aparecimento de câncer. Sabe-se, aliás, que mulheres com BRCA 1-2 mutados e que se submetem à ooforectomia na menacme sofrem proteção contra o câncer de mama²⁷. São raros os trabalhos publicados sobre o assunto, mas, embora as evidências não sejam conclusivas, é prudente se evitar a TRH nos casos de alto risco genético.

Dupont e col. estudaram a influência da TRH sobre o risco de câncer de mama em mulheres com história familiar de parente de primeiro grau com câncer de mama. Admitindo-se o RR de câncer de mama invasivo de I para usuárias de TRH, sem história familiar de câncer e mama, notaram que diante da história familiar positiva o RR sobe para 1,84.²⁸

Neste mesmo estudo, os autores encontraram, a partir de um denominador de risco para usuárias de

TRH sem proliferação epitelial na mama, que havendo hiperplasia atípica o RR eleva-se para 2,53.

Em estudo de coorte prospectivo, Sellers e col.²⁹, com mulheres também com história familiar de parente de primeiro grau com câncer de mama o risco relativo de câncer de mama foi de aproximadamente 1,2 para usuárias de TRH no passado e de aproximadamente 1,4 para usuárias no momento. Para mulheres que morreram de câncer de mama e tinham história familiar desta neoplasia o RR foi de 1,9 entre usuárias de TRH, comparado a 1 nas não-usuárias.

TRH EM MULHERES COM ANTECEDENTE PESSOAL DE CÂNCER DE MAMA

O estudo HABITS, realizado na Escandinávia, comprovou prejuízo significativo no prognóstico após câncer de mama em mulheres que receberam TRH³⁰. Este estudo foi do tipo *clinical trial* e 434 mulheres foram randomizadas, 219 recebendo TRH e 214 sem TRH. Após tempo de seguimento médio de 25 meses, a pesquisa foi interrompida porque as pacientes do grupo TRH estavam apresentando taxa muito maior de eventos desfavoráveis ligados à doença de base, 26 (14,9%) contra 7 (3,2%). Concluíram ser inaceitável continuar prescrevendo TRH e os autores encerraram o trabalho em dezembro de 2003.

Os grupos eram razoavelmente semelhantes quanto às características das pacientes: grupo com TRH – idade média de 55 anos, 56% de receptores hormonais positivos, 26% de linfonodos positivos e 21% recebendo concomitantemente tamoxifeno; grupo controle sem TRH – idade média 55 anos, 21% de linfonodos positivos, 48% de receptores hormonais positivos e 21% recebendo tamoxifeno. Neste estudo, diversos esquemas de TRH foram empregados, combinando-se estrogênios com progestagênios para mulheres com útero e nenhuma pacientes recebeu tibolona.

Outro estudo prospectivo e randomizado foi publicado por Vassilopoulou-Selin e col.³¹. Foram seguidas 34 mulheres pós-câncer de mama e uso de TRH e 43 controles, com as mesmas características clínicas, porém sem TRH. Foram apenas incluídos casos com receptores estrogênicos negativos, após dois anos de tratamento ou com receptores desconhecidos, após dez anos de tratamento. Mulheres com tumores com receptores estrogênicos positivos (a maior parte nesta faixa etária) foram excluídas do estudo. A única forma de TRH empregada foi Premarim® 0,625 mg/dia, via oral.

No grupo TRH (34 casos), aos cinco anos de seguimento, ocorreram duas recorrências e no grupo sem TRH (43 casos) quatro recorrências, sem diferença estatística ($p = 0,44$). Se forem focalizados só os casos de receptores estrogênicos sabidamente negativos, 25 com TRH e 29 sem TRH, igualmente não existiu diferença aos cinco anos de seguimento ($p = 0,61$).

Na mesma publicação, foram apresentados os dados totais de instituição (M.D. Anderson, Houston, Texas) incluindo também pacientes que não desejaram participar do *clinical trial* e que preenchiam os mesmos critérios de inclusão e de acompanhamento. No total, foram 56 casos de câncer de mama e uso de Premarim® e 246 sem reposição hormonal. No grupo TRH, aconteceram dois eventos desfavoráveis (3,6%), sendo dois tumores contra-laterais; no grupo controle ocorreram 33 eventos (13,5%), sendo dez tumores contra-laterais, dez metástases à distância, três recidivas regionais, oito carcinomas ductais *in situ* e duas hiperplasia atípica. Trinta mulheres receberam TRH por mais de cinco anos, 20 de dois a cinco anos e seis menos de dois anos.

