

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**FUNÇÃO SEXUAL E QUIMIOTERAPIA PRIMÁRIA BASEADA EM  
ANTRACÍCLICOS EM PACIENTES PÓS-MENOPAUSA PORTADORAS DE  
CÂNCER DE MAMA**

**JOSÉ ANTÔNIO CRESPO CAVALHEIRO**

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Pandolfi Passos

**TESE DE DOUTORADO**

Porto Alegre

2011

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**FUNÇÃO SEXUAL E QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES PÓS-  
MENOPAUSA PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA**

**JOSÉ ANTÔNIO CRESPO CAVALHEIRO**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Pandolfi Passos

Porto Alegre  
2011

C376f **Cavalheiro, José Antônio Crespo**

Função sexual e quimioterapia primária baseada em antracíclicos em pacientes pós-menopausa portadoras de câncer de mama / José Antônio Crespo Cavalheiro ; orient. Eduardo Pandolfi Passos. – 2011. 112 f. : il. color.

Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2011.

1. Neoplasias mamárias 2. Quimioterapia 3. Antraciclina 4. Pós-menopausa 5. Comportamento sexual 6. Sexualidade I. Passos, Eduardo Pandolfi II. Título.

NLM: WP 870

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Prof. Dr. Carlos Henrique Menke, que por suas virtudes é uma referência constante para todos nós, pelo apoio incondicional, ensinamentos e estímulo.

Prof. Dr. Jorge Villanova Biazús, meu irmão e parceiro, sempre em busca de novas leituras para velhos conceitos.

Prof. Dr. Nilton Leite Xavier, que trouxe novo fôlego para nossa equipe, um espírito incansável.

Dra. Ana Cristina da Costa Bittelbrunn, pela parceria, dedicação, disciplina e fundamental colaboração para este trabalho.

Dr. Rodrigo Cericatto, que mantém acesa a chama da busca por novos caminhos.

Dr. Fernando Schuh, que pegou um pouco de cada um de nós e representa a nova geração da Mastologia, incansável e disponível em todas solicitações.

Enfa. Dóris Baratz Menegon, que gerencia as dificuldades de nossas pacientes.

Enfa. Eliane Goldberg Rabin, ex-enfermeira do nosso time, com quem dividimos mais de 20 anos de convívio e amizade.

Dra. Márcia Portela de Melo, que nos acompanha nas pesquisas clínicas.

Bióloga Mônica Oliveira, nossa coordenadora de estudos e sua assistente Elisângela Soares, pela certeza e presteza em solucionar os problemas do dia-a-dia.

Aos demais membros da “família-Mastologia-HCPA”, Marisa Menke, Marta Biazús, Isabel Xavier, Fernando Bittelbrunn, Ticiane Rech, Irlan Menegon e Mendel Rabin, que sempre participaram de nossas vidas com muita alegria e paciência para suportarem nossas tentativas de aplicar o “modelo HCPA” em casa.

## **AGRADECIMENTOS ESPECIAIS**

Prof. Dr. Eduardo Pandolfi Passos, meu orientador e amigo de tantos anos, sempre presente e parceiro ao longo de nossa trajetória médica e pessoal, um incansável estímulo em busca do bem comum.

À Ceres Oliveira, brilhante Estatística, capaz de simplificar as dúvidas mais cruéis, pela competente ajuda.

Prof. Dr. Édson Capp, pesquisador nato, estimulou o Serviço de Gineco-Obstetrícia a buscar pesquisas originais e qualificar seus membros.

Prof. Dr. Heitor Hentschel, pelo apoio e estímulo a dar continuidade ao seu projeto.

Prof. Dr. José Geraldo Ramos, com quem também dividimos a trajetória, pelo apoio e incentivo.

Prof. Dr. Paulo Naud, que nos colocou, pela primeira vez, em contato com a pesquisa clínica, publicações e apresentações em congressos internacionais

Dr. Luciano Hammes, que gentilmente ajudou no começo deste trabalho.

Ao Dr. Antonino Pandolfi, que no início da minha carreira abriu as portas de seu consultório, permitindo que participasse de seus procedimentos, facilitando nosso treinamento e nos mostrando a vida extramuros.

Aos demais professores do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Aos médicos contratados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Aos Médicos Residentes do Serviço de Mastologia e do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, doutorandos e acadêmicos de Medicina da UFRGS que por nossa equipe passam, renovando nosso trabalho e fazendo valer à pena o esforço de todos.

Aos funcionários do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial à Valquíria, Viviane, Soleci, Verinha, Amélia e José Otávio que, na Zona 6, prestam um trabalho exemplar de suporte ao nosso.

Ao Dr. Leonardo José Cardoso da Fonseca, competente anestesista e amigo de todas as horas, com quem divido alegrias e angústias, pela amizade e companheirismo.

À Dra. Lúcia Helena de Albuquerque e Souza, que desde o início da faculdade de Medicina tem sido a grande amiga.

À Dra. Heleusa Ione Mônico, amiga dedicada e incansável.

Ao Dr. Luís Fernando Venegas, parceiro de todas as horas na Oncologia.

Ao Dr. Mauro Fernando Deos, parceiro na busca de melhores resultados estéticos nas cirurgias mamárias.

Ao amigo Marcus Benício Rosa de Paula, companheiro fiel, admirável exemplo de doação e caráter.

Aos demais amigos da “terapia do almoço”, Dr. Rubens Wolkind, Dr. Ricardo Kroef e Dr. Carlos Mallmann Neto, que ajudam na “manutenção do espírito”.

Agradeço o apoio e amizade de Mauro Braun, Hilário Siqueira, Cátia Duarte, Ana Paula Caldas e Gilson Moreira, que souberam valorizar relacionamento pessoal além do profissional.

Por fim, mas de maneira muito especial, gostaria de manifestar minha gratidão aos bolsistas de pesquisa, acadêmicos de Medicina Fernanda Fischer, Jonas Pinto Vieira, Caroline Vieira Pinheiro e Filipe Madeira pelo brilhante trabalho na coleta e manuseio de dados.



## **AGRADECIMENTO ETERNO**

À minha esposa Rosaura e aos meus filhos Gustavo e Gabriela, que têm sido a razão do meu viver, a quem tudo dedico. Obrigado pela paciência em me suportar. Amor, afeto, compreensão e dedicação constituem o tempero da vida e, muitas vezes, não lhes dedicamos a atenção merecida. Espero que a tolerância seja capaz de resgatar as eventuais dívidas que eu tenha com vocês.

## **DEDICATÓRIA**

Este trabalho é dedicado a todos os pacientes que, de forma corajosa, enfrentam um inimigo invisível e implacável, nos ensinando, através de seus infortúnios, a sermos mais humildes, mais dedicados, tementes a Deus e, sobretudo, mais humanos.

## LISTA DE ABREVIATURAS

AC	–	Adriamicina + Ciclofosfamida
ATM	–	Mutação no gene Ataxia Telangiectasia que codifica uma proteína envolvida no reconhecimento de alterações no DNA oriundas de radiação ionizante
BRCA1/BRCA2	–	Genes de supressão tumoral localizados nos cromossomos humanos 17 no local 17q21 e 13 no local 13q12.3, respectivamente. As mutações destes genes estão associadas com a formação do câncer familiar de mama.
C-ERB2	–	Proto-oncogene ( <i>c-erbB-2/HER2/neu</i> ) localizado no cromossoma 17 (17q21) envolvido na diferenciação, adesão e mobilidade celulares e relacionado à codificação de receptores mutantes do fator de crescimento epidérmico e também com a hiperexpressão de tais receptores
CHEK-2	–	Gene supressor tumoral que codifica uma proteína responsável por reparo do DNA.
CM	–	Câncer de Mama
CMF	–	Ciclofosfamida + Metotrexate + 5-Fluorouracil
C-MYC	–	Oncogene que codifica a oncoproteína que se liga a seqüências específicas de DNA relacionadas com a proliferação celular
DNA	–	Desoxyribonucleic acid (ácido desoxirribonucléico)
EC	–	Estadio Clínico
ECOG	–	Eastern Cooperative Oncology Group – Escala de Avaliação Clínica
EGF	–	Epidermal growth factor - fator de crescimento que desempenha um papel importante na regulação do crescimento, proliferação e diferenciação celular.
FAC	–	5-Fluorouracil + Adriamicina + Ciclofosfamida
FSFI	–	Índice de Função Sexual Feminina
HCPA	–	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HER-2	–	Proto-oncogene ( <i>c-erbB-2/HER2/neu</i> ) envolvido na diferenciação, adesão e mobilidade celulares e relacionado à codificação e hiperexpressão de receptores mutantes do fator de crescimento epidérmico
IGF-1	–	Fator do Crescimento do Tipo Insulina 1 - estimula o crescimento celular em inúmeros tecidos
INCA	–	Instituto Nacional do Câncer
INT-2	–	Oncogenes relacionados com a codificação de fatores de crescimento de fibroblastos
LN	–	Linfonodo
M	–	Metástase
N	–	Linfonodo
p53	–	Gene cuja função normal é controlar a proliferação celular e a apoptose.
QT	–	Quimioterapia
RAS	–	Renin-angiotensin - protooncogene importante na transmissão da informação da membrana celular ao núcleo.
RE	–	Receptor hormonal de estrogênio
RP	–	Receptor hormonal de progesterona
SEER	–	Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program
SNC	–	Sistema Nervoso Central
T	–	Tumor
TCLE	–	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGF-alfa	–	Transforming growth factor alpha (TGF- $\alpha$ ) - Fator Transformador de Crescimento Relacionado ao Fator de Crescimento Epidérmico é envolvido em alguns tipos de câncer
TNM	–	Classificação de Tumores Malignos (Tamanho Tumoral, Comprometimento Linfonodal e Presença de Metástases)
UICC/AJCC	–	Union Internacional Contra el Câncer/American Joint Committee on Cancer

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Definição de Risco Prognóstico.....	15
Tabela 2:	FSFI e Domínios (Cálculo dos Escores).....	47

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Incidência do Câncer de Mama.....	24
-----------	-----------------------------------	----

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	19
2.1 Câncer de Mama .....	19
2.1.1 Iniciação e Desenvolvimento .....	19
2.1.2 Epidemiologia .....	23
2.1.3 Estadiamento .....	24
2.1.4 Tratamento .....	26
2.1.5 Quimioterapia Primária .....	28
2.1.6 Antracíclicos e Drogas Associadas .....	30
2.2 Sexualidade .....	32
2.2.1 O Ciclo Sexual Feminino .....	32
2.2.2 Sexualidade e Câncer .....	34
2.2.3 Qualidade de Vida .....	37
2.2.4 Função Sexual Feminina .....	38
<b>3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS</b> .....	43
<b>4 OBJETIVOS E MÉTODO</b> .....	45
4.1 Objetivos .....	45
4.1.1 Objetivo Geral .....	45
4.1.2 Objetivos Específicos .....	45
4.2 Método .....	45
4.2.1 Delineamento do Estudo .....	45
4.2.2 Amostra .....	45
4.2.3 Instrumento e Procedimentos .....	46
<b>5 REFERÊNCIAS</b> .....	50
<b>6 ARTIGO EM INGLÊS</b> .....	59
<b>7 ARTIGO EM PORTUGUÊS</b> .....	83
<b>ANEXOS</b> .....	106
ANEXO 1: Termos de Consentimento Livre e Esclarecido .....	106
ANEXO 2: Questionário .....	108
ANEXO 3: ECOG – Escala de Performance Clínica .....	112

