

**HOSPITAL EVANGÉLICO DE CACHOEIRO DE ITAPEMIRIM
HECI
RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM FARMÁCIA EIXO EM
ATENÇÃO AO CÂNCER**

Tamires Gaigher Rocha

**ANASTROZOL E DORES MUSCULOESQUELÉTICAS: UMA
REVISÃO LITERÁRIA**

Cachoeiro de Itapemirim – ES
Março/2020

ANASTROZOL E DORES MUSCULOESQUELÉTICAS: UMA REVISÃO LITERÁRIA

ANASTROZOLE AND MUSCULOSKELETAL PAIN: A LITERARY REVIEW

ROCHA, Tamires Gaigher¹
RIBEIRO, Gustavo²
POGIAN, Graciany³

RESUMO

Segundo a OMS o câncer de mama é o de maior prevalência entre as mulheres, desses, cerca de 67% dos cânceres de mama são receptores hormonais positivos. Atualmente, os inibidores de aromatase é a classe de primeira escolha para pacientes pós-menopausadas, no entanto, há reclamações frequentes quanto a artralgia relacionada ao seu uso. Através desses relatos, criou-se a necessidade de buscar informações mais a fundo para que se possa sugerir medidas que amenizem a queixa em questão. Logo, após realizar o levantamento em evidências científicas, foi constatado que a acupuntura e exercícios físicos podem ser grandes aliados no controle algico das dores musculoesqueléticas que, em sua maior parte, se manifestam ainda no primeiro ano de terapia sendo assim grandes aliados na adesão do tratamento.

PALAVRAS CHAVES: ANASTROZOL, INIBIDORES DE AROMATASE, CÂNCER DE MAMA, DORES MUSCULOESQUELÉTICAS.

ABSTRACT

According to the WHO breast cancer is the most prevalent among women of these, about 67% of breast cancers are positive hormone receptors. Currently, aromatase inhibitors are the class of choice for postmenopausal patients, however, there are frequent complaints about arthralgia related to their use. Through these reports, there was a need to seek more in-depth information in order to suggest measures to all eviate the complaint in question. There fore, after conducting the survey on scientific evidence, it was found that acupuncture and physical exercises can be great allies in the pain control of muscle skeletal pain, which, for the most part, are still manifested in the first year of therapy, thus being great allies in adherence to treatment.

KEY WORDS: ANASTROZOLE, AROMATASE INHIBITORS, BREAST CANCER, MUSCULOSKELETAL PAIN.

¹ Residente do Programa de Residência Multiprofissional em farmácia em atenção ao câncer do Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim-ES, tamiresgaigher@hotmail.com.

²Orientador: Enfermeiro, Msc. em Administração de Empresas. Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim-ES, gustavo.ribeiro@heci.com.br

³Co-Orientadora: Farmacêutica, Especializada em atenção ao câncer. Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim-ES, graciany.pogian@gmail.com

INTRODUÇÃO

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células. A divisão de forma contínua e acelerada das células tidas inicialmente como normais, faz com que suas características sofram mutações de modo que ao se proliferar originam células cancerígenas. Essas mudanças são o resultado da interação entre os fatores genéticos de uma pessoa e os agentes externos tais como radiação ultravioleta e ionizante, substâncias químicas cancerígenas, (amianto, tabaco e arsênio) e agentes biológicos, como infecções por vírus, bactérias ou parasitas que levem a modificações a níveis do DNA (INCA, 2020; OPAS, 2016).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer de mama é o mais prevalente em mulheres (quando excluimos os casos de câncer de pele não melanoma), sendo responsável por 25% do total de casos de câncer no mundo em 2012, além disso, ele representa a causa mais frequente de morte por câncer em mulheres (BRASIL, 2014).

Por se tratar de uma doença de alta prevalência faz-se necessário investir em tratamentos mais eficazes e que não tragam consigo tantos efeitos colaterais como os disponíveis atualmente. Para escolher o tratamento adequado, é necessário avaliar o estadiamento da doença, as características biológicas do tumor (se as células apresentam receptores hormonais ou sensibilidade à terapia alvo), as condições clínicas da paciente (idade, doenças preexistentes, hábitos de vida e etc). Após determinar as características do tumor as modalidades de tratamento disponíveis são: cirurgia, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia e terapia alvo (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CANCER, 2019).