Apesar das casuísticas não serem grandes nestes estudos, fica a noção de que se deva evitar a TRH em mulheres com história pessoal de câncer de mama. Porém, a prescrição pode ser mais liberal em casos com receptores estrogênicos negativos.

A terapia sistêmica do câncer de mama pode fazer aparecer ou agravar sintomas climatéricos, como ondas de calor em pacientes com tamoxifeno ou osteoporose com inibidores de aromatase ou quimioterapia.

Considerando-se mulheres que tomavam tamoxifeno como terapia adjuvante para o câncer de mama, Hernandez Muñoz e Pluchino³² verificaram significativa redução das ondas de calor em mulheres que receberam 20 mg ao dia de *Cimicífuga racemosa*. O estudo foi randomizado. No grupo com fitoestrogênios, 46,7% não tiveram ondas de calor, 28,9% tiveram sintomas leves e 22,4% intensos. No grupo controle, todas tiveram ondas de calor: 73,9% na forma severa e 26,1% na forma leve.

No entanto, em função de sua ação estrogênica, ainda que fraca, os fitoestrogênios, teoricamente, são proliferadores da célula mamária e sua própria segurança, em pacientes com câncer de mama, pode ser questionada.

Alternativa eficaz para prevenção e tratamento de osteoporose são os bisfosfonatos. Atuam inibindo a ação dos osteoclastos e são úteis também para prote-

ção contra à perda óssea induzida pela quimioterapia. Podem ser usados alendronato, clodronato, pamidronato e zoledronato.

Muito importante, na prática, foi a constatação de Reid e col. de que uma única dose anual intravenosa de zoledronato é tão eficiente quanto o uso oral contínuo de outros bisfosfanatos³³.

TERAPIA DE REPOSIÇÃO COM TIBOLONA E ANDROGÊNIOS E RISCO DE CÂNCER DE MAMA

A tibolona é um hormônio esteróide sintético, do tipo progestagênio derivado de 19-nortestosterona; tem ação estrogênica, progestagênica e androgênica, exercida por seus metabólitos.

A tibolona e seus metabólitos apresentam reduzida afinidade por receptores hormonais e modulam seletivamente enzimas estrogênicas: inibem a estrona sulfatase e a 17-beta-OH desidrogenase e estimulam a sulfotransferase. Por isso, apresentam ação antiestrogênica na mama, estrogênica nos ossos e centro vasomotor, progestagênica no endométrio e androgênica na libido³⁴.

Os efeitos da tibolona sobre a proliferação do epitélio mamário são menos intensos do que os dos estrogênios, sendo que a TRH com tibolona pouco aumenta a densidade mamográfica e não provoca mastalgia^{16,35}.

Em modelo experimental de indução de carcinogênese mamária em ratas com dimetilbenzantraceno, a tibolona exerce efeito inibitório, semelhante ao do tamoxifeno³⁶. Provavelmente este efeito se deva à ação de seus metabólitos androgênicos que devem inibir a enzima sulfatase, necessária para a síntese de estradiol na mama.

De modo geral, acredita-se, mesmo sem comprovação, que a tibolona seja mais segura que a terapia estrogênica em termos de carcinogênese mamária.

Assim, foi surpresa o achado do *Million Women Study* que verificou RR de câncer de mama para usuárias de tibolona de 1,45, enquanto que para estrogênios isolados foi de 1,3 e para estrogênios e progestagênios de 2²¹. Para Speroff, deve existir algum viés nestes dados e talvez este resultado paradoxal possa ser explicado pela tendência dos médicos, sabedores das vantagens mamárias da tibolona, terem prescrito esta droga para as mulheres de maior risco de câncer de mama³⁷.

Apesar da controvérsia, temos preferido a tibolona quando o desejo é por um esquema de TRH com menor risco de agressão mamária, sabendo-se que sua eficiência é menor de que a dos estrogênios, mas que é muito útil para sintomas vasomotores e atrofia urogenital.

A prescrição de androgênios isolada ou em combinação com a TRH visa especialmente melhorar a libido.