# **1 INTRODUÇÃO**

## 1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma doença com alta prevalência e incidência na região sul do Brasil. O número de casos novos de câncer de mama esperados para o Brasil em 2010 é de 49.240, com taxa bruta de 49,27 casos a cada 100 mil mulheres. Este tipo de câncer é o segundo mais freqüente nas mulheres da região Sul (64,3/100.000), superado somente pelo câncer de pele não-melanoma (87,4/100.000). No Rio Grande do Sul, o câncer de mama é o mais freqüente entre as mulheres (81,6/100.000). Felizmente, cada vez, mais observamos uma desproporção entre o número de casos novos e a redução dos óbitos, aumentando de forma significativa a população de sobreviventes. Isto se deve, em muito, à detecção precoce e ao arsenal terapêutico disponível. (1, 2)

O prognóstico do câncer de mama é diretamente relacionado com o seu estadiamento no momento do diagnóstico. Através da classificação TNM podemos estimar, percentualmente, o tempo de sobrevida das pacientes. (3, 4, 5)

A classificação TNM considera como parâmetros o tamanho tumoral (T), o comprometimento linfonodal (N) e a presença de metástases à distância (M), estabelecendo, clinicamente, a situação da doença e, desta forma definir o Estadio Clínico (EC) de cada paciente. (6)

A terapêutica atual do câncer de mama, considerando aspectos cirúrgicos e tratamentos complementares (quimioterapia, hormonioterapia e radioterapia), leva em consideração esse estadiamento, definido pelo TNM da UICC/AJCC, em sua sexta edição. (5)

A cirurgia vem sendo uma poderosa arma no tratamento do câncer de mama desde a introdução dos conceitos de radicalidade de Halsted, no final do século XIX, passando por cirurgias radicais modificadas e chegando, finalmente, aos conceitos de cirurgia conservadora propostos por Veronesi em 1981 e Fischer em 1985, onde se atingem os mesmos resultados de controle da doença sem a necessidade de ressecção do órgão, mantendo contorno corporal e preservação de auto-imagem. (7, 8, 9, 10)



A Radioterapia é complementar ao tratamento conservador da mama, como adjuvante no controle local da doença. É imperativa nos casos de conservação da glândula mamária e, nos casos de mastectomias, pode fazer parte do tratamento, de acordo com critérios de agressividade tumoral (tumores maiores de 5 cm, tumores com pele comprometida, presença de invasão angiolinfática e axila com mais de três linfonodos comprometidos) para fins de controle loco-regional.

A Radioterapia pode, também, ser utilizada como tratamento de áreas metastáticas, especialmente em partes moles, ossos e SNC.

A quimioterapia e hormonioterapia fazem parte do que chamamos tratamento adjuvante sistêmico, onde se busca uma ação contra focos indetectáveis da doença através de propeidêutica disponível e adequada, ou seja, nos pacientes sem evidência de doença à distância. Os pacientes que receberão tratamento sistêmico adjuvante seguem critérios de risco prognóstico estabelecidos e que recomendamos nas rotinas assistenciais do Serviço de Mastologia do HCPA, conforme Tabela 1. (8, 11, 12)

BAIXO RISCO	ALTO RISCO	
LN negativo e os abaixo:	LN negativo e ao menos 1 abaixo	LN +
T < 2,0 cm	T > 2,0 cm	
Grau I	Grau II / III	
Sem invasão linfovascular	Com invasão linfovascular	
RE / RP +	RE / RP negativos	
HER2 negativo	HER2 +	
Idade ≥ 35 anos	Idade < 35 anos	

Adaptado de St. Gallen, 2005

**Tabela 1: Definição de Risco Prognóstico**

A quimioterapia e hormonioterapia são, também, prescritas para o tratamento de pacientes metastáticas, sendo, nesse caso, considerada como tratamento paliativo.

A quimioterapia primária, também chamada de neo-adjuvante, é realizada antes da cirurgia, como primeira abordagem terapêutica, e tem por finalidade diminuir o volume tumoral. Esta situação leva a uma melhor condição cirúrgica local,

permitindo, em alguns casos, cirurgias mais conservadoras e, até mesmo, a conversão de casos inoperáveis. (12)

Inicialmente aplicada aos pacientes com tumores localmente avançados ou inoperáveis, trouxe uma grande vantagem ao tratamento do câncer de mama. Por ser aplicado antes da cirurgia ou radioterapia este modelo terapêutico permite que se observe a resposta *in vivo* do tratamento quimioterápico.

Um dos primeiros ensaios clínicos abordando o uso de quimioterapia primária foi desenvolvido entre 1974 e 1985 no *MD Anderson Cancer Center*, usando protocolo baseado em antraciclina para tratamento de pacientes com tumores localmente avançados, EC III, não inflamatórios de mama. Mais de 70% das pacientes obtiveram significativa diminuição no tamanho tumoral, sem prejuízo do tratamento cirúrgico nem aumento do risco de infecção. (13, 14)

A informação histológica e a avaliação de fatores prognósticos também se mantiveram inalteradas após a quimioterapia primária. (15)

A possibilidade de cirurgia conservadora de mama pós-quimioterapia primária tornou-se viável através dos resultados de estudos de Singletary, onde 25% das pacientes candidatas à mastectomia puderam manter suas mamas, sem prejuízo na recorrência ou mortalidade. (16)

A sobrevida livre de doença e a sobrevida global são maiores quando se obtém resposta patológica completa com o tratamento, ou seja, o desaparecimento da lesão tumoral por ocasião da cirurgia. (17)

A indicação de quimioterapia primária se dá, hoje em dia, a todas pacientes que possam preencher critérios de cirurgia conservadora com a diminuição do tamanho tumoral. Para aquelas pacientes que experimentam uma resposta clínica parcial, ou seja, há diminuição do tumor, mas não seu desaparecimento completo, a sobrevida livre de doença e a sobrevida global não diferem em relação à quimioterapia adjuvante convencional. (12)

No HCPA tratamos pacientes através do Sistema Único de Saúde, tendo como rotina o uso de esquemas quimioterápicos baseados em antracíclicos (FAC em 6 ciclos ou AC em 4 ciclos ou AC em 4 ciclos seguidos de Paclitaxel em 4 ciclos), que, em estudos retrospectivos, mostraram-se eficazes no controle da doença

quando comparados com regime CMF de 6 ciclos. (18, 19, 20)

A abordagem terapêutica do câncer de mama envolve inúmeros aspectos além dos biológicos. Os mastologistas e oncologistas precisam estar atentos ao contexto psicossocial de suas pacientes. Assim, ressaltam-se os problemas focados na sexualidade das mulheres tratadas por câncer de mama, que interferem diretamente na qualidade de vida das pacientes e devem, necessariamente, ser abordados no contexto do tratamento. (21)

Embora a identificação de distúrbios da função sexual e da qualidade de vida venham despertando interesse crescente nas mulheres tratadas por câncer de mama, a identificação da repercussão entre tratamentos e sintomas é, ainda, muito pouco estudada. (22)

O Índice de Função Sexual Feminina - *Female Sexual Function Index* (FSFI) é uma escala breve utilizada para avaliar a função sexual em mulheres. Esta escala foi submetida a avaliação psicométrica, incluindo estudos de confiabilidade, validade de convergência e de discriminação. É um teste escrito que tem seis sub-escalas e uma soma de escores que medem o grau de desejo, excitação, lubrificação, orgasmo, satisfação e dor (dispareunia). Os escores das sub-escalas são obtidos através da soma dos valores das respostas e multiplicados por um fator de ajuste e estes são somados, originando um escore final (Tabela 2). Os escores finais podem variar de 2 a 36, sendo que os mais altos indicam um grau melhor de função sexual. Este questionário foi validado e utilizado para avaliar função sexual em diversas patologias. (21, 23, 24, 25, 26)

---

---

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

---

---

1.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 CÂNCER DE MAMA

#### 2.1.1 Iniciação e desenvolvimento

O câncer de mama é uma doença composta de subtipos distintos associados a diferentes resultados clínicos. Compreender essa heterogeneidade é a chave para o desenvolvimento de intervenções específicas de prevenção e tratamento. Os modelos que explicam a diversidade inter e intratumoral são as hipóteses das células-tronco e a da evolução clonal. Embora a iniciação e a progressão do tumor sejam predominantemente derivadas de alterações genéticas adquiridas, dados recentes também indicam importante papel para as mudanças microambientais e epigenéticas. Estudos de populações tumorais de pacientes têm avançado significativamente para a compreensão molecular do câncer de mama, mas traduzir esses achados para a prática clínica permanece um desafio. (27, 28)

Para entender melhor a carcinogênese, é preciso reconhecer que as mamas são órgãos que se desenvolvem a partir da vida embrionária ou intra-uterina e, após o nascimento, elas continuam o processo natural de desenvolvimento e diferenciação celular. A diferenciação celular é o processo pelo qual as células passam de indiferenciadas e semelhantes às células-tronco a células diferenciadas com funções. Quanto mais diferenciada é uma célula, menor é a sua capacidade de se recuperar após um dano. Também menor é a chance de que ela sofra uma transformação maligna. Uma vez acometida por um dano, experimenta a morte celular programada (apoptose). A perda da capacidade de regulação da apoptose

celular, com predomínio da formação de novas células imaturas e indiferenciadas é fundamental para que ocorra o processo de iniciação do câncer de mama. (29)

O processo de carcinogênese começa nos lóbulos mamários, classificados de acordo com a sua diferenciação em tipos I, II, III e IV. Essa diferenciação se dá com o passar dos anos (envelhecimento da mulher) sendo bastante suscetível à ação hormonal, e às alterações fisiológicas como puberdade, menarca, idade da primeira gravidez e aleitamento e são primordiais para que o lóbulo passe de indiferenciado para diferenciado. (30)

Lóbulos do tipo I - bastante indiferenciados apresentam alta taxa de proliferação celular e grande concentração de receptores para estrogênio e progesterona e são encontrado nas mulheres logo após a puberdade e que ainda não engravidaram.

Lóbulos do tipo II - após a menarca e com o estabelecimento de ciclos menstruais regulares, os lóbulos vão se diferenciando e inicia-se a arborização lobular.