Dentre as terapias disponíveis, a mais comumente utilizada é a quimioterapia. No entanto devido os efeitos colaterais apresentados a busca por tratamentos alternativos vem sendo alvo de pesquisas cada vez mais frequente. Com isso, a hormonioterapia está se tornando uma opção cada dia mais comum (MARTINEZ, QUEIROZ, CANGIANI; 2019)

Loprinzi e Cardinal (2012), estudaram a hipótese em que os exercícios físicos adequados podem ser uma intervenção não farmacológica capaz de minimizar os efeitos colaterais derivados do tratamento para o câncer de mama em mulheres no

período de pós-menopausa, em especial, para aquelas que fazem o tratamento com os inibidores de aromatase (IAs).

A hormonioterapia, trata-se de uma terapia sistêmica a qual visa bloquear os efeitos dos hormônios no organismo, uma vez que o estradiol é considerado alimento para as células cancerígenas, além de atenderem uma boa parcela das pacientes em tratamento, visto que cerca de 67% dos cânceres de mama são receptores hormonais positivos. Onde suas células possuem receptores que se ligam aos hormônios estrogênio (RE+) e/ou progesterona (RP+). Para esse tipo de tumor, altos níveis de estrogênio ajudam o câncer a crescer e se disseminar. As principais classes de terapias hormonais utilizadas para o tratamento de câncer de mama são os inibidores de aromatase (letrozol, anastrozol e exemestano) e os moduladores seletivos de receptores de estrogênio (tamoxifeno) (MARTINEZ, QUEIROZ, CANGIANI; 2019).

O tratamento hormonal via oral é uma ferramenta para o tratamento oncológico, que tem se mostrado eficaz e está se tornando cada vez mais frequente por ser simples, economicamente viável, não invasiva ao paciente, muitas vezes apresentando uma toxicidade menor, bem como ser mais vantajosa para o paciente, visto que o mesmo poderá fazer o tratamento no seu próprio domicílio (MARQUES, 2006).

Segundo o Grupo colaborativo EBCTCG os primeiros casos de câncer de mama triados (2005) o uso de tamoxifeno por 5 anos reduz o risco de recorrência e óbito em 41% e 34% dos casos respectivamente.

Atualmente, o padrão ouro ainda é o tamoxifeno, todavia, devido os efeitos adversos decorrentes do seu uso contínuo como o risco de desenvolver câncer no endométrio e eventos trombolíticos, faz-se necessário a busca por novas alternativas. Por isso, cada vez mais os inibidores da aromatase estão sendo utilizados em mulheres no período pós-menopausa (SAAD ED, et al.; 2002).

Os inibidores da aromatase são, grande parte das vezes, o tratamento de eleição em mulheres pós-menopáusicas com câncer da mama positivo para receptores hormonais de estrogênio e/ou progesterona, mostrando-se superiores ao tamoxifeno em termos de sobrevida (SUSKIN AND SHAPIRO, 2018; BRADLEY et al., 2015). No entanto, os IA de 3ª geração, isto é, o anastrozol, o letrozol e o exemestano apresentam uma alta taxa de incidência de efeitos adversos associados a dores musculoesqueléticas (SUSKIN AND SHAPIRO, 2018).

Diante disso, pacientes acompanhadas pelo serviço de quimioterapia do Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim apresentaram queixas frequentes quanto a dores articulares após iniciar o uso de inibidores de aromatase, em específico o anastrozol. Logo, a partir desses relatos houve a necessidade de pesquisar mais a fundo essa correlação para que então uma alternativa seja encontrada para sanar essa queixa em questão.

METODOLOGIA

O objetivo desse presente estudo é propor uma revisão bibliográfica em literaturas já existentes sobre “a incidência de dores musculoesqueléticas em pacientes que fazem uso de anastrozol”. Para isso, foi realizada uma revisão bibliográfica do tipo integrativa, uma vez que a mesma permite a inclusão de diversas metodologias, como estudos experimentais e não experimentais além de integrar os resultados e então a partir desse questionamento.

Para tanto, foram selecionados artigos sobre câncer de mama publicados nos últimos 20 anos, a pesquisa teve como base livros e sites de pesquisa científica na internet como Pubmed, LILACS, MEDLINE, SciELO, sendo pesquisados na língua portuguesa e inglesa.

As informações foram obtidas através da busca pelas palavras-chaves: Hormonioterapia; Câncer de Mama; Anastrozol; Tamoxifeno; Paciente Oncológico; Dores musculoesqueléticas.

