

O efeito do tamoxifeno no perfil lipídico, hepático e função renal de pacientes portadoras de câncer de mama

Ana Rachel Freitas Barbosa¹, Ney Moura Lemos Pereira², Jacy Maria de Souza Lia Fook², Marcos Dias Leão², Telma Maria Araújo Moura Lemos³.

¹Aluna voluntária, ²Colaboradores, ³Professora orientadora, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Resumo

O Tamoxifeno (TAM), um antagonista não esteroideal do estrogênio, tem sido amplamente utilizado desde a década de 70 em tratamento hormonal adjuvante do câncer da mama primário. O TAM interfere com a proliferação de células estrogênio-dependente do câncer da mama e melhora o prognóstico pós-operatório de pacientes após o diagnóstico de pacientes pós menopausadas. O objetivo do presente estudo foi avaliar o perfil lipídico de pacientes pós- menopausadas portadoras de câncer de mama, após uso prolongado desta droga. Trata-se de um estudo transversal, envolvendo 30 pacientes portadoras de câncer de mama submetidas à hormonioterapia que faziam uso de 20mg diários de Citrato de Tamoxifeno. Das pacientes estudadas 80% estão em Hormonioterapia. O colesterol total apresentou valores de média e mediana de 180mg/dL. Para os valores de HDL-c as pacientes estudadas apresentaram valores de média e mediana 35±10 e 39mg/dL; para o LDL-c foi encontrado valores de média e mediana de 102±56 e 105mg/dL e os triglicérides apresentaram valores de média e mediana de 210±46. As alterações no perfil lipídico foram observadas nas pacientes estudadas, entretanto, as funções hepática e renal apresentam-se preservadas.

Palavras-chave: perfil lipídico, câncer de mama, tamoxifeno

Abstract

Tamoxifen (TAM), a nonsteroidal estrogen antagonist, has been widely used since the 1970s in the adjuvant hormonal treatment of primary breast cancer. TAM interferes with the estrogen-dependent proliferation of breast cancer cells and improves the postoperative prognosis of patients with breast cancer at postmenopausal onset. The purpose of this study was to evaluate the lipid profile of patients suffering from post-menopausal breast cancer after prolonged use of the drug. It is a cross-sectional study involving 30 patients suffering from breast cancer that were submitted to hormone therapy use of 20mg daily of Tamoxifen citrate. Of the patients studied, 80% were undergoing hormone therapy. Total cholesterol showed average median values of 180mg/dL. While respect to HDL-C values, the patients showed average and median values of 35±10 and 39mg/dL, while average and median LDL-C values were 102±56 and 105mg/dL. Triglycerides showed average and median values of 210±46. Changes in lipid profiles were observed in patients studied, however, liver and renal functions were preserved.

Keywords: lipid profile, breast cancer, tamoxifen

Introdução

O Câncer de mama é uma doença heterogênea de natureza complexa, que pode se apresentar de múltiplas formas de apresentação clínica e histopatológica, bem como pelas diferenças na pré - e pós-menopausa, pelos diferentes graus de agressividade tumoral e pelo potencial metastático. Um dos mais importantes fatores etiológicos para o desenvolvimento do câncer de mama é a influencia dos hormônios femininos (PAPPO *et al*, 2008; DELGADO GL, 2004; EISENBERG *et al*, 2001). Grande parte desses tumores é de origem monoclonal, ou seja, o evento neoplásico surge a partir de uma única célula presente no tecido mamário que sofre transformação neoplásica por falha dos mecanismos regulatórios do ciclo celular e apoptose tais como o gene supressor tumoral TP53 dentre outros. Esta célula por não dispor mais desses mecanismos regulatórios, passa a apresentar vantagens em termos de expansão e proliferação com relação a sua contraparte normal, desenvolvendo uma expansão clonal. No decorrer do processo de expansão do clone neoplásico neoformado, surgem novas mutações, o que leva a uma instabilidade genética resultando numa população tumoral heterogênea, multiclonal, que pode se expressar de diferentes formas com relação ao potencial metastático, antigenicidade, expressão de receptores hormonais e quimiossensibilidade dentre outros (DNISTRIAN *et al*, 1993; THANGARAJU *et al*, 1994; BOKINIEC *et al*, 1994; MENOTTI *et al*, 1994).