Lóbulos do tipo III - predominam a partir do segundo trimestre da gravidez e são compostos por ductulos e pequenos alvéolos, bem diferenciados.

Lóbulos do tipo IV: predominam na lactação e só alcançam este grau de diferenciação lobular na amamentação, assim, quanto maior o número de lactações na vida da mulher, independente da duração, maior é o número de lóbulos do tipo IV.

A carcinogênese mamária é dividida em três etapas: iniciação, promoção e progressão.

A Fase de Iniciação neoplásica ocorre primordialmente nos lóbulos do tipo I, cheios de células indiferenciadas do tipo *stem cells* ou células-tronco (totipotentes).

Ela se caracteriza pela predominância do processo de formação de novas células sobre o processo de morte celular natural (apoptose). Esta fase depende da atuação de fatores capazes de lesar o DNA de uma única célula, promovendo alteração no ciclo de vida celular e gerando um clone alterado da célula sadia. O clone alterado se prolifera e repassa o dano de seu DNA às células-filhas. É provável que esta fase seja reconhecida histologicamente como “hiperplasia ductal”. (4)

Os agentes carcinogênicos iniciadores mais conhecidos são: erros na duplicação gênica (da dupla hélice helicoidal do DNA humano), agentes químicos, vírus e radiações.

Os erros na duplicação gênica são fatores genéticos que levam ao câncer de mama. Podem ser hereditários ou adquiridos e ocorrem devido à perda de ação de genes supressores ou ativação de proto-oncogenes. Os genes supressores mais importantes são: p53, BRCA-1 e 2, ATM e CHEK-2. Cinquenta por cento dos carcinomas mamários possuem mutações do p53 e perda de sua função supressora. Oito a dez por cento dos carcinomas mamários estão relacionados à mutação dos genes BRCA que, ao contrário da mutação do p53, é hereditária e transmitida geneticamente. (31)

Os proto-oncogenes envolvidos no processo de iniciação da carcinogênese são o C-erb-B2 (ou HER-2), o c-myc, o int-2 e o ras. Todos esses proto-oncogenes sofrem amplificação, isto é, formação de múltiplas cópias que favorecem a multiplicação celular com o mesmo padrão genético de amplificação. Os oncogenes são especialmente importantes como fatores preditivos de sucesso de tratamento e risco de recidivas e metástases, pois conferem às células geneticamente modificadas: capacidade de invadir tecidos adjacentes; capacidade de embolização

linfática e venosa, ou seja, a capacidade que um aglomerado de células tumorais atípicas tem para obstruir vasos linfáticos e veias; interação com órgãos à distância; capacidade de sobreviver fora da mama.

Na Fase de Promoção as células geneticamente modificadas começam a se multiplicar, influenciadas por fatores promotores ou inibidores. A formação de um tumor pode levar décadas, sendo que de uma única célula maligna, até o diagnóstico de um tumor de 1 cm, leva-se em média dez anos e, pelo menos, 30 divisões mitóticas. Os períodos críticos em que as células modificadas tornam-se mais suscetíveis aos fatores promotores ocorrem entre a menarca (primeira menstruação) e a primeira gravidez e na menopausa, quando se espera que a célula comece a involuir. O desequilíbrio hormonal, nestas fases, é um importante fator promotor. As inflamações e os fatores de crescimento celular como EGF, TGF-alfa e IGF-1 também são reconhecidos como fatores promotores, pois modulam a ação do estrogênio sobre as células e facilitam a superexpressão dos oncogenes.(32)

A Fase de Progressão se inicia quando as células já se desenvolveram para formar um tumor inicial. É marcada pela capacidade de invadir e produzir metástases. É o resultado da evolução de uma grande população de células genética e epigeneticamente distintas e instáveis em um ambiente em constante transformação. A invasão é a capacidade de um tumor *in situ*, invadir e destruir a membrana basal e penetrar no estroma. A metastatização é a capacidade do tumor de embolizar pela circulação sanguínea e linfática, alcançar um órgão distante, invadir e reproduzir-se neste órgão. Em todas as fases da carcinogênese mamária o organismo estabelece uma verdadeira luta para impedir os eventos, através da vigilância imunológica. (6, 33)

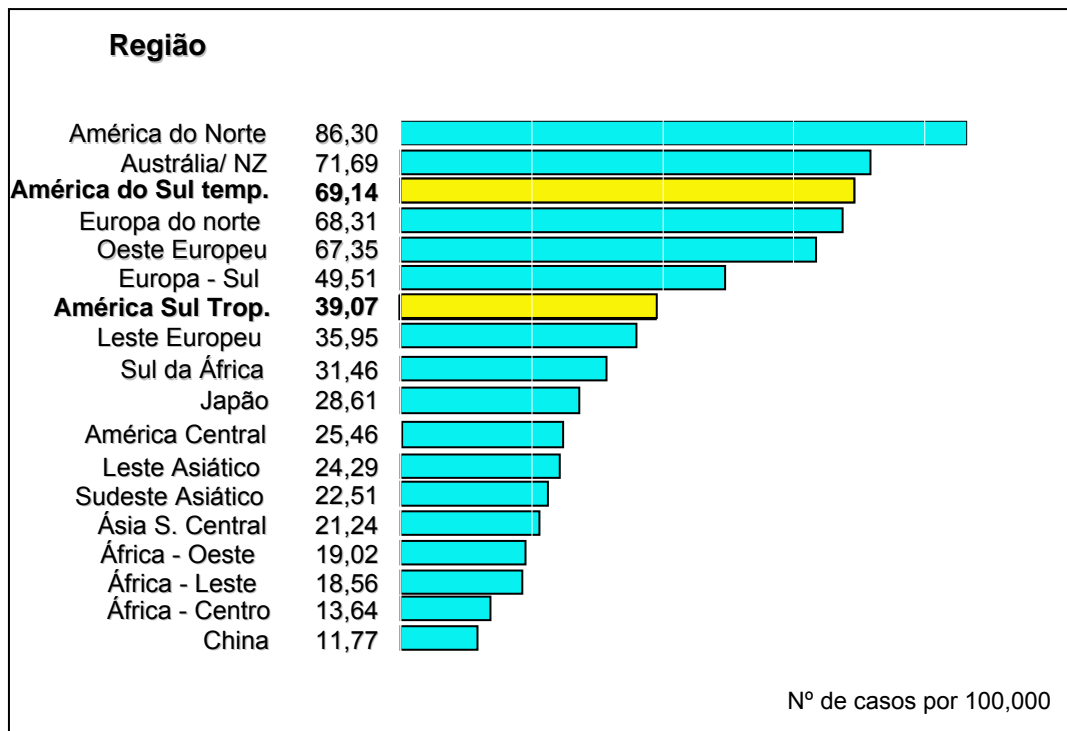


### 2.1.2 Epidemiologia

O câncer de mama é, hoje, a segunda principal causa de morte por câncer em mulheres (depois do câncer de pulmão) e é o câncer mais comum entre as mulheres, excluindo os cânceres de pele não-melanoma. Segundo a *American Cancer Society*, cerca de 1,3 milhões de mulheres serão diagnosticadas com a doença em todo o mundo anualmente e, aproximadamente, 465.000 morrerão da doença. As taxas de mortalidade do câncer de mama vêm decrescendo continuamente desde 1990, por causa da detecção precoce e de tratamentos mais eficazes. Cerca de 49.240 mortes por câncer de mama são esperados em 2010. Em geral, a incidência de câncer de mama aumentou cerca de 30% nos últimos 25 anos nos países ocidentais, em parte devido ao aumento do rastreamento que detecta o câncer em estágios iniciais. Nos Estados Unidos, porém, essa diminuiu 10% entre 2000-2004, em parte devido a uma redução no uso de terapia de reposição hormonal. Embora as taxas de câncer de mama estejam aumentando em muitos países ocidentais, as mortes pela doença têm diminuído em alguns países, como resultado da identificação precoce e da melhoria nos tratamentos. A probabilidade de desenvolver câncer de mama ao longo da vida, nos países desenvolvidos, é de cerca de 4,8%, de acordo com a *American Cancer Society* (a probabilidade é de cerca de 13% para qualquer tipo de câncer). Nos países em desenvolvimento, essa probabilidade é de cerca de 1,8%. (34, 35)

Na América do Sul, de acordo com Schwartzmann (Figura 1), temos estatísticas de incidência e mortalidade notavelmente diferentes de acordo com a região estudada: a América do Sul Tropical (Venezuela, Colômbia, Peru, Equador, Bolívia, Suriname, Guiana e Norte / Nordeste do Brasil) apresenta índices de incidência e mortalidade bem menores, quase a metade, do que a América do Sul Temperada (Argentina, Chile, Uruguai e o Sul do Brasil). (36)

Figura 1. Incidência do Câncer de Mama em mulheres de acordo com as regiões geográficas. (Schwartzmann, 2001)



Esse mesmo autor ressalta as dificuldades para a implantação de programas de prevenção entre as populações mais pobres, devido a problemas de comunicação, de distância e de acesso aos centros. Essas condições também determinam um baixo percentual de seguimento das pacientes tratadas, e que, são perdidas em termos estatísticos. (36)

### 2.1.3 Estadiamento

O prognóstico do CM está diretamente relacionado à extensão da doença no momento do diagnóstico, medida pelo sistema TNM. A sobrevida da paciente, de acordo com esta classificação, é estimada, percentualmente, em anos: quanto mais avançado o estadiamento, menor a sobrevida. Uma vez que a sobrevida de pacientes com enfermidade disseminada não parece variar significativamente com o tratamento, é lógico concentrar os esforços para aumentar a curabilidade em medidas que visem o diagnóstico nos estádios iniciais. (37, 38, 39)

Os principais parâmetros da classificação TNM são o tumor primário, os linfonodos axilares e as metástases à distância. O tamanho tumoral abrange quatro categorias e suas subdivisões: T1, tumores até 2 cm; T2, entre 2 e 5 cm, T3, acima de 5 cm e T4 são os tumores de qualquer tamanho com acometimento de pele, fixação à parede torácica, ambos e carcinoma inflamatório.