Em primeiro lugar, os artigos em duplicata foram excluídos. Posteriormente, foi feita uma prévia leitura do título e resumo de forma que os artigos que apresentassem variáveis de interesse como o tratamento com terapia hormonal em pacientes pós-menopausa, os efeitos colaterais da hormonioterapia em pacientes com neoplasia de mama, taxa de adesão e/ou descontinuação do tratamento fossem selecionados. Já aqueles que abordam assuntos como câncer de mama em homens ou pacientes politratados para câncer de mama estão sendo previamente excluídos. Após essa etapa, os artigos selecionados estão sendo lidos na íntegra.

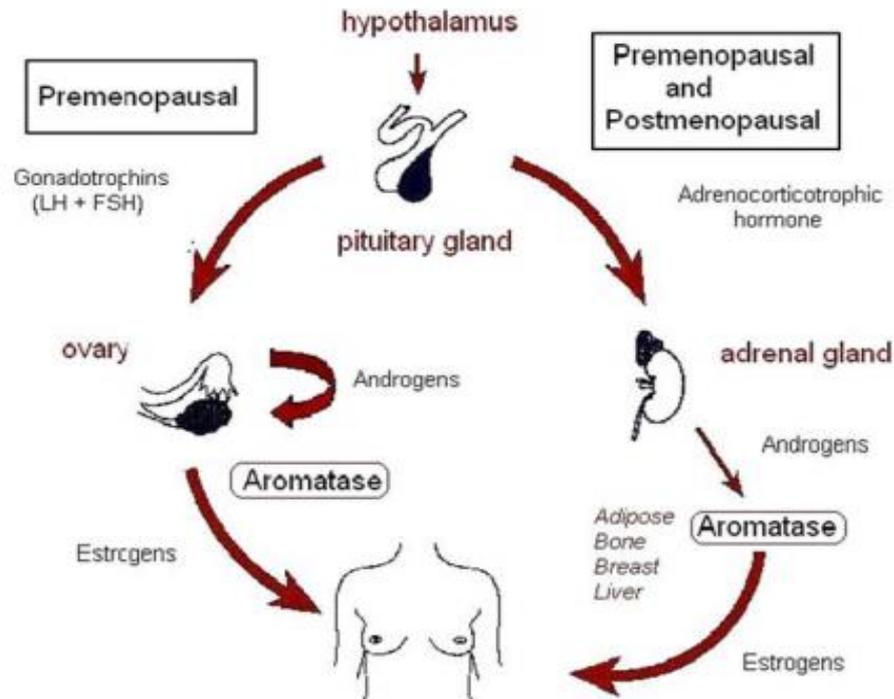
Os dados coletados foram organizados em um quadro, onde serão expostas as informações de cada estudo base selecionado, contendo o título do artigo, os autores e ano de publicação e os objetivos do estudo. Para que assim, o leitor possa ter uma melhor visibilidade dos estudos citados e assim comparar os resultados encontrados de forma que assim no final do presente estudo, possamos ter uma posição quanto a correlação entre o uso do anastrozol e as dores musculoesqueléticas relatadas pelas pacientes (SOUZA, SILVA e CARVALHO, 2010).

DESENVOLVIMENTO

Os inibidores de aromatase é a terapia endócrina mais utilizada para pacientes pós-menopausa, dentre os representantes compostos de terceira geração (anastrozol, letrozol e exemestano) os mais utilizados por apresentarem efeitos adversos mais brandos quando comparados com as gerações anteriores. O exemestano são inibidores irreversíveis, e só pode ser superado pela síntese de uma nova enzima. Já o letrozol e o anastrozol são inibidores reversíveis (BARROS-OLIVEIRA MC et al.; 2017).

A principal enzima envolvida na biossíntese de estrogênio é CYP19A1 (ou aromatase). Mas deve-se levar em consideração que a fonte de estrogênio varia entre as mulheres na pré-menopausa e na pós-menopausa (figura 1). Na pré-menopausa, a principal fonte de estrogênio é o ovário, enquanto na pós-menopausa, os tecidos periféricos serão os responsáveis pela produção hormonal, sendo predominantemente encontrado em tecidos como adipócitos, pele, mama e fígado através da conversão de andrógenos em estrógenos por meio da enzima aromatase (FREEDMAN; VERMA; CLEMONS, 2006).