Embora existam receptores de androgênios no câncer de mama, a associação de testosterona ao estradiol diminui a atividade proliferativa na mama em primatas³⁸. Demonstrou-se que a testosterona tem na mama atividade antiproliferativa e pró-apoptótica³⁹.

Em estudo retrospectivo na Austrália, a associação de testosterona à TRH não elevou o número de casos de câncer de mama⁴⁰. No entanto, sabe-se que a concentração elevada de testosterona na pós-menopausa, (provavelmente produzida nas obesas por aromatização), aumenta o risco de recorrência de câncer de mama⁴¹.

Portanto, não existem resultados conclusivos baseados em fortes evidências, mas parece que a associação de testosterona à TRH, pelo menos na população geral, não agrava o risco mamário.

ALTERNATIVAS NÃO-ESTROGÊNICAS PARA O CLIMATÉRIO

Em primeiro lugar deve-se enfatizar a importância de hábitos de vida saudáveis, como atividade física, dieta balanceada rica em cálcio, fibras e vegetais, controle do estresse e restrição ao fumo. Deve-se ingerir 1 a 1,5 g de cálcio e 400 a 800 UI de vitamina D por dia.

O principal sintoma climatérico, de que se queixam as mulheres pós-câncer de mama, é onda de calor. Na fisiopatologia do sintoma, ocupa papel principal a alteração do centro termorregulatório, localizado na área pré-óptica do hipotálamo. A deficiência estrogênica produz insuficiência de endorfinas e catecolaminas, que acabam por descontrolar este centro termorregulatório.

Entre as alternativas medicamentosas não-hormonais para fogachos, merecem destaque os estabilizadores vasomotores e os agentes serotoninérgicos.

Os estabilizadores vasomotores mais empregados são veraliprida, cinarizina e clonidina. São razoavelmente eficientes, pelo menos enquanto são ingeridos e não têm qualquer interferência com a cinética das células mamárias.

Venflaxina, sertralina e fluoxetina, entre outras drogas, são substâncias serotoninérgicas, inibidoras da captação da serotonina, particularmente úteis para tratamento das ondas de calor das mulheres com câncer de mama, porque além de eficientes têm ação antidepressiva e ansiolítica, melhorando o sono e o ânimo em geral⁴². Existe, porém, uma substância antidepressiva, a paroxetina, que reduz a formação de metabólitos ativos de tamoxifeno, e por isto deve ser evitada em pacientes em uso do medicamento⁴³.

A venflaxina tem sido muito usada em pacientes com câncer de mama. Usando-se 75 mg por dia consegue-se importante redução das ondas de calor em 50% a 60% dos casos⁴⁴. Mas existem efeitos colaterais não desprezíveis, como náuseas e constipação, principalmente, no início do tratamento.

Para proteção quanto à osteoporose podem ser usados os SERMS e os bisfosfonatos.

Os SERMS, como tamoxifeno e raloxifeno, têm ação protetora da massa óssea e melhoram o perfil lipídico. Mulheres que recebem tamoxifeno como adjuvância na terapêutica do câncer de mama na pós-menopausa apresentam manutenção da densidade óssea^{45,46}.

O raloxifeno tem sua indicação fundamental na prevenção e no tratamento da osteoporose e a exemplo do tamoxifeno, exerce também ação tumorestática sobre o câncer de mama.

Alternativa eficaz para prevenção e tratamento de osteoporose são os bisfosfonatos que são quase tão eficientes quanto os estrogênios para este fim. Atuam inibindo a ação dos osteoclastos e são úteis também para proteção contra a perda óssea induzida pela quimioterapia. Podem ser usados alendronato, clodronato, pamidronato e zoledronato⁴⁷.

Algumas substâncias hormonais não-estrogênicas clássicas também podem ser empregadas para alívio de sintomas climatéricos, os progestagênios e os fitoestrogênios.

Os progestagênios mais utilizados no climatério são acetato de medroxiprogesterona, acetato de noretindrona, acetato de nomegestrol e progesterona micronizada. Loprinzi e col. empregaram acetato de nomegestrol (40 mg/dia) em 97 casos e depois de quatro semanas de tratamento verificaram 80% de redução de fogachos, contra 25% no grupo controle com placebo, sendo a droga ativa inclusive em usuárias de tamoxifeno⁴⁸. Esquemas de administração de longa duração de depomedroxiprogesterona são igualmente ativos⁴⁹.