Do ponto de vista clínico e em situação de rastreamento, os gânglios axilares (N) são de difícil avaliação e com apreciável margem de erro, que se situa em torno dos 30%. O parâmetro metástase à distância (M) depende da biologia tumoral e ocorre, geralmente, em fase tardia da evolução da doença. (40)

O tumor primário, por sua vez, é muito mais acessível e mensurável clínica e radiologicamente. (41)

O seu tamanho tem forte significância prognóstica: tumores menores estão associados com maior sobrevida. (42)

Em uma revisão de 24.740 casos de carcinoma invasor através do *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER), Carter et al (1989) demonstrou que o diâmetro tumoral é forte indicador de sobrevida, independentemente do estado dos gânglios axilares. Neste relato, a sobrevida em cinco anos, foi de 91.3% para tumores menores do que 2 cm, 79.8% para tumores de 2 a 5 cm e 62.7%, para os de mais de 5 cm de diâmetro. O tamanho é considerado mais relevante em relação ao prognóstico em tumores de menos de 3 cm do que em maiores. (43)

Nos últimos três anos, vem ganhado muito destaque a classificação prognóstica do CM baseada na chamada assinatura genética, determinada através da técnica dos *microarrays*. Essa abordagem mostrou-se superior, nas séries analisadas, ao uso dos fatores clássicos, acima relacionados, na previsão da recorrência da doença. (44)

Paik (2004) realizou a validação de um teste de aplicação clínica – o *Oncotype DX* – constituído de um painel de 21 genes para estimar a probabilidade de metástases à distância em mulheres com estágio I ou II, axila negativa, receptores hormonais positivos e que seriam tratadas com tamoxifeno, permitindo assim melhor individualização terapêutica. (45)

#### 2.1.4 Tratamento

A mastectomia radical clássica, tipo Halsted, seguida de radioterapia constituiu-se no tratamento padrão do câncer de mama até meados da década de 70, quando foi substituída pela mastectomia radical modificada que preserva pelo menos um dos músculos peitorais. (56)

A cirurgia conservadora começou a ser aplicada, de forma rotineira, após a publicação dos estudos clínicos randomizados de Veronesi (1981) e de Fisher (1985), que demonstram que a tumorectomia ou quadrantectomia, linfadenectomia axilar e radioterapia produziam os mesmos resultados do que a cirurgia radical. (47, 48)

Esses ensaios davam como limite de indicação da cirurgia conservadora tumores até 2.5 cm de diâmetro, o que de certa forma estimulou no mundo inteiro a detecção precoce do câncer de mama. (49)

No Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre a primeira cirurgia conservadora foi realizada em junho de 1981 para um tumor de 1 cm de diâmetro, abordado através da técnica da quadrantectomia tipo Veronesi. Com o passar do tempo, a indicação de cirurgia conservadora foi se ampliando, mas o tamanho da lesão primária continua sendo o principal parâmetro, principalmente quando se leva em conta o volume da mama. (12, 50)

Neste Serviço, os critérios para indicação de cirurgia conservadora são: a proporção relativa tumor *versus* mama, o desejo da paciente, ausência de lesão multicêntrica e de doença do colágeno.

Em lesões mais avançadas, também se pode fazer uso do tratamento conservador, desde que se obtenha redução através de quimio/hormonioterapia neo-adjuvante. (51)

Atualizações recentes dos estudos de Veronesi e Fisher, após seguimento de 20 anos, comprovam a segurança da terapêutica conservadora, com índices de sobrevida iguais aos da mastectomia, embora com taxa de recidiva local um pouco maior.

Dados do Instituto Nacional do Câncer dos EUA (2005) indicam que a proporção de mulheres com estágios I e II que receberem tratamento conservador cresceu substancialmente na década de 90 e que a proporção de mulheres que recebeu só cirurgia sem radioterapia também aumentou, porém modestamente. As mulheres com mais de 65 anos de idade tiveram menos cirurgia conservadora do que as pacientes mais jovens. (52)

A validação da técnica do linfonodo sentinela, a partir dos anos 2000, trouxe novo estímulo à descoberta precoce do câncer mamário, uma vez que ela é particularmente indicada em tumores menores com axila negativa. (52, 53)

#### 2.1.5 Quimioterapia Primária

A Quimioterapia Primária é aplicada antes do tratamento cirúrgico em pacientes não metastáticos, tendo como objetivo a redução do tamanho e volume dos tumores.

Existem outras terminologias para este tipo de quimioterapia, sendo as mais comuns: primária, neo-adjuvante, pré-operatória, de indução, entre outras. (54)

Está indicada em tumores localmente avançados, não ressecáveis em um primeiro momento, buscando, através da diminuição tumoral, obter-se condição cirúrgica. Em outra situação, esta diminuição de tamanho e volume tumoral pode possibilitar a realização de uma cirurgia conservadora em pacientes inicialmente candidatas à mastectomia. (55)

Embora colocada em prática há mais de 20 anos, foram os estudos de Veronesi, Smith, Harris e Bonadonna que solidificaram os conceitos de vantagens e desvantagens do uso da quimioterapia primária. (3, 56, 57, 58)

As vantagens de se usar quimioterapia primária são: diminuição do tamanho tumoral, maior possibilidade de cirurgias conservadoras, tratamento de micrometástases e avaliação *in vivo* da resposta tumoral ao tratamento.

Entre as desvantagens, citamos a maior dificuldade de localização do sítio tumoral quando há resposta clínica completa, aumento de recorrências intramamárias em pacientes tratados com cirurgia conservadora ou reconstrução pós-quimioterapia primária.

A avaliação dos linfonodos axilares também sofreu influência da quimioterapia primária, persistindo discussão sobre a validade de fazer a detecção do linfonodo sentinela antes ou após a quimioterapia em pacientes com axila clinicamente negativa.

Hoje acreditamos que o *downstaging* apresentado pelo tumor primário da mama também ocorre com os linfonodos axilares positivos, mas trata-se de tratamento em debate e não consolidado universalmente.

O estudo NSABP B27 analisando a inclusão de taxanos à quimioterapia primária, concluiu que não havia ganho ou perda na sobrevida global ou na sobrevida livre de doença com a adição destes. Entretanto, houve significativo aumento na remissão patológica completa e na diminuição de recidivas quando da associação dos taxanos. (59)

Duas metanálises recentes comprovaram a redução nas taxas de mastectomias, o aumento das recidivas locais e a semelhança nas taxas de mortalidade da quimioterapia primária em relação ao tratamento adjuvante. (60, 61)

Além destas afirmações anteriores, pode-se analisar que a resposta clínica foi muito variada nas séries estudadas, havendo uma melhor resposta clínica completa com a associação dos taxanos.

No Serviço de Mastologia do HCPA usamos como regimes de quimioterapia primária os protocolos AC (adriamicina  $60\text{mg}/\text{m}^2$  + ciclofosfamida  $600\text{ mg}/\text{m}^2$  em 4 ciclos de 21 dias), AC + T (paclitaxel  $175\text{ mg}/\text{m}^2$  em 4 ciclos de 21 dias seqüencial aos ciclos de AC), assim como protocolo FAC (fluorouracil  $500\text{ mg}/\text{m}^2$  + adriamicina  $50\text{ mg}/\text{m}^2$  + ciclofosfamida  $500\text{mg}/\text{m}^2$ ) , que são drogas de primeira geração disponibilizados pelo SUS (Sistema Único de Saúde) ao nosso hospital.

Não fazemos uso de medicações como o trastuzumabe em pacientes com HER2 positivo por não estar disponível em nosso hospital.

Dessa forma, as pacientes recebem preferentemente protocolo AC, sendo o AC+T destinado a pacientes com axila clinicamente positiva no momento do diagnóstico ou a portadoras de tumores localmente avançados.

#### 2.1.6 Antracíclicos e Drogas Associadas

Os regimes quimioterápicos baseados em antraciclina (doxorubicina) são usados em adjuvância e quimioterapia primária devido a não inferioridade em relação ao regime CMF clássico (ciclofosfamida / metotrexate / fluorouracil) com um



ano de tratamento, acrescentando discreta melhora em intervalo livre de doença e menor taxa de recidiva local, conforme dados do NSABP-B15. (62, 63)

O uso do protocolo AC como regime preferencial para tratamento adjuvante e primário em câncer de mama baseia-se nos resultados descritos acima, somado ao menor tempo de tratamento, de 4 ciclos com intervalo de 21 dias entre eles. (20, 64)

A incorporação dos taxanos aos regimes adjuvantes e, posteriormente, primários, foi feita, em primeiro momento, aos pacientes com axila comprometida e, depois, levada aos pacientes com axila negativa com critérios de alto risco. Em nosso serviço utilizamos o paclitaxel como taxano padrão, por ser a droga disponibilizada para as rotinas assistenciais do HCPA. (65, 66, 67)

Os antracíclicos, aqui representados pela doxorrubicina, pertencem a um grupo de drogas chamado antibióticos antitumorais. Seus efeitos citotóxicos são tão importantes que impedem sua utilização como antimicrobianos. Possuem ação direta na inibição da síntese do DNA e do RNA, especialmente por inibição da topoisomerase II e formação de radicais livres, podendo atuar em diversas fases do ciclo celular e, por isso, sendo consideradas drogas não fase-específica. (68)

Possui excelente espectro de ação, com significativa atividade contra o carcinoma de mama e outros tumores sólidos e hematológicos.

Com um nadir médio de 10 a 15 dias, a toxicidade hematológica constitui o efeito colateral mais comum da doxorrubicina. A alopecia é praticamente universal, iniciando entre a terceira e quarta semana após a administração da droga. Náuseas e vômitos de graus moderado a severo iniciam no primeiro dia. Hiperpigmentação ungueal pode ocorrer. (69)

Os efeitos adversos mais graves induzidos pela doxorrubicina na prática clínica são a neutropenia febril (em cerca de 5% dos casos), o risco de segunda malignidade (leucemia e síndrome mielodisplásica) e cardiotoxicidade. Os efeitos cardíacos são observados com doses totais acima de 500 mg/m<sup>2</sup>, resultando em insuficiência cardíaca refratária ao tratamento. (70)

A ciclofosfamida (C) é um agente alquilante, cujo efeito tóxico celular se dá junto ao DNA, impedindo sua replicação. Atua em todas as fases do ciclo celular, inclusive sobre as células em repouso (G0), embora as fases G1 e S sejam as mais suscetíveis.

Também possui um amplo espectro de atividade antitumoral, incluindo tumores sólidos e hematológicos.