Figura 1 -Produção de estrógeno



Fonte: Freedman, 2006.

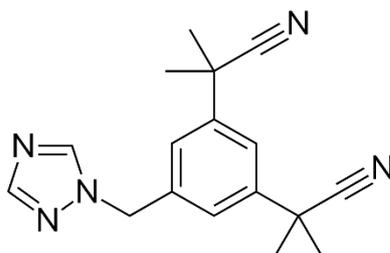
Portanto, a enzima aromatase afeta diretamente a biossíntese de estrogênio na mama e acredita-se que essa enzima desempenhe um papel importante na progressão do câncer de mama (FREEDMAN; VERMA; CLEMONS, 2006).

De acordo com Baum (2012), inicialmente o anastrozol tem seu uso como terapia hormonal oral adjuvante. Sendo significativamente mais efetivo do que o tamoxifeno, retardando o tempo de recidiva do tumor e diminuindo também a probabilidade de tumor contralateral primário em mulheres pós-menopáusicas positivas para receptores de estrogênio (ER), particularmente para tratar câncer de mama localmente avançado ou metastático. Além disso, também é indicado para tratamento precoce do câncer, quimioprevenção de tumores e mulheres na pós-menopausa em uso de tamoxifeno, principalmente se o medicamento for utilizado por um período prolongado e indicado na recorrência da doença, como outra opção terapêutica endócrina (MARTINEZ, QUEIROZ, CANGIANI; 2019).

Sua forma estrutural apresenta um anel triazólico, responsável por se ligar competitivamente a enzima CYP19 (figura 2). A dose diária utilizada é a de 1mg ao dia. A qual mostra uma redução no tamanho e maior controle de proliferação de células cancerígenas para tumor de mama receptor de estrogênio positivo

(GOODMAN; GILMAN, 2012).

Figura 2: Estrutura química do Anastrozol



Fonte: Google Imagens

Segundo Goodman, Gilman (2012), os efeitos adversos são mais brandos quando comparados ao tamoxifeno, sendo os sinais e sintomas mais comuns apresentados: ondas de calor, alopecia parcial e dores musculoesqueléticas.

Em contrapartida, a deficiência de estrogênio após a menopausa, tem sido associada ao aumento de várias condições inflamatórias crônicas, dentre elas, osteoporose e osteoartrite, segundo a literatura a privação de estrogênio também pode causar progressiva e permanente degeneração da cartilagem articular (HERSHMAN, 2008). O efeito colateral mais comum dos inibidores da aromatase, são dores nas articulações, caracterizada como artralgia. Esta condição clínica é considerada uma sintomatologia dolorosa, com rigidez, associada a dores em uma ou mais articulações do corpo, sem gerar condições de inflamação, que atinge cerca de 5 a 40% das pacientes em tratamento para o câncer de mama com IAs (CREW et al., 2007).

Conforme visto anteriormente, os inibidores de aromatase estão ganhando espaço no tratamento de pacientes diagnosticadas com câncer de mama pós-menopausa devido a sua performance quando comparado com o tamoxifeno. Porém, durante a rotina do setor de quimioterapia do Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim, as pacientes que fazem uso regular de anastrozol vem relatando o aparecimento de dores musculoesqueléticas.

Logo, após diversas queixas referentes ao mesmo efeito colateral surgiu a necessidade empesquisar mais a fundo sobre esses sintomas e ver se na literatura há indícios científicos que correlacione o uso dessa medicação e o surgimento de dores musculoesqueléticas. Buscando dessa forma compreender o mecanismo

que desencadeiam esses sintomas e uma forma de ameniza-los.

Portanto, estudos que abordam esse assunto são importantes por serem capazes de identificar possíveis problemas e sugerir medidas para promover e melhorar a segurança no uso dos medicamentos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os inibidores da aromatase estão sendo cada vez mais indicados para pacientes com câncer de mama pós-menopausa que apresentam receptores hormonais positivos, porém as pacientes têm relatados constantes dores articulares e com isso foi feito um compilado de 5 artigos que estão descritos logo mais e após resumidos em uma tabela com as informações predominantes em cada um.