Mas não existe comprovação da segurança oncológica mamária dos progestagênios. Ao contrário, existem até evidências demonstrando que agentes progestacionais aumentam a atividade proliferativa epitelial mamária, e que na segunda fase do ciclo menstrual, com progesterona atuando sinergicamente aos estrogênios, os índices mitóticos são máximos no tecido mamário⁵⁰. Além disso, é temerária a combinação de progestagênios com tamoxifeno, devido ao efeito pró-coagulante de ambos favorecendo ao tromboembolismo.

Os fitoestrogênios são substâncias naturais, encontradas em vegetais, que têm a propriedade de se ligar aos receptores estrogênicos, com atuação antagonista ou fracamente agonista. Ligam-se preferencialmente aos receptores beta e têm ação muitas vezes menos intensa que o estradiol (100 a 2.000 vezes menos). Existem dezenas de tipos de fitoestrogênios, os quais podem ser agrupados em três categorias: isoflavonas, cumestranos e lignanos.

Alguns trabalhos têm relatado que as isoflavonas são úteis para combater ondas de calor e sintomas genitúrinários da menopausa^{51,52}. Mas, seus efeitos são fracos na síndrome climatérica e metabolismo ósseo e não podem, de rotina, serem considerados alternativas eficientes à terapia de reposição estrogênica convencional⁵³.

Por outro lado, existem vários estudos clínicos bem conduzidos e randomizados em mulheres com história de câncer de mama e ondas de calor que, não encontraram vantagem no uso de isoflavonas sobre o placebo⁵⁴⁻⁵⁶.

Pelo exposto fica claro que, nem progestagênios e nem fitoestrogênios, devem ser recomendados como rotina.

CONCLUSÕES

1. A TRH eleva discretamente o risco de câncer de mama na população geral se usada por apenas alguns anos. Uma análise individualizada pode mostrar que os benefícios superam os riscos.
2. Deve-se evitar TRH em mulheres com antecedente pessoal de câncer de mama ou com fatores de alto risco. Havendo forte necessidade de uso a tibolona parece ser a opção mais segura.
3. Existem muitas alternativas não-hormonais para alívio dos sintomas climatéricos que devem ser estimuladas.

KEY WORDS

Breast cancer;
Hormonal replacement
therapy..

ABSTRACT

HORMONAL REPLACEMENT THERAPY AND THE BREAST

Hormonal replacement therapy (HRT) has been widely used for the management of climacteric symptoms. As it is known that steroid hormones, mainly estrogens, are promoting factors for mammary carcinogenesis, the safety of HRT in terms of risk for breast cancer may be cause of concern. In this review literature the authors concluded that HRT increases slightly the relative risk of breast cancer, and may by tailoring considered when the advantages exceed the disadvantages. Nevertheless HRT should be avoided in women with personal history of breast cancer or presenting high risk predisposing factors, to whom non-hormonal alternatives are preferred..