Os principais efeitos colaterais são de mielossupressão, alopecia, estomatite, pigmentação ungueal e cistite hemorrágica, que pode ser prevenida com hidratação adequada. (70)

Os taxanos, como já referimos, entram após os quatro ciclos de AC. São drogas que atuam sobre a tubulina, inibindo a formação dos microtúbulos e, conseqüentemente, impedindo a mitose. No HCPA usamos paclitaxel como rotina terapêutica. (68)

Entre os principais efeitos colaterais estão as reações anafilactóides, que exigem uso de medicação anti-alérgica concomitante, a supressão medular, náuseas e vômitos, alopecia total e, bastante freqüente, neuropatia periférica sensorial (60% dos casos, sendo dose dependente). Taquiarritmia ventricular e graus variáveis de bloqueio A-V foram descritos, exigindo maior controle quando usado após antraciclina. (71)

## 2.2 SEXUALIDADE

### 2.2.1 O ciclo sexual feminino

Em qualquer momento de nossas vidas a sexualidade estará representando um papel, maior ou menor, de acordo com nossos conceitos e a importância que damos à vida sexual. Pelo fato de a sexualidade ser intrínseca a cada pessoa, representa uma forma de comunicação interpessoal e, em alguns casos, de alívio de sofrimento. (72, 73)

A cada ano, ginecologistas e médicos de família atendem a um crescente número de casais e mulheres com queixas sexuais e estima-se que a prevalência da disfunção sexual possa ser tão alta quanto 50%. (74, 75, 76)

Esse treinamento deve superar aspectos que envolvam diferenças culturais, conceitos e posturas do entrevistador para com o paciente e vice-versa, sempre assegurando total privacidade e confidencialidade. (77)

Outros fatores que influenciam diretamente na coleta de uma boa anamnese sexual são diferenças de nível sócio-econômico, idade, gênero, raça e orientação sexual. (77)

A incapacidade de oferecer algum tratamento para eventuais disfunções encontradas também limita a história clínica sexual, pois, embora os aspectos psicossociais e de relacionamento sejam mais estudados modernamente, ainda carecemos de informações integradas sobre anatomia, fisiologia e fisiopatologia da função e disfunção sexual feminina. (78)

O modelo de resposta sexual humana de excitação, platô, orgasmo e resolução nos mostra uma progressão linear, tendo sido modificado por Kaplan (1977), que considerou o ciclo sexual a partir do desejo , seguido por excitação e orgasmo. (79, 80)

Nessa proposta, resumidamente, o desejo serve como base para o ciclo de resposta sexual, pois deve haver uma integridade anátomo-fisiológica e subjetiva que permita o início do ciclo. A associação de um fator subjetivo de senso-percepção, capacidade física e experiências prazerosas com um sistema límbico íntegro levam ao desejo sexual. A presença de testosterona e de seus receptores hormonais é fundamental para desencadear o desejo, embora níveis baixos deste hormônio não sejam causa direta de sua diminuição. Cabe discutir que nesse modelo a resposta sexual não necessite iniciar pelo desejo, obrigatoriamente. Muitas vezes a relação sexual se dá a partir da manifestação de desejo de apenas um dos parceiros, freqüentemente o homem, porém chegando à excitação e orgasmo. Alguns casais em tratamento para infertilidade podem ter relações sexuais programadas e iniciadas sem que o desejo sexual fosse espontâneo. (81, 82)

A fase de excitação, por sua vez, é manifestada por alterações visíveis, como a ereção peniana ou clitoriana, assim com as modificações de cores na mucosa vulvo-vaginal ingurgitada de sangue. Esse processo, usualmente crescente, pode ser interrompido por manifestações externas (ruídos, mudanças de posição, câibra, etc.), podendo necessitar de um reinício na excitação. (81)

A manutenção do estímulo sexual e da excitação poderá culminar com o orgasmo, a fase mais curta do ciclo, durando alguns segundos. Caracteriza-se por

sensação de prazer, não diferindo por gênero, exceto pelo fato de durar pouco mais na mulher. (81)

### 2.2.2 Sexualidade e câncer

Considerada um símbolo de feminilidade, sexualidade e capacidade reprodutiva e nutricional, a mama desempenha um papel fundamental na integridade da mulher. O diagnóstico de câncer da mama e, especialmente, sua remoção, trazem sentimentos de tristeza, luto e perda, sendo apresentados durante todo tratamento, em graus e durações variados. (83, 84)

Com o diagnóstico do câncer e a dinâmica referente à sua evolução e tratamento, surgem situações clínicas relativas ao processo de perda, representado pelas fases descritas por Kübler-Ross – negação, raiva, barganha, depressão e aceitação – e, igualmente, podemos observar a recuperação dos pacientes e seus familiares desse processo. (85)

Cerca de 6% dos pacientes com câncer têm critérios diagnósticos para Depressão Maior, enquanto 12% terão critérios para desordem de ajustamento com humor deprimido. Com isso observamos que aproximadamente 20% dos pacientes com câncer irão reportar depressão como um sintoma que, em algum momento, poderá ser impactante. (86)

Junto com os sintomas depressivos temos a identificação ou queixa de diminuição ou perda de libido. Procurar identificar a etiologia desse achado constitui um desafio constante para o clínico.

A partir da identificação de alguma dificuldade sexual, embora a maioria dos médicos não prossiga a investigação, uma cuidadosa história clínica deveria ser feita, com o intuito de identificar os fatores que poderiam contribuir para isso.

Seria a disfunção apresentada de origem orgânica ou psicológica? Existem fatores que possam exacerbar os sintomas, como uso de medicações concomitantes, uso de álcool, sintomas atuais, comorbidades e tratamentos anteriores. (87)

Enquanto mulheres saudáveis experimentam um declínio fisiológico e psicológico gradual de suas funções com a menopausa, o impacto causado pelo tratamento do câncer de mama, especialmente quimioterapia, gera alterações corporais profundas que alteram o desejo sexual, a função sexual e as relações emocionais. (88, 89, 90)

Muitos sintomas, como fadiga e dispnéia, bem como achados relacionados à doença, como lesões sangrantes ou mal-cheirosas, drenos, cateteres e outros, também contribuem como barreiras para a relação sexual. (91)

Existe uma visível intersecção entre qualidade de vida em pacientes portadores de câncer e pós-tratamento e avaliação das queixas sexuais. A dificuldade de mensurar o orgânico e o psicológico em cada paciente torna muito difícil a tarefa de avaliar a sexualidade em pacientes oncológicos. Qual o papel do parceiro neste cenário? Como avaliar e/ou intervir nesta relação? São dificuldades muito ricas em variáveis que exigem uma equipe multidisciplinar para tornar menos problemática a vida dos pacientes com e pós-diagnóstico de câncer.

O sexo com finalidade procriativa em pacientes com câncer vem ganhando espaço com o diagnóstico da patologia em jovens que, com o avanço das técnicas de conservação de gametas e embriões, assim como as técnicas de fertilização, buscam ter seus filhos naturais ou aumentar suas famílias.

Entretanto, pacientes com prole formada tendem a recorrer ao sexo como forma de satisfação, sendo que, muitas vezes, por dificuldades geradas pela doença ou seu tratamento, precisam encontrar outras formas de satisfação, onde toques,

massagens e outras atividades íntimas que não envolvam penetração podem ser manifestações de afeto e amor. (87,92)

O alto grau de ansiedade pelo fim do tratamento é substituído pela dúvida sobre o quanto a doença vai permanecer controlada “agora que nada mais está sendo feito”. (93)

### 2.2.3 Qualidade de Vida

A aplicação de conceitos de qualidade de vida em medicina vem crescendo desde 1980 e, nos últimos anos, passaram a ser usados como desfecho em pesquisas clínicas, especialmente qualidade de vida relacionada à saúde. (94)

Para a Organização Mundial da Saúde, a “qualidade de vida é a percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto da sua cultura e sistemas de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”. (95)

Existe um crescente interesse pela avaliação da qualidade de vida em pacientes portadores de, analisando-se outros quesitos que não somente intervalo livre de doença, resposta tumoral e sobrevida global. (23)

A população de pacientes com sobrevida de câncer de mama constitui uma das maiores proporções de sobreviventes de câncer nos Estados Unidos e as informações coletadas em pesquisas sobre qualidade de vida nestas pacientes têm um cunho educativo, especialmente sobre a classe médica, visando melhor conhecimento e tratamento. (96)



Embora a qualidade de vida como um todo se encaminhe para normalização após 1 ano do término do tratamento, problemas relacionados com a sexualidade tendem a ser mais renitentes. (97)

Alterações relacionadas aos níveis hormonais de testosterona e disfunção sexual interferem na qualidade de vida, mas seu papel não é bem estabelecido. As maiores influências sobre qualidade de vida e disfunção sexual estão relacionadas com depressão e relacionamento afetivo com parceiro após término do tratamento. (21)

#### 2.2.4 Função Sexual

Dentre os inúmeros instrumentos utilizados para avaliação de qualidade de vida e sexualidade, o Índice de Função Sexual Feminina - *Female Sexual Function Index* (FSFI) foi validado em nosso meio como um teste breve, de fácil aplicação, capaz de avaliar a função sexual em mulheres. Desenvolvido por Rosen e colaboradores, constitui-se de um questionário que tem seis sub-escalas de escores que medem o grau de desejo, excitação, lubrificação, orgasmo, satisfação e dor (dispareunia). Os escores das sub-escalas são corrigidos e somados, originando um escore final. Os escores finais podem variar de 2 a 36. Escores mais altos indicam um grau melhor de função sexual. Valores abaixo de 25 mostram um baixo índice, enquanto que, quando acima de 26, estão relacionados a uma função satisfatória. Este questionário foi validado e utilizado para avaliar função sexual em diversas patologias. (21, 24, 25, 26, 81)

O FSFI já foi aplicado em pacientes sobreviventes de câncer de mama, como

avaliação da sexualidade de mulheres de meia-idade na América Latina e em mulheres tailandesas na menopausa, por exemplo. (21, 98, 99)

O câncer de mama carrega um forte estigma e invoca a representação simbólica, socialmente construída, de uma doença fatal, com antecipação da possibilidade de e desenvolvimento de luto antecipatório cercado de medos, incertezas que, muitas vezes culmina em desinvestimentos. (68)

Este processo de luto antecipatório origina reações em todas as suas etapas promovendo modificações emocionais com impacto nas esferas biológica, mental e social.