Quadro 1 – Artigos que relatam sobre uso de anastrozol e dores musculoesqueleticas

Autor	Ano da publicação	Grupos de estudo	Descrição do artigo	Resultados do artigo
KEMP et al.	2014	1.266 mulheres, dentre elas 1.211 pós-menopausa	Este artigo compara para pacientes que iniciam o tratamento com tamoxifeno e inibidores de aromatase, (anastrozol).	57% das pacientes pós-menopausa iniciaram o tratamento com anastrozol. Mostrando que seu uso é mais indicado para pacientes pós-menopausa, com exceção aquelas que apresentam dores articulares.

JINGXUAN et al.	2009	Tamoxifeno x Anastrozol	Observou-se um aumento da taxa de problemas articulares ligados ao tratamento com IA quando comparado ao grupo que utilizava o tamoxifeno. Pelos testes realizados, acredita-se que esteja ligado a redução do nível de estradiol no grupo representado pelo anastrozol.	Os animais testados foram separados em grupos expostos ao tamoxifeno e ao anastrozol, aonde ao analisar os dados foi constatado um maior índice de dores articulares no grupo exposto ao anastrozol.
BERTOLINI et al.	2011	3 casos reportados	Avaliou-se 3 estudos de casos, onde foi possível comparar a incidência dos sintomas musculoesqueléticos entre os IA.	2 dos 3 casos foram reportadas dores musculoesqueléticas, além disso, todos apresentaram marcadores para artrite reumatoide. Logo, faz-se pensar que possa ter relação no uso dos IA com o surgimento das dores musculoesqueléticas.
CASTEL et al.	2013	286 mulheres participaram do estudo, sendo	Foi realizado um acompanhamento das pacientes no primeiro ano de uso	O estudo foi dividido em dois grupos um com mulheres que faziam uso de

		<p>que dessas 91 usavam inibidor de aromatase</p>	<p>dos inibidores de aromatase.</p> <p>Após análise dos dados, foi constatado a necessidade de uma intervenção para melhorar a adesão à IA, visto que até o momento, não foi estabelecido um tratamento satisfatório.</p>	<p>IA e o controle (qual era composto por mulheres que nunca tinham recebido diagnóstico de câncer de mama).</p> <p>Constatou-se que após a 6ª semana de uso dos IA houve um aumento nas dores musculoesqueléticas e com isso a necessidade de investir em tratamentos para aliviar esse sintoma em questão.</p>
HERSH-MAN et al.	2018	<p>226 voluntários foram distribuídos aleatoriamente em 3 grupos: acupuntura verdadeira (n=110), acupuntura simulada (n=59) e controle (n=57).</p>	<p>Este estudo separou as pacientes em 3 grupos para observar a relação entre os sintomas de artralgias e o uso dos IA.</p>	<p>Os pacientes do grupo que receberam acupuntura verdadeira apresentaram uma melhora maior que 30% dos sintomas das dores musculoesqueléticas.</p> <p>Mostrando que esse método pode ser uma alternativa para tratar a artralgia futuramente, no</p>

				entanto há necessidades de mais estudos.
--	--	--	--	--

CONCLUSÃO

Considerando os achados dos estudos apresentados anteriormente, é possível determinar que a artralgia é um efeito colateral bastante presente nas pacientes que fazem uso de inibidores de aromatase e para que esse sintoma não prejudique a qualidade de vida das pacientes algumas medidas precisam ser tomadas. Focamos nas medidas não farmacológicas, dentre elas introduzir exercícios físicos na rotina, pois essa medida já se mostrou uma estratégia importante para melhorar a saúde, qualidade de vida e sobrevida, como também minimizar os efeitos colaterais do tratamento para o câncer de mama, como também as diminuir os impactos causados pela menopausa e pelo processo de envelhecimento.

Outro método seria a acupuntura, uma ferramenta importante no manejo dos efeitos adversos relacionados ao tratamento do câncer de mama, seja o tratamento local ou sistêmico. A atuação da acupuntura, sistêmica e auricular, no controle da artralgia induzida pelo inibidor de aromatase tem sua eficácia comprovada por meio de ensaios clínicos randomizados. A dor e rigidez articular que antes poderiam até levar a interrupção da terapia sistêmica com essa medicação, hoje podem ser bem tolerados com a intervenção da acupuntura.