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GREENDALE GA, JUDD HL. The menopause health implications and clinical management. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41:426-36.
2. WRITING GROUP FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post menopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 289:3243-53.
3. GRADY D, HERRINGTON D, BITTNER V, et al. Cardiovascular diseases outcomes during 6.8 years of hormonotherapy. *JAMA* 2002; 288:49-57.
4. MANSON JE, HSIA J, JOHNSON KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349:523-34.
5. FERNANDEZ SV, RUSSO IH, LAREEF M, BALSARA B, RUSO J. Comparative genomic hybridization of human breast epithelial cells transformed by estrogen and its metabolites. *Int J Oncol* 2005; 26(3):691-5.
6. PIETRAS RJ. Interactions between estrogen and growth factor receptors in human breast cancers and the tumor associated vasculature. *Breast J* 2003; 9:361-73.
7. THOMAS HV, KEY TJ, ALLEN DS et al. A prospective study of endogenous serum hormone concentrations and breast cancer risk in post-menopausal women on the island of Guernsey. *Brit J Cancer* 1997; 76:401-5.
8. KEY TJA, PIKE MC. The role of estrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24:29-34.
9. SINGLETARY SE. Rating the risk factors for breast cancer. *Ann Surg* 2003; 237:474-82.
10. RUSSO J, RUSSO IH. Biological and molecular bases of mammary carcinogenesis. *Lab Invest* 1987; 57:112-37.
11. NAVARRETE MAH, MAIER CM, FALZONI R et al. Assessment of the proliferative, apoptotic and cellular renovation indices of the human mammary epithelium during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle. *Breast Cancer Res* 2005; 7:306-313.
12. HAMMAR M, CHRISTAU S, NATHORST-BÖÖS J, RUD T, GARRE K. A double-blind, randomized study comparing the effects of Livial and Kliogest in postmenopausal women with climacteric complaints. *Acta Obst Gyn Scand* 1996; 75:52-3.
13. FINKELDE DT, KITCHEN PRB, HAYES PR, MCKINLAY MR, Henderson MA. Symptomatic benign breast disease and HRT. *Breast* 2001; 10:127-30.
14. BOYD NF, STONE J, MARTIN LJ et al. The association of breast mitogens with mammographic densities. *Brit J Cancer* 2002; 87:876-82.
15. RuTTER CM, MANDELSON MT, LAYA MB, SEGER DJ, TAPLIN S. Changes in breast density associated with initiation, discontinuation and continuing use of hormone replacement therapy. *JAMA* 2001; 285:171-6.
16. SENDAG F, TEREK MC, OZSENER S et al. Mammographic density changes during different postmenopausal hormone replacement therapies. *Fert Steril* 2001; 76:445-50.
17. CHLEBOWSKI RT, HENDRIX SL, LANGER RD et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The Women's Health Initiative Trial. *JAMA* 2003; 24:3243-53.
18. PERSSON I, THURFJELL E, HOLBERG L. Effect of estrogen and estrogen-progestin replacement regimens on mammographic breast parenchymal density. *J Clin Oncol* 1997; 15:3201-7.
19. KAVANAGH AM, MITCHELL H, GILES GG. Hormone replacement therapy and accuracy of mammographic screening. *Lancet* 2000; 355:270-4.
20. NELSON HD, HUMPHREY LL, NYGEN P et al. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 2002; 288:872-81.
21. MILLION WOMEN STUDY COLLABORATORS. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362:419-27.
22. WEISS LK, BURKMAN RT, CUSHING-HAUGEN KL et al. Hormonal replacement therapy regimens and breast cancer risk. *Obstet Gynecol* 2002; 100:1148-58.
23. OLSSON HL, INGVAR C, BLADSTRÖM A. Hormone replacement therapy containing progestins and given continuously increases breast carcinoma risk in Sweden. *Cancer* 2003; 97:1387-92.
24. WRITING GROUP FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288:321-33.

25. COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast cancer, hormone, replacement therapy: collaborations re-analysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350:1047-59.
26. SACCHINI V, ZURRIDA S, ANDREONI G et al. Pathologic and biological prognostic factors of breast cancers in short and long term hormone replacement therapy users. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(3):266-71.
27. REBBECK TR, LEVIN AM, EISEN A et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1475-9.
28. DUPONT WD, PAGE DL, PARL FF et al. Estrogen replacement therapy in women with a history of proliferative breast disease. *Cancer* 1999; 85:1277-83.
29. SELLERS TA, MINK PJ, CERHAN JR et al. The role of hormone replacement therapy in the risk for breast cancer and total mortality in women with a family history of breast cancer. *Ann Intern Med* 1997; 127:973-90.
30. HOLMBERG L, ANDERSON H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer – is it safe?), a randomized comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363:453-5.
31. VASSILOPOULOU-SELIN R, COHEN D, HORTOBAGYI G et al. Estrogen replacement therapy for menopausal women with history of breast cancer. *Cancer* 2002; 95:1817-26.
32. HERNANDEZ MUÑOZ G, PLUCHINO S. Cimicifuga racemosa for the treatment of hot flushes in women surviving breast cancer. *Maturitas* 2003; 44:S49-S65.
33. REID IR, BEOWN JP, BURCKHARDT P et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low density. *N Engl J Med* 2002; 346:653-61.
34. VAN DE VEM J, DONKER GH, SPRONG M, BLANKENSTEIN MA, THIJSEN JHH. Effect of tibolone and its metabolites on aromatase and estrone sulfatase activity in human breast adipose stromal cells and in MCF-7 and T47D breast cancer cells. *J Ster Bioch Mol Biol* 2002; 81:237-47.
35. LUNDSTRON E, CHRISTOW A, KERSEMAKERS W et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:717-22.
36. KLOOSTERBOER HJ, SCHOONEN WGEJ, DECKERS GH, KLINJN JGM. Effects of progestagens and tibolone in vitro and in vivo tumor models. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994; 49:311-18.
37. SPEROFF L. The Million Women Study and breast cancer. *Maturitas* 2003; 46:1-6.
38. ZHOU J, NG S, ADESANYA-TAMUIGA O et al. Testosterone inhibits estrogen-induced mammary epithelial proliferation and suppresses estrogen receptor expression. *FASEB J* 2000; 14:1725-30.
39. SOMBOONPORN W, DAVIS S. Postmenopausal testosterone therapy and breast cancer risk. *Maturitas* 2004; 49:267-75.
40. DIMITRAKAKIS C, JONES R, LIU A, BONDY C. Breast cancer incidence in Australian women using testosterone in addition to estrogen replacement. In: Proceedings of the 85th Annual Meeting of the Endocrine Society. Philadelphia. The Endocrine Press, 2003.
41. BERRINO F, PASANISI P, BELLATI C et al. Serum testosterone levels and breast cancer recurrence. *Int J Cancer* 2005; 113:499-502.
42. LOPRINZI CL, SLOAN JA, PEREZ EA et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flusher. *J Clin Oncol* 2002; 20:1578-83.
43. JYN Y, DESTA Z, STEARNS V et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use and tamoxifeno metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:30-9.
44. LOPRINZI CL, KUGLER JW, SLOAN JA et al. Venflaxine in management of hot flusher in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 356:2059-63.
45. LOVE RR, BARDEN HS, MAZESS RB et al. Effect of tamoxifen on lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women after 5 years. *Arch Intern Med* 1994; 154:2585-88.
46. CAULEY JA, NORTON L, LIPPMAN ME et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65:125-34.
47. LIBERMAN UA, WEISS SR, BROLL J et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis: the alendronate phase II osteoporosis treatment study group. *N Engl J Med* 1995; 333:1437-43.
48. LOPRINZI CL, MICHALAK JC, QUELLA SK et al. Megestrol acetate for the prevention of hot flushes. *N Engl J Med* 1994; 331:347-52.
49. BERTELLI G, VENTURINI M, DEL MASTRO L et al. Intramuscular depot medroxyprogesterone versus oral megestrol for the control of postmenopausal hot flushes in breast cancer patients: a randomized study. *Ann Oncol* 2002; 6:883-8.
50. HOFSETH LJ, RAAFAR AM, OSUCH JR et al. Hormone replacement therapy with oestrogen or estrogen plus medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal post-menopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4459-63.
51. SMOLINSKY D, WOLLNER D, ORLOWSKI J et al. A pilot study to examine a combination botanical for the treatment of menopausal symptoms. *J Altern Complement Med* 2005; 11:483-9.
52. CRISAFULLI A, MARINI H, BITTO A et al. Effects of genistein on hot flushes in early postmenopausal women: a randomized, double blind EPT and placebo-controlled study. *Menopause* 2004; 4:400-4.
53. KREBS EE, ENSRUD KE, MACDONALD R, WILT TJ. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: systematic review. *Obstet Gynecol* 2004; 104:824-76.
54. QUELLA SK, LOPRINZI CL, BARTON DL et al. Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flushes in breast cancer survivors: a North Central Cancer Treatment Group Trial. *J Clin Oncol* 2000; 18:1068-74.
55. VAN PATTEN CL, OLIVOTTO IA, Chambers K et al. Effect of soy phytoestrogens on hot flushes in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 2002; 20:1499-55.
56. MAC GREGOR CA, CANNEY PA, PATTERSON G et al. A randomized double blind controlled trial of oral soy supplements versus placebo for treatment of menopausal symptoms in patients with early breast cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41:708-14.