O tamoxifeno (TAM) é o agente antiestrogênico não esteroideal, empregado freqüentemente no tratamento de portadoras de câncer de mama que apresentam receptores para estrógeno. O seu emprego se dá no tratamento adjuvante sistêmico que ocorre geralmente após o tratamento cirúrgico ou quimioterápico convencional. Adicionalmente ao tratamento de câncer de mama, o TAM também é empregado como agente protetor das doenças coronarianas, graças a sua capacidade de impedir a formação das placas de ateroma (HILTRUD *et al*, 2008; EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP 1998).

Os efeitos colaterais do TAM são em geral moderados, dentre os quais se incluem as alterações no metabolismo das lipoproteínas. Apesar de vários estudos descreveram pequenas mudanças na concentração de lipoproteínas plasmáticas, alguns relatos têm demonstrado que o tamoxifeno é capaz de induz hipertrigliceridemia em portadoras de câncer de mama (KUSAMA *et al*, 2004; ROSSNER *et al*, 1984; ENCK *et al*, 1984; BERTELLI *et al*, 1998).

O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito do Tamoxifeno no perfil lipídico em portadoras de câncer de mama.

Metodologia

Trata-se de um estudo transversal, envolvendo 30 pacientes portadoras de câncer de mama submetidas à hormonioterapia atendidas na Oncoclínica São Marcos-Natal/RN. As pacientes faziam uso de 20mg diários de citrato de tamoxifeno. O estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFRN e todas as voluntárias assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Avaliação clínico-laboratorial

A avaliação clínica realizada na Oncoclínica São Marcos constou de análise dos resultados da biopsia, exames físicos e exames de imagem (estadiamento). Para mensuração de parâmetros bioquímicos, foram colhidas amostras de sangue sem anticoagulante em jejum de 12 horas. As amostras foram centrifugadas utilizando centrífuga FANEM a 1.500 rpm durante 10 minutos. O soro obtido foi utilizado para as dosagens de colesterol total e frações, triglicerídeos, uréia, creatinina, AST, ALT e GGT de kits comerciais de acordo com as especificações do fabricante LABTEST®, utilizando equipamento Cobas Mira da Roche (Alemanha, 1996).

Análise estatística

A análise estatística foi realizada através dos programas SPSS (versão 9.0) e Excel. Para verificação da normalidade dos valores paramétricos amostrais, foi utilizado o teste não-paramétrico de Kolmogorov-Smirnov. Os dados são apresentados em média (desvio padrão-SD) e mediana (amplitude de variação). O nível de significância adotado em todos os procedimentos estatísticos foi de 5%.

Resultados e discussão

Foram acompanhadas trinta mulheres com câncer de mama onde estas apresentam idades variadas e estádios diferentes da doença. Dentre as pacientes observamos que 7% apresentaram idades inferiores a 40 anos, 20% apresentaram idades superiores a 60 anos, 27% apresentaram idade entre 41-50 anos e 46% apresentaram idade entre 51-60 anos. Esses resultados corroboram com a literatura onde existem relatos que entre 45 a 65 de anos de idade é onde ocorre a maior incidência de câncer de mama no sexo feminino (MOURIDSEN *et al*, 1978).

Em relação ao estadiamento da doença observamos que 13% (n=3) das pacientes encontram-se no estágio I onde não há comprometimento de linfonodos e nem presença de metástases à distância (estágio inicial), 40% (n=8) encontram-se no estágio II onde há presença do tumor medindo tamanho superior a 2cm e presença de linfonodos acometidos e 47% (n=9) encontram-se no estágio III e estas pacientes apresentam tamanho do tumor acima de 5cm e linfonodos comprometidos (Tabela 01). Estes resultados nos levam a crer que o diagnóstico da doença ocorre tardiamente, ou seja, em idades mais avançadas, o que pode ser devido à falta de conhecimento sobre a doença, falha nos serviços públicos de saúde levando á desinformação, prevenção e diagnóstico deficientes e tardios.