Ainda há muito a que se estudar referente a esse assunto, no entanto, resultados promissores com as medidas citadas acima demonstraram que o manejo não farmacológico com o acompanhamento multiprofissional traz efeitos benéficos quais devem ser mais explorados futuramente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barros-Oliveira MC et al.; Uso de anastrozol na quimioprevenção e no tratamento do câncer de mama: uma revisão da literatura. **RevAssocMedBras** 2017.
- Bertolini E. et al. Rheumatoid arthritis and aromatase inhibitors. **Joint Bone Spine**, 2011.
- Bradley R, Burrett J, Clarke M, Davies C, Duane F, Evans V, et al. Aromataseinhibitors versus tamoxifen in earlybreastcancer: Patient-level meta-analysisoftherandomisedtrials. **Lancet**. 2015.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CANCER. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2019.
- BRASIL. **Instituto Nacional do Câncer (INCA)**. 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>>. Acessado em: 28 março 2020.
- BRASIL, Estimativas 2014: incidência de câncer no Brasil. Brasília: **MS/INC**, 2014.
- BRUCE, A. et al. Manual de oncologia de Harrison. 2. ed. Porto Alegre: **AMGH** Editora, 2015.
- CASTEL et al. Time CourseofArthralgiaAmongWomenInitiatingAromataseInhibitorTherapyand a PostmenopausalComparisonGroup in a ProspectiveCohort. **Cancer** July 1, 2013
- CREW, K.D. et al. Prevalenceof joint symptoms in postmenopausalwomentakingaromataseinhibitors for early-stagebreastcancer. **J ClinOncol**, v. 25, p.3877-3883, 2007.
- EarlybreastCancerTrialists' CollaborativeGroup (EBCTCG). Effectsofchemotherapyand hormonal therapy for earlybreastcanceronrecurrenceand 15 yearsurvival: an overview oftherandomizedtrials. **Lancet**. 2005.
- FREEDMAN OC, VERMA S., CLEMONS MJ., Pre-menopausalbreastcancerandaromataseinhibitors: treating a new generationofwomen. **BreastCancer Res Treat**, 2006.
- GOODMAN; GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12ª edição. São Paulo: AMGH Editora Ltda, 2012.
- HERSHMAN D.L. et al. EffectofAcupuncturevsShamAcupunctureorWaitlistControlon Joint PainRelatedtoAromataseInhibitorsAmongWomenWithEarly-StageBreastCancer – A RandomizedClinicalTrial. **JAMA**, 2018.
- HERSHMAN, D. L. Getting a GriponAromataseInhibitor–Associated Arthralgias, **JournalofClinicalOncology**, v. 26, n. 19, p. 3120-3121, 2008.
- JINGXUAN et al. Immoderate inhibition of estrogen by anastrozole enhances the severity of experimental polyarthritis. **Experimental Gerontology**, 2009.
- KEMP A. et al. Women Commencing Anastrozole, Letrozole or Tamoxifen for Early Breast Cancer: The Impact of Comorbidity and Demographics on Initial Choice. **PLOS ONE**, 2014.
- LEAL JH., CUBERO D., GIGLIO A.; Hormonioterapia paliativa em câncer de mama: aspectos práticos e revisão da literatura. **RevBrasClinMed** 2010.
- LOPRINZI, P.D.; CARDINAL, B.J. Effectsofphysicalactivityon common sideeffectsofbreastcancertreatment. **BreastCancer**, v. 19, p. 4-10, 2012.

MARQUES, Patrícia Andréa Crippa. **Pacientes com câncer e tratamento ambulatorial em um hospital privado: atitudes frente a terapia com antineoplásico orais e locus de controle em saúde.** 2006. 144 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

MARTINEZ AS., QUEIROZ FJG., CANGIANI EE.; estudo das características terapêuticas dos antineoplásicos orais. **Revista Eletrônica de Ciências da Saúde** Centro Universitário Planalto do Distrito Federal UNIPLAN Águas Claras/DF, V1, N. 1, 2019.

OPAS, Câncer de mama é a 2ª maior causa de morte entre mulheres nas Américas. Publicado em 25/10/2016. Disponível em <<https://nacoesunidas.org/cancer-de-mama-e-a-2a-maior-caoa-de-morte-entre-mulheres-nas-americas/>>. Acessado em: 02 de março de 2020.

SAAD E. et al., Inibidores da aromatase no câncer de mama: da doença metastática ao tratamento adjuvante. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 2002.

SOUZA MT., SILVA MD., CARVALHO R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **EINSTEIN**; 2010.

Suskin J, Shapiro CL. Osteoporosis and musculoskeletal complications related to therapy of breast cancer. **Gland Surg.** 2018 Aug.