Um diagnóstico de câncer de mama é um choque para qualquer mulher, mas caso adicione o medo da discriminação ou julgamento, então aumenta a sensação de vulnerabilidade para as experiências da mulher. (100, 101)

Quando tratamos do câncer de mama feminina, acrescentamos aos fatores relacionados ao câncer em geral os aspectos relacionados à função social do corpo da mulher. Nesse sentido, no universo simbólico, a mama é um elemento fundamental capaz de concentrar papéis da identidade feminina, como a sexualidade - incluída aí a sensualidade -, sendo a mama objeto de prazer e desejo. Uma auto-imagem mutilada a fragiliza em suas funções de mulher e mãe e pode estimular sentimentos de desamparo, repulsa e angústia. (68)

O enfrentamento desta crise, para uma mulher, duramente atingida física, psicológica e socialmente, requer uma adaptação a esta nova auto-imagem, o que exige um esforço muito grande para o qual, nem sempre, estão preparadas. Nesse momento emergem dificuldades que abalam seu equilíbrio e afetam seus

relacionamentos, tornando-a mais propensa a vivenciar conflitos pessoais e familiares. (102, 103)

Um diagnóstico de câncer é um evento muito estressante para os pacientes e suas famílias; todos devem adaptar-se ao choque e incerteza que tal diagnóstico apresenta.. Pacientes, parceiros e outros membros da família podem sofrer níveis clínicos de depressão e níveis variáveis de ansiedade e angústia e outras reações ao stress. (104)

Esta adaptação imposta pelas conseqüências emocionais ao diagnóstico de câncer de mama pode incluir o isolamento, depressão, manifestação de doenças pré-existentes, alterações físicas e sensoriais, perda de controle ou auto-estima. (68)

O câncer de mama pode afetar três principais domínios da sexualidade feminina: a identidade sexual, a função sexual e a relação sexual. (102)

Apesar de muitos associarem a sexualidade apenas às relações sexuais, ela é muito mais que a função sexual, é a experiência de todas as modificações vividas e que afetam a maneira pela qual vemos a nós mesmos e nosso corpo. Além disto, devemos lembrar que a função sexual de uma pessoa em qualquer idade depende de sua identidade física, do bem-estar psicológico e da atividade sexual habitual. (68)

Quando o câncer de mama é diagnosticado as exigências da doença são sobrepostas às exigências normais da vida familiar e isto pode ter um impacto diferente sobre as relações familiares, dependendo da fase do ciclo de vida da família quando o câncer é diagnosticado: mulheres e casais jovens que parecem ser particularmente vulneráveis. (102)

O câncer de mama pode ter efeitos negativos sobre a relação e satisfação sexual tanto dos pacientes quanto dos parceiros. Estes efeitos são multifatoriais e podem ter impacto em todas as fases da resposta sexual e incluem: ansiedade, perda da auto-estima, tristeza e depressão. Além disto, pode provocar alteração da relação dinâmica do casal, uma vez que o parceiro, muitas vezes, assume também o papel de cuidador. (103, 105, 106)

A modificação da imagem corporal pode ser antecipada pelo conhecimento, de domínio público, relacionado à doença e que inclui: possibilidade de perda ou mutilação da mama, perda de cabelo, dor, alterações da capacidade reprodutiva, bem como a mudança na percepção do estado de saúde com medo da morte e da recorrência do câncer. Acrescenta-se a isto o medo da integridade do relacionamento e a rejeição por parte do parceiro. Tudo isto pode, ter impacto negativo no desempenho sexual das pacientes, já que mesmo na população em geral, a depressão e a ansiedade são associados com o aumento da disfunção sexual feminina. (107, 108, 109)

É importante não negligenciar o impacto dos efeitos do tratamento do câncer de mama, tais como fadiga e náuseas. Pacientes com câncer de mama, que receberam quimioterapia como parte de seu protocolo de tratamento, parecem mais propensas a relatar uma fadiga mais grave e persistente do que as mulheres saudáveis. (107, 110)

---

---

## **3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

---

---

### **3. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

O projeto foi delineado de acordo com as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos e foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, aprovado sob número 08-181.

As pacientes foram informadas das finalidades do estudo e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (ANEXO 1).

---

---

## **4 OBJETIVO E MÉTODO**

---

---

## **4. OBJETIVOS E MÉTODOS**

### 4.1 OBJETIVOS

#### 4.1.1 Objetivo Geral

O objetivo deste trabalho é comparar a função sexual de mulheres pós-menopausa sem câncer de mama com as portadoras de câncer de mama e submetidas à quimioterapia primária baseada em antracíclicos.

#### 4.1.2 Objetivos Específicos

4.1.2.1 Avaliar a influência de características sócio-demográficas sobre a resposta sexual pós-quimioterapia.

4.1.2.2 Avaliar a influência de características tumorais sobre a resposta sexual pós-quimioterapia.

### 4.2 Método

#### 4.2.1 Delineamento do Estudo

Foi realizado um estudo transversal associado a um estudo de coorte.

#### 4.2.2 Amostra

Participaram deste estudo 48 mulheres na pós-menopausa que consultaram nos ambulatórios de Ginecologia e Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O grupo de casos foi constituído de 24 mulheres na pós-menopausa com diagnóstico de câncer de mama, com indicação de quimioterapia primária, em



consulta no Serviço de Mastologia. O grupo controle era formado por 24 mulheres sem diagnóstico de neoplasias malignas, oriundas do Ambulatório de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Critérios de inclusão: mulheres na pós-menopausa, sem câncer de mama e com diagnóstico de câncer de mama com indicação de quimioterapia primária, e que possuam condições intelectuais de entender os quesitos do FSFI. Deverão ter vida sexual ativa e incluídas em escala de performance clínico ECOG de 0 a 2 (Anexo 3) (adaptado de Zubrod e cols., 1960). (111)

Critérios de Exclusão: pacientes portadoras de distúrbios psiquiátricos já diagnosticados, diabete mérito, submetidas a cirurgias vaginais, histerectomizadas ou ooforectomizadas, bem como aquelas sem vida sexual ativa ou com distúrbios sexuais previamente diagnosticados.

#### 4.2.3 Instrumentos e Procedimentos

Foi aplicado o instrumento "*FEMALE SEXUAL FUNCTION INDEX*" - FSFI e levantados os dados de escolaridade das pacientes, idade, número de filhos, número de parceiros com quem tenha vivido e tempo de união (Anexo 2). Este instrumento foi traduzido e validado para sua utilização em português. (24, 81)

O questionário foi aplicado em entrevista conduzida pelo pesquisador, médicos residentes ou acadêmicos treinados, realizadas no HCPA.

As pacientes responderam a 19 questões diferentes, selecionando, em cada uma delas, a alternativa que melhor descreva sua situação nas últimas quatro

semanas. A alternativa **0** indica que não teve relação sexual e as outras variam de 1 a 5. A alternativa **0** não está presente nas questões 1 e 2.

Este questionário aborda seis domínios, assim divididos: **Desejo** itens 1 e 2; **Excitação** itens 3, 4, 5 e 6; **Lubrificação** itens 7, 8, 9, e 10; **Orgasmo** itens 11, 12 e 13; **Satisfação** itens 14, 15 e 16; **Desconforto/Dor** itens 17, 18 e 19 (Tabela 2). Cabe salientar que os resultados só expressam o período relativo às quatro semanas que antecederam a sua aplicação.

Para cada domínio é atribuído um fator que, após aplicado às respostas, estabelece um índice, o Escore FSFI (Figura 2).

**Tabela 2: FSFI e Domínios (Cálculo dos Escores)**

Domínio	Questões	Variação dos Escores	Fator	Escore Mínimo	Escore Máximo
Desejo	1 e 2	1 – 5	0,6	1,2	6,0
Excitação	3,4,5 e 6	0 – 5	0,3	0	6,0
Lubrificação	7,8,9 e 10	0 – 5	0,3	0	6,0
Orgasmo	11,12 e 13	1 – 5	0,4	0	6,0
Satisfação	14,15 e 16	0 ou 1 – 5 *	0,4	0,8	6,0
Desconforto/Dor	17,18 e 19	0 – 5	0,4	0	6,0
<b>Escore Total (FSFI)</b>				<b>2,0</b>	<b>36,0</b>

As pacientes do grupo controle tiveram seus questionários aplicados por ocasião das consultas de rotina no ambulatório de ginecologia.

Para as pacientes portadoras de câncer de mama com indicação de quimioterapia primária, o questionário foi aplicado após ter-se feito o diagnóstico e a paciente retornado com os exames de estadiamento. Esse período entre a consulta de diagnóstico e o retorno com os exames variou entre 3 e 4 semanas, servindo

para isolar o fator diagnóstico como variável a ser considerada na avaliação da função sexual.

Iniciada a quimioterapia primária, este grupo respondeu novamente o questionário imediatamente antes da aplicação do segundo ciclo, variando entre 3 e 4 semanas.

---

---

## **5 REFERÊNCIAS**

---

---

1. **INCA.** Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2010: Incidência de câncer no Brasil. [http://www.inca.gov.br/atlas/docs/eapc\\_MAMA.pdf](http://www.inca.gov.br/atlas/docs/eapc_MAMA.pdf) acessado em 17 de agosto de 2010.
2. **Menke CH, Pohlmann PR, Backes A, Cericatto R, Oliveira M, Bittelbrunn A, et al.** A Tumor size as a surrogate end point for the detection of early breast cancer: a 30-year (1972-2002), single-center experience in southern Brazil. *Breast J*, 2007;13(5):448-5, 13, 448-5: Vol. 5.
3. **Bonadonna G et al.** Preoperative chemotherapy in operable breast cancer *The Lancet*, Volume 341, Issue 8858, Page 1485, 5 June 1993.
4. **Liu S, Wicha MS.** Targeting breast cancer stem cells. *J Clin Oncol*, 2010, May 24.
5. **Singletary SE et al.** Breast Cancer staging. *Cancer J Clin*, 2006, Jan-Feb 56, 37-47: Vol. 1.
6. **Merlo LM, Pepper JW, Reid BJ, Maley CC.** Cancer as an evolutionary and ecological process. *Nat Rev Cancer*, 2006, 924-45: Vol. 6.
7. **Bennett IC, McCaffrey JF, Baker CA, Burke MF, Lee JF, Balderson GA.** Changing patterns in the presentation of breast cancer over 25 years. *Aust NZ J Surg* 1990;60: 665-71.
8. **Eifel P, Axelson JA, Costa J, Crowley J, Curran WJ Jr, Deshler A, Fulton S, Hendricks CB, Kemeny M, Kornblith AB, Louis TA, Markman M, Mayer R, Roter D.** National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer. November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst*, 2001, Jul 4;93(13):979-89. Review.
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. *Ann Surg*, 1894 Nov;20(5):497-555.
10. **Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M et al.** Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med*, 1981;305:6-11.
11. **Goldhirsch A et al .** Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. 10th St. Gallen conference *Ann Oncol*. 2007 Jul; 18(7):1133-44.
12. **Menke CH et al** Rotinas em Mastologia. Porto Alegre: ArtMed, 2006.
13. **Broadwater JR, Edwards MJ, Kuglen C.** Mastectomy following preoperative chemotherapy. *Ann Surg*, 1991, 126-9: Vol. 213.
14. **Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU.** Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer*, 1988, 2507-16: Vol. 62.
15. **McCready DR, Hortobagyi GN, Kau SW.** The prognostic significance of lymph node metastases after preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Arch Surg*, 1989, 21-5: Vol. 124.