Os pacientes portadores de câncer de mama podem ser submetidos à quimioterapia, radioterapia e hormonioterapia. Observamos que 13% (n=2) das pacientes estão submetidas à quimioterapia, 80% (n=12) a hormonioterapia, lembrando que todas as pacientes em hormonioterapia já se submeteram a quimioterapia e 7% (n=1) estão submetidas a uma associação de quimioterapia e hormonioterapia, sendo este último um tratamento adjuvante feito com o objetivo de otimizar a terapia antineoplásica, tentando evitar recidivas.(Tabela 01)

Tabela 01 – Idade das pacientes, estadiamento dos tumores e tratamento

IDADE		ESTADIAMENTO		TRATAMENTO	
	%		%		%
< 40 anos	7 (n=2)	Estádio I	13 (n=4)	Quimioterapia (Q)	13 (n=4)
41-60 anos	73 (n=22)	Estádio II	40 (n=12)	Hormonioterapia(H)	80 (n=24)
>60 anos	20 (n=6)	Estádio III	47 (n=14)	Q + H	7 (n=2)

O perfil lipídico das pacientes foi traçado através da determinação dos níveis circulantes de triglicerídeos, colesterol total e suas frações (LDL e HDL), onde se utilizou como amostra biológica o soro destas pacientes.

Para os valores de HDL-c as pacientes estudadas apresentaram valores de média e mediana 35 ± 10 e 39 mg/dL ., mostrando assim distribuição homogênea dos dados. Até 25%(Q25) das pacientes e 75%(Q75) apresentaram valores de 29 e 61 mg/dL, respectivamente. Para o LDL-c foi encontrado valores de média e mediana de 102 ± 56 e 105 mg/dL , 25% (Q25) apresentaram concentrações de 56 e 75% (Q75%) valores de 275 mg/dL ; e os triglicérides apresentaram valores de média e mediana de 210 ± 46 , e os Q25 e Q75 valores de 170 e 200 mg/dL , respectivamente (Tabela 02). Estes resultados corroboram com vários autores onde relatam que o tamoxifeno atua de forma importante aumentando o metabolismo das lipoproteínas¹⁵⁻¹⁹; bem como podemos relatar que os estrógenos induzem hiperlipidemia

aumentando as lipoproteínas e diminuindo a atividade de algumas enzimas, tal como, a lipase lipoprotéica (LPL) (BOWDEN *et al*, 1989).

Mediante os resultados obtidos podemos concluir que o tamoxifeno pode promover o aumento das lipoproteínas, podendo assim favorecer o risco de desenvolver doenças cardiovasculares, bem como, quadros de pancreatite e aterosclerose. É importante o monitoramento do perfil lipídico das pacientes que fazem uso prolongado desta droga. O perfil hepático das pacientes foi traçado através da determinação da atividade de enzimas hepáticas (ALT, AST e γ GT), onde foi utilizado como amostra biológica o soro destas pacientes, através de métodos cinéticos e o perfil renal foi medido pelas concentrações séricas de uréia e creatinina. Esse perfil foi traçado com o objetivo de monitorar a função já que as pacientes fazem uso prolongado do tamoxifeno.

Tabela 02 – Exames laboratoriais das pacientes portadoras de câncer de mama submetidas à hormonioterapia atendidas na Oncoclínica São Marcos.