Endereço para correspondência:

Alfredo Carlos S. D. Barros
Rua Dr. Renato Paes de Barros, 750, cj. 35, Itaim Bibi
04530-001 – São Paulo – SP



CALENDÁRIO DE EVENTOS – 2006

SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE MASTOLOGIA

Patrocínio: Núcleo de Mastologia do Hospital Sírio Libanês

São Paulo, 28 e 29 de julho de 2006

Informações:

Tel: (11) 3284-6680

CONGRESSO LUSO-BRASILEIRO DE MASTOLOGIA

Patrocínio: Sociedade Brasileira de Mastologia – Regional RN

Natal, 20 a 23 de setembro de 2006

Informações:

Tel: (84) 3201-0898

CONGRESSO PAULISTA DE MASTOLOGIA

Sociedade Paulista de Mastologia

São Paulo, 9 a 11 de novembro de 2006

Informações:

Tel: (11) 3107-6403



PRÓSTATA



PULMÃO



MAMA



MIELOMA
MÚLTIPLO



RIM

Proporcione qualidade de vida ao paciente com metástases ósseas



ZOMETA®



ácido zoledrônico

ZOMETA® é
comprovadamente
eficaz no tratamento
das metástases ósseas
de diversos tipos de
tumores.^{1 a 5}

ZOMETA® - ácido zoledrônico - Forma farmacêutica e apresentações: Solução concentrada para infusão acondicionada em frasco-ampola de plástico incolor. Embalagem contendo 1 frasco-ampola de 5 ml.

Indicações: • Prevenção de eventos relacionados ao esqueleto (fraturas patológicas, compressão espinal, radioterapia/cirurgia nos ossos ou hipercalemia induzida por tumor) em pacientes com tumor maligno avançado com comprometimento ósseo.

• Tratamento da hipercalemia induzida por tumor.

Posologia: Para tratamento de metástases ósseas e de lesões osteolíticas em associação com terapêutica antineoplásica padrão, a dose recomendada é 4 mg administrada por infusão intravenosa durante 15 minutos, cada 3 ou 4 semanas. Para o tratamento da HIT - Hipercalemia induzida por tumor, a dose recomendada é de 4 mg administrada em infusão intravenosa única, durante 15 minutos. Pacientes que mostrarem resposta completa e recada ou que são refratários ao tratamento inicial, devem ser retratados com Zometá 8 mg administrado em infusão intravenosa única, durante 15 minutos. No entanto, deve haver espera de pelo menos uma semana antes do retratamento de forma a permitir uma resposta completa da dose inicial. Não deve haver ajuste de dose em pacientes com problemas renais leves a moderados.

Contra-indicações: Pacientes grávidas, lactantes, pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa ao ácido zoledrônico ou a qualquer um dos componentes da formulação.

Precauções e advertências: Monitorar os parâmetros metabólicos padrões relacionados com a hipercalemia como, níveis séricos de cálcio, fosfato e magnésio, assim como de creatinina sérica. Em vista do impacto potencial dos bisfosfonatos na função renal, e a falta de amplos dados de segurança clínica em pacientes com insuficiência renal grave com Zometá, o seu uso nesta população não é recomendado. Em pacientes que necessitem de repetidas doses de Zometá, a creatinina sérica deve ser determinada antes da administração de cada dose. Se a função renal estiver deteriorada, o tratamento deve ser interrompido. Em função dos dados clínicos limitados para pacientes com insuficiência hepática severa, não há recomendações específicas para esta população de pacientes. Em pacientes com risco de insuficiência cardíaca, deve ser evitada a hidratação excessiva. Não há experiência em crianças.

Interações medicamentosas: O ácido zoledrônico não apresenta ligação importante às proteínas plasmáticas e às enzimas do P450 humano, in vitro, mas não foram realizados estudos formais de interação clínica. Recomenda-se precaução quando os bisfosfonatos são administrados com aminoglicosídeos, uma vez que estes agentes podem ter um efeito aditivo, resultando num nível sérico de cálcio mais baixo durante períodos mais prolongados do que o requerido. Deve-se ter cautela quando usado com outras drogas potencialmente nefrotóxicas. Também deve-se ter atenção à possibilidade de desenvolvimento de hipomagnesemia durante o tratamento. Em pacientes com mieloma múltiplo, o risco de disfunção renal pode ser aumentado quando bisfosfonatos intravenosos são utilizados em combinação com talidomida.