16. **Singletary SE, McNeese MD, Hortobagyi GN.** Feasibility of breast conservation surgery after induction chemotherapy for locally advanced carcinoma. *Cancer*, 1992, 2849-52: Vol. 69.
17. **Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, et al.** Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005, Jun 1; 23, 3676-85: Vol. 16.
18. **Bull JM, Tormey DC, Li SH, Carbone PP, Falkson G, Blom J, Perlin E, Simon R.** *Cancer*. A randomized comparative trial of adriamycin versus methotrexate in combination drug therapy. 1978, May;41(5):1649-57.
19. **Buzdar AU, Kau SW, Smith TL, et al.** Ten-year results of FAC adjuvant chemotherapy trial in breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1989;12(2): 123-8.
20. **Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, Poisson R, Redmond C, Margolese et al.** Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990;8:1483-96.
21. **Speer JJ, Hillenberg B, Sugrue DP, Blacker C, Kresge CL, Decker VB, et al.** Study of sexual functioning determinants in breast cancer survivors. *Breast J*, 2005, Nov-Dec;11, 440-7: Vol. 6.
22. **Rabin EG, Heldt E, Hirkata VN, Fleck MP.** Quality of life predictors in breast cancer women. *Eur J Oncol Nurs*, 2008;12(1):53-7: Vol. 1.
23. **Conde DM et al.** Quality of Life in Brazilian Breast Cancer Survivors Age 45–65 Years: Associated Factors. *The Breast Journal*, v. 11, n. 6, 425–432, 2005.
24. **Rosen R et al.** The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther*, 2000, Apr-Jun;26, 191-208: Vols. 2.
25. **Tikiz C, Muezzinoglu T, Pirildar T, Taskn EO, Frat A, Tuzun C.** Sexual dysfunction in female subjects with fibromyalgia. *J Urol*, 2005, Aug;174, 620-3: Vol. 2.
26. **Wiegel M, Meston C, Rosen R.** The female sexual function index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores. *J Sex Marital Ther*, 2005, Jan-Feb;31, 1-20: Vol. 1.
27. **Easton D.** Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature*, 2007, 447, 1087-1093.
28. **Polyak K.** Breast cancer: origins and evolution. *J Clin Invest*, 2007, 117, 3155-67.
29. **Petersen OW, Polyak K.** Stem cells in the human breast. *Cold Spring Harb Perspect. Biol*, 2010 May, 2: Vol. 5.
30. **Russo J, Russo, IH.** Breast development, hormones and breast cancer. *Adv Exp Med Biol*, 2008, 630, 52-6.

31. **Metcalfe KA, Finch A, Poll A et al.** Breast cancer risks in women with a family history of breast or ovarian cancer who have tested negative for Brca1 and Brca2 mutation. *Br J Cancer*, 2009, Jan 27; 100(2): 421-5.
32. **Zlotnik A.** Chemokines and cancer. *Int J Cancer*, 2006, 2026-2029: Vol. 119.
33. **Barsky SH et al.** A Trial Testing the Effect of Adding Sequential Preoperative or Postoperative Docetaxel (Taxotere) to Preoperative Doxorubicin and Cyclophosphamide (AC) for Operable Breast Cancer: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Protocol B\_27. *Journal of Clinical Oncology*, 24(13), 2019–2027, 2006
34. **American Cancer Society.** Cancer Facts and Figures 2005. Atlanta – GA: American Cancer Society, 2005.
35. **Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, Edwards BK, and Berry DA.** The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med*. 2007 Apr 19;356(16):1670-4.
36. **Schwartzmann G.** Breast cancer in South America: challenges to improve early detection and medical management of a public health problem. *J Clin Oncol*, 2001, Sep 15, 118S-24S: Vol. 19(18 Suppl).
37. **Bland KI, Copeland EM.** The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases: WB Saunders, 2005.
38. **Jubelirer SJ Sutton J.** Survival in patients with invasive breast cancers less than one centimeter. *W V Med J*, 1997, Sep;93, 264-6: Vol. 5.
39. **Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI et al.** Staging system for breast cancer: revisions for the 6th edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *Surg Clin North Am*, 2003, Aug;83, 803-19: Vol. 4.
40. **Kollias J, Murphy CA, Elston CW, Ellis IO, Robertson JF, Blamey RW.** The prognosis of small primary breast cancers. *Eur J Cancer*, 1999.Jun;35., 908-12: Vol. 6.
41. **Shin SJ, Osborne MP, Moore A, Hayes MK, Hoda SA.** Determination of size in invasive breast carcinoma: pathologic considerations and clinical implications. *Am J Clin Pathol*, 2000., May;113, S19-S29: Vol. 5 Suppl 1.
42. **Gebauer G, Fehm T, Lang N, Jager W.** Tumor size, axillary lymph node status and steroid receptor expression in breast cancer: prognostic relevance 5 years after surgery. *Breast Cancer Res Treat*, 2002, Sep;75 (2), 167-73.
43. **Carter CL, Allen C, Henson DE.** Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*, 1989, Jan 1, 181-7: Vol. 1.
44. **van't Veer LJ, Paik S, Hayes DF.** Gene expression profiling of breast cancer: a new tumor marker. *J Clin Oncol*. 2005, Mar 10, 1631-5: Vol. 8.
45. **Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al.** A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*, 2004, Dec 30, 2817-26: Vol. 27.
46. **Haagensen CD.** Diseases of the Breast. Philadelphia. W.B. Saunders, 1986.

47. **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;347:1233-1241
48. **Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, 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, Oct 17, 1227-32: Vol. 16.
49. **Nold RJ, Beamer RL, Helmer SD, McBoyle MF.** Factors influencing a woman's choice to undergo breast-conserving surgery versus modified radical mastectomy. *Am J Surg*, 2000, Dec;180, 413-8: Vol. 6.
50. **Biazus JV e Zucatto AE.** *Cirurgia da Mama. Porto Alegre. Artmed, 2005 .*
51. **Shen J, Valero V, Buchholz TA, Singletary SE, Ames FC, Ross MI et al.** Effective local control and long-term survival in patients with T4 locally advanced breast cancer treated with breast conservation therapy. *Ann Surg Oncol*, 2004, 11 (9), 854-60
52. **Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, Howe HL, Ward E, Ries LA, et al.** Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst*, 2005, Oct 5;97, 1407-27: Vol. 19.
53. **Xavier NL, Amaral BB, Cerski CT, Fuchs SC, Spiro BL, Oliveira OL, et al.** Sentinel lymph node identification and sampling in women with early breast cancer using 99m Tc labelled dextran 500 and patent blue V dye. *Nucl Med Commun*, 2001, Oct;22, 1109-17: Vol. 10.
54. **Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al.** Recommendation from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: An update. *J Clin Oncol* 24:1940-1949, 2006
55. **Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Rob,idou A, Margolese RG, Cruz AB Jr, Fisher ER, Wickerham DL, Wolmark N, DeCillis A, Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV.** Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol.* 1997 Jul;15(7):2483-93.
56. **Harris JR, Marc E. Lippman ME, Veronesi U and Willett W.** Breast Cancer. *N Engl J Med* 1992; 327:473-480, August 13, 1992
57. **Smith IE, Walsh G, Jones A, Prendiville J, Johnston S, Gusterson B, Ramage F, Robertshaw H, Sacks N, Ebbs S et al.** High complete remission rates with primary neoadjuvant infusional chemotherapy for large early breast cancer. *J Clin Oncol.* 1995 Feb;13(2):424-9.
58. **Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Greco M, Maccozzi R, Del Vecchio M et al.** Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1973 patients. *Eur J Cancer* 1995; 31:1574-9.
59. **Bear HD et al.** The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results



from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *Journal of Clinical Oncology*, 2006, May, 13., 2019-2027: Vol. 24.

60. **Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP.** Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.*, 2005, 188–194: Vol. 97.
61. **Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJH.** Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007.
62. **Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A et al.** Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: The results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 332: 901-906, 1995.
63. **Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, Yothers G, Park C, Wickerham DL, et al.** HER2 and choice of adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-15. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1991–8.
64. **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.** Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; **352**: 930–42.
65. **Henderson IC, Berry A, Demetri GD et al.** Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:976-983
66. **Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B et al.** Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results From NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3686-3696.
67. **Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al.** Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352(22):2302-2313.
68. **Grem JL et al.** Chemotherapy: the properties and uses of single agents. In Macdonald JS, Haller DG and Mayer RJ. *Manual of Oncologic Therapeutics* 3<sup>rd</sup> ed, 1995, J B Lippincott
69. **Cummings J and Smyth JF.** Pharmacology of adriamycin: The message to the clinician *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, Volume 24, Issue 4, April 1988, 579-582
70. **Floyd JD et al.** Cardiotoxicity of Cancer Therapy, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 23, No 30 (October 20), 2005: pp. 7685-7696
71. **Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaudhry V, Arbuck SG and Donehower RC.** Clinical toxicities encountered with paclitaxel. *Semin Oncol.* 1993 Aug;20(4 Suppl 3):1–15.
72. **Horden AJ, Currow DC.** A patient-centred approach to sensuality in the face of a life limiting illness. *Med J Aust.* 2003;179:S8-S11.
73. **Katz A.** The sounds of silence: Sexuality information for cancer patients. *Journal of Clinical Oncology.* 2005b;23:238–241.

74. **Basson R.** Sexual Desire and Arousal Disorders in Women. *N engl J Med*, 2006, Apr 6; 354(14):1497-506.
75. **Basson R.** Women's sexual dysfunction: revised and expanded definitions. *CMAJ*, 2005, May 10;172(10):1327-33.
76. **Ende J, Rockwell S, Glasgow M.** The sexual history in general medicine practice. *Arch Intern Med*. 1984;144(3):558-61
77. **Lurie N, Margolis K, McGovern PG and Mink P.** Physician self-report of comfort and skill in providing preventive care to patients of the opposite sex. *Arch Fam Med*. 1998;7(2):134-7.
78. **Burnett AL and Truss MC.** Mediators of female sexual response: pharmacotherapeutic implications. *World J Urol* 20: 101-105, 2002
79. **Kaplan HS.** *A Nova Terapia do Sexo: Tratamento Sistêmico das Disfunções Sexuais.* Rio de Janeiro. Nova Fronteira, 1977
80. **Masters WH and Johnson VE.** *A Resposta Sexual Humana.* São Paulo, Roca;1984
81. **Hentschel H, Alberton DL, Sawdy RJ, Capp E, Goldim JR, Passos EP.** Sexual function in women from infertile couples and in women seeking surgical sterilization. *J Sex Marital Ther*, 2008, 34, 107-14: Vol. 2.
82. **Nicolosi A et al.** Sexual behavior and sexual dysfunctions after age 40: the global study of sexual attitudes and behaviors. *Urology*, 2004, Nov;64(5):991-7.
83. **Payne DK et al.** Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol*, 1996, 23:89.
84. **Schnipper HH.** Life after breast cancer. *J Clin Oncol*, 2001, 19:3581.
85. **Kübler-Ross E.** *On Death and Dying.* Macmillan Publishing company, New York, 1969.
86. **Alter CL.** In Macdonald JS et al. *Manual of Oncologic Therapeutics*, 3rd Ed. JB Lippincott Company, 1995
87. **Cort E, Monroe B and Oliviere D.** Couples in palliative care. *Sex Marital Ther*, 2004, 19:337
88. **Avis NE, Stellato R, Crawford S, Johannes C and Longcope C.** Is there an association between menopause status and sexual functioning? *Menopause*, 2000 Sep-Oct;7(5):297-309.
89. **Blumel JE, Castelo-Branco C, Riquelme R, et al.** Use of hormone replacement therapy among Chilean women: a comparison between socioeconomic levels. *Menopause* 2002; 9: 377- 380.
90. **Fobair P and Spiegel D.** Concerns about sexuality after breast cancer. *Cancer J*, 2009, Jan-Feb;15(1):19-26.
91. **Solano JP, Gomes B and Higginson IJ.** A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Manage.*, 2006;31(1):58-69.