FEMININO							
Dosagem	n	M	SD	Q25	Q75	Med	Cv(%)
C- Total	30	180	52	135	203	180	29
HDL-c	30	35	10	29	61	39	26
LDL-c	30	102	56	56	275	105	55
TG	30	210	46	170	299	210	22
AST (U/L)	30	21	6	16	26	20	32
ALT (U/L)	30	24	9	18	31	23	38
GGT (U/L)	30	22	7	18	25	20	35
URÉIA (mg/dL)	30	25	8	19	30	24	35
CREATININA (mg/dL)	30	1	0.1	1	1.2	1	17

n= número de pacientes; M= média; SD= desvio padrão; Q25= quartil 25; Q75= quartil 75; Med= mediana; CV=coeficiente de variação

Conclusão

O tratamento com o tamoxifeno promoveu uma aumento nas concentrações séricas de colesterol e triglicérides nas pacientes portadoras de câncer de mama atuando assim de forma importante a aumentar o metabolismo das lipoproteínas, sem alterar as enzimas que refletem a função hepática ou os indicadores de função renal.

Referências

- BERTELLI, G, PRONZATO, P, AMOROSO, D. Adjuvant TAM in primary breast cancer: influence on plasma lipids and antithrombin III levels. **Breast Cancer Research and Treatment**, v 12:p.307–310, 1988.
- BOKINIEC A.D., WOJTACKI J., SKOKOWSKI, K.B. The effect of TAM treatment on serum cholesterol fractions in breast cancer women. **Neoplasma**, v.41:p.13–16, 1994.
- BOWDEN, D.A., MCLEAN, P., STEINMETZ, A. Lipoprotein, apolipoprotein, and lipolytic enzyme changes following estrogen administration in postmenopausal women. **Journal of Lipid Research**, v.30:p.1895–1906, 1989.
- DELGADO, G.L., Tratamento Sistêmico do câncer de mama. **Manuel de Oncologia**, São Paulo, p.299-301, 2004
- DNISTRIAN AM, SCHWARTZ MK, GREENBERG EJ, SMITH CA, SCHWARTZ DC. Effect of TAM on serum cholesterol and lipoproteins during chemohormonal therapy. **Clinical Chemistry Acta**, v.223:p.43–52, 1993.
- EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP: Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. **Lancet**, v. 351:p1451–1467, 1998.
- EISENBERG, A.L., KAIFMAN, S. Câncer de mama: marcadores tumorais. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 47, n. 04: 377-385, 2001.
- ENCK, R.E., ROIS, C.N. TAM treatment of metastatic breast cancer and antithrombin III levels. **Cancer**, v.53:p.2607–2609, 1984.
- HILTRUD, B., WERNER, S., MICHEL, E., MATTHIAS, S., NADIA, H. Clinical Relevance of CYP2D6 Genetics for Tamoxifen Response in Breast Cancer. **Breast Care**, v.3:p.43-50, 2008.
- KUSAMA, M., MIYAUCHI, K., AOYAMA, H., SANO, M., KIMURA, M., MITSUYAMA, S., KOMAKI, K., DOIHARA, H. **Breast Cancer Research Treatment**. v.88:p.1-8, 2004.
- MENOTTI A., SCANGA M., MORISI G. Serum TGs in the prediction of coronary artery disease (an Italian experience). **American Journal Cardiology**, v.73:p.29 –32, 1994.
- PAPPO, L.L.G, HALEVY, L., OLMER, S., FRIEDLER, A., RAZIEL, M., SCHACHTER, R., RON, E. The Possible Association between IVF and Breast Cancer Incidence. **Annals of Surgical Oncology**, v.15(4):p.1048–1055, 2008.

ROSSNER, S, WALLGERN, A. Serum lipoproteins and proteins after breast cancer surgery and effects of TAM. **Atherosclerosis**,v. 52:p.336 –346, 1984.

THANGARAJU M, KUMAR K, GANDHIRAJAN R, SACHDANANDAM P. Effect of TAM on plasma lipids and lipoproteins in postmenopausal women with breast cancer. **Cancer**,v.73:p.659–663, 1994.

Ana Rachel Freitas Barbosa

Endereço eletrônico: kell_barbosa@hotmail.com ou telmaml@yahoo.com.br(Orientadora)

Grupo de pesquisa: Bioanálises

Endereço postal: Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas/Faculdade de Farmácia do Centro de Ciências da Saúde, 59078-970, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Campus Universitário, Natal RN – Brasil