Reações adversas: As reações adversas ao ZOMETÁ são geralmente leves e transitórias, e semelhantes às relatadas para outros bisfosfonatos. Aumento da temperatura corporal, comumente, síndrome tipo gripe consistindo de febre, fadiga, arrepios, e dores nos ossos, juntas e/ou músculos; anemia, dor de cabeça, frequentemente, a redução da excreção de cálcio renal é acompanhada pela queda dos níveis séricos de fosfato; o cálcio sérico deve cair à níveis assintomáticos de hipocalcemia, ocasionalmente: reações gastrointestinais como, náuseas e vômitos; perda de apetite; reações no local da infusão como: vermelhidão ou inchaço; elevação da creatinina sérica; alguns casos de rash (erupção) e prurido; casos isolados de conjuntivite; alguns relatos de comprometimento da função renal, mas sem o estabelecimento da relação causal.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO ADULTO, RESTRITO A HOSPITAIS. - Reg. MS nº 1.0068.0154 - Informações adicionais estão disponíveis mediante solicitação ao departamento médico da Novartis.

Referências Bibliográficas: 1. Monografia do Produto 2. Rosen L., Gordon D., et al - Long-Term Efficacy and Safety of Zoledronic Acid Compared with Pamidronate Disodium in the Treatment of Skeletal Complications in Patients with Advanced Multiple Myeloma or Breast Carcinoma. Cancer 98 (8): 1735-44 3. Saad F., Gleason D. et al - Long-Term Efficacy of Zoledronic Acid for the Prevention of Skeletal Complications in Patients with Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer. JNCI vol 96 (11), pp 879-882 4. Berenson J and Hirschberg - Safety and Convenience of a 15 Minute Infusion of Zoledronic Acid. The Oncologist vol 9 (3), pp 319-329 5. Rosen L., Gordon D., et al - Zoledronic Acid Significantly Reduced the occurrence of Skeletal Related Events (SREs) in patients with Osteolytic Bone Metastases from Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and other Solid Tumor Lung Cancer 2001 vol 34 (suppl): 67.



A vida com qualidade, nosso compromisso.
www.zometa.com.br

NOVARTIS
ONCOLOGIA

NOVARTIS BIOCÍNCIAS S.A.
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90
FAX 5532-4556 - São Paulo - SP - 04706-900
Caixa Postal 21460 - @= Marca registrada
www.novartis.com.br

EDITORIAL

Estética e saúde mamária

Cícero de Andrade Urban

ARTIGOS ORIGINAIS

A imuno-histoquímica no linfonodo sentinela por câncer de mama: um estudo de 247 casos

Antonio Alexandre de Castro, Elizabeth de Carvalho Alves, Roberto Alfonso Arcuri

Mastalgias cíclicas: quando tratar medicamentosamente

Flávio Nunes Sivini, Aurélio Molina, Cícero Ferreira Fernandes Costa, Flávio Murilo Pinto Sivini

Comparação entre óleo de borragem e óleo de girassol quanto à eficácia no tratamento de mulheres com mastalgia cíclica

Ana Leide Guerra dos Santos, Antônio S. S. Figueira Filho, Aurélio Molina da Costa, Rossano R. Fernandes Araújo

RELATOS DE CASO

Mastopatia diabética

Deborah Bandeira, Karen Soto Perez Panisset, Rafael Henrique S. Machado, Ana Helena Pereira Correia, Augusto César Rocha Peixoto, Afrânio Coelho-Oliveira

Carcinoma adenóide cístico da mama

Maria de Nazareth G. Ritto, Carlos Fernandes Baptista, Sandra M. Garcia de Almeida, Mario Gáspare Giordano, Ariadne Paula Feijó Braga, Rodrigo P. Basílio de Oliveira

Carcinoma de mama em homem: biópsia de linfonodo sentinela e reconstrução do complexo aréolo papilar

Gil Facina, Yong Kyun Joo, Jorge Uehara, Paulo Eduardo Satio Higo, Afonso Celso Pinto Nazário, Cláudio Kemp, Luiz Henrique Gebrim

ARTIGO DE REVISÃO

Terapia de reposição hormonal e a mama

Alfredo Carlos S. D. Barros, Narjara Celi Oliveira Pereira