92. **Lemieux L et al.** Sexuality in palliative care: patient perspectives. *Palliat Med*, 2004, Oct;18(7):630-7.
93. **Ganz PA, Desmond KA, Leedham B et al.** Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: A follow-up study. *J Natl Cancer Inst*, 2002;94:39-49.
94. **Katschinig H.** Quality of life in mental disorders: challenges for research and clinical practice. *World Psychiatry*, 2006 Oct;5(3):139-45.
95. **Gill TM and Feinstein AR.** A Critical Appraisal of the Quality of Quality-of-Life Measurements. *JAMA*. 1994;272(8):619-626.
96. **Dizon DS.** Quality of life after breast cancer: survivorship and sexuality. *Breast J*. 2009 Sep-Oct;15(5):500-4.
97. **Rowland JH et al.** Addressing intimacy and partner communication after breast cancer: a randomized controlled group intervention *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 118(1):99-111.
98. **Chadruj et al.** Assessment of sexuality among middle-aged women using the Female Sexual Function Index. *Climacteric*, 2009 jun; 12 (3): 213-21.
99. **Peeyananjarassri K et al J.** Sexual Functioning in Postmenopausal Women Not Taking Hormone Therapy in the Gynecological and Menopause Clinic, Songklanagarind Hospital Measured by Female Sexual Function Index Questionnaire. *Med Assoc Thai* 2008 May;91(5):625-32.
100. **Akkerman D and Hordern A.** Sexuality and breast cancer addressing the taboo subject. *Cancer Forum*. 2000, 24(2), 165-168.
101. **Schover LR.** The impact of breast cancer on sexuality, body image, and intimate relationships. *CA Cancer J Clin*, 1991, 112-120: Vol. 41.
102. **Ganz PA; Desmond KA; Belin TR; Meyerowitz BE and Rowland JH.** Predictors of Sexual Health in Women After a Breast Cancer Diagnosis. *Journal of Clinical Oncology*. 1999, 8 (August), 2371-2380: Vols. 17.
103. **McInnes RA.** Chronic illness and sexuality. *The Medical Journal of Australia*, 2003 179, 263-266: Vol. 5.
104. **Henson HK.** Breast Cancer and Sexuality. *Sexuality and Disability* Volume 20, Number 4, 2002, 261-275(15).
105. **Anilo, L.** Sexual life after breast cancer. *Journal of Sex & Marital Therapy*, 2000; 26, 241-248.
106. **Broeckel et al.** Quality of life after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000;62:141-50.
107. **Lorraine A. Sheppard B and Sally E.** Breast Cancer and Sexuality. *Physiotherapy* Vol. 14, No. 2, March/April 2008.
108. **Compas, BE and Luecken, L.** Psychological Adjustment to Breast Cancer, *Curr Direct Psy Sci*, 2002;11(3): 111-114.
109. **Polinski, GE and Burbie, ML.** Intimacy and sexuality after cancer treatment, *Journal of Psychosocial Oncology* 10 (1992), 19–33.

110. **Tsimtsiou Z, Hatzimouratidis K, Nakopoulou E, Kyrana E, Salpigidis G and Hatzichristou D.** Predictors of physicians' involvement in addressing sexual health issues. *J Sex Med*, 2006;3(4):583-8.
111. **Zubrod, CG** and cols. Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide *Journal of Chronic Diseases* Volume 11, Issue 1, January 1960, 7-33.

**6 ARTIGO EM INGLÊS**

Sexual function and chemotherapy in postmenopausal women with breast cancer

José Antônio Crespo Cavalheiro<sup>\*</sup>, Ana Cristina da Costa Bittelbrunn<sup>\*</sup>, Jorge Villanova Biazús<sup>\*</sup>, Nilton Leite Xavier<sup>\*</sup>, Rodrigo Cericatto<sup>\*</sup>, Fernando Schuh<sup>\*</sup>, Caroline Vieira Pinheiro<sup>\*</sup>, Eduardo Pandolfi Passos<sup>†</sup>

<sup>\*</sup>Breast Care Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brasil.

<sup>†</sup>Obstetrics and Gynecology Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil; Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

**Corresponding author:**

José Antônio Crespo Cavalheiro

Rua Ramiro Barcelos 2350/6º andar/sala 600C

Porto Alegre, RS, Brazil. 90035-903

Phone / Fax: +55 51 33333572

e-mail: [jacc@orion.ufrgs.br](mailto:jacc@orion.ufrgs.br)

**Running title:** FSFI & primary chemotherapy for breast cancer

**Keywords:** sexual function, breast cancer, chemotherapy, sexuality, FSFI

## **ABSTRACT**

This cross-sectional, nested cohort study assessed Female Sexual Function Index (FSFI) scores in postmenopausal women with breast cancer receiving primary chemotherapy. The FSFI questionnaire was administered to 24 postmenopausal women one month after diagnosis of breast cancer (post-diagnosis group) and one month after completion of the first cycle of primary chemotherapy (post-chemotherapy group). Scores were compared to those of 24 healthy postmenopausal women seeking routine gynecological care (control group). All patients were sexually active at the time of enrollment. Mean age was  $57.29 \pm 11.82$  years in the breast cancer group and  $52.58 \pm 7.19$  years in the control group. Scores in all domains of the FSFI instrument were significantly lower in the post-diagnosis group than in controls ( $-41.3\%$ ,  $p < 0.001$ ). A further major reduction in FSFI scores was evident on completion of one cycle of primary chemotherapy (down  $46.7\%$  from post-diagnosis scores,  $p < 0.003$ ), again in all domains. Six patients ( $25\%$ ) ceased all sexual relations, in a significant change from baseline ( $p < 0.001$ ). After one chemotherapy cycle, a further five patients ceased sexual activity, for a total of 11 ( $45.8\%$ ) participants – a borderline significant difference ( $p = 0.063$ ). The present study shows that female sexual function as assessed by the FSFI declines significantly at two distinct points in time: upon diagnosis of breast cancer and after administration of systemic chemotherapy.

## Introduction

Breast cancer is the second most common malignancy worldwide, and most frequently affects women over the age of 50 (1).

The disease is highly prevalent and incident in the Southern Region of Brazil. A total of 49,240 new cases of breast cancer are expected to have occurred in Brazil in 2010, for an estimated risk of 49.5 cases per 100,000 women. Breast cancer is the second most common malignancy in women (64.3 cases/100,000 population), exceeded only by non-melanoma skin cancers (87.4 cases/100,000), and is the most neoplasm among women in the state of Rio Grande do Sul (81.6 cases/100,000). Fortunately, the number of new cases and the number of deaths are increasingly disproportionate as the population of breast cancer survivors experiences significant growth. This encouraging finding is largely due to early detection and to the therapeutic arsenal currently available (2,3).

Postmenopausal patients experience reductions in estrogen levels and the classical symptoms of hot flashes, vaginal dryness, and dyspareunia, which contribute to a decline in sexual activity, including in patients treated for breast cancer (4).

The detection of sexual dysfunction and poor sexual quality of life in women treated for breast cancer is the subject of increasing research interest, but the relationship between treatments and symptoms remains controversial (1,5,6).

Breast specialists and oncologists see a multitude of patients with sexual complaints, all of which require specific attention. Patient quality of life and sexuality issues should be addressed in parallel with cancer treatment (7).

The Female Sexual Function Index (FSFI) is a brief scale designed for assessment of sexual functioning in women. Extensive psychometric evaluations of



the FSFI have been conducted, including reliability and convergent and discriminant validity testing (6,8,9).

Primary chemotherapy, also known as neoadjuvant chemotherapy, is administered as first-line therapy before surgery. Its primary purpose is to reduce tumor size or extent in order to provide improved local conditions for surgery, often enabling conservative rather than radical procedures and, sometimes, even rendering inoperable tumors operable (10).

Initially restricted to patients with locally advanced or inoperable disease, primary chemotherapy has brought major advantages to the treatment of breast cancer. As it is administered before surgery or radiation, this model of treatment provides an opportunity for observation of in vivo response to chemotherapy.

## **Materials and Methods**

This cross-sectional, nested cohort study was conducted at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) between July 2008 and March 2010, after approval by the local Research Ethics Committee. The primary objective was to assess sexual function in postmenopausal women after diagnosis of breast cancer and upon completion of one cycle of anthracycline-based primary chemotherapy (AC regimen, 60/600 mg/m<sup>2</sup> IV every 21 days)

The study sample consisted of postmenopausal women who sought care at the outpatient Gynecology and Breast Care clinics of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a public university hospital that cares for patients within the Brazilian Unified Health System framework. The case group comprised 24 postmenopausal women, diagnosed with breast cancer, in whom primary chemotherapy was indicated. Patients were consecutively recruited from the Breast Unit service. The

control group comprised 24 women with no known malignancy, recruited after presenting for routine gynecological care at the Obstetrics and Gynecology clinic. Patients were informed as to the purpose and objective of the investigation and provided written informed consent for participation and publication of the data obtained during the course of the study.

Inclusion was contingent upon the following criteria: postmenopausal status, absence of breast cancer, and absence of hormone replacement therapy (control group) or diagnosis of breast cancer with indication for primary chemotherapy (case group); intellectual capacity sufficient to ensure understanding of the FSFI instrument; current sexual activity; and ECOG performance status 0–2 [adapted from Zubrod et al. (11)].

The exclusion criteria were: presence of any other malignancies; prior diagnosis of psychiatric disorders; history of diabetes mellitus, vaginal surgery, hysterectomy, or oophorectomy; and sexual inactivity.

The Female Sexual Function Index (FSFI) questionnaire was administered to all patients. This instrument, which has previously been translated into and validated for Brazilian Portuguese, consists of 19 items that enable assessment of six sexual functioning domains: desire, arousal, lubrication, orgasm, satisfaction, and discomfort/pain (8,9).

A questionnaire on family, social, and educational history was also administered, in order to collect data on patient age, educational achievement (of the patient and her spouse or partner), number of marital partners, use of hormone replacement therapy, and family history of breast cancer.

In the case group, the questionnaire was administered 30 days after the appointment in which patients received the diagnosis of breast cancer and staging

tests were performed during this period.

After initiation of primary chemotherapy, patients were again administered the FSFI questionnaire within a 30-day period, prior to administration of the second cycle.

Data were analyzed in the SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 17.0 software environment (SPSS Inc., Chicago, IL).

Continuous variables were expressed as mean  $\pm$  standard deviation (in case of symmetric distribution) or median and interquartile range (for asymmetric distributions). Categorical variables were expressed as absolute and relative frequencies.

Student's *t* test or the Mann-Whitney U were used for between-group comparisons of continuous variables. The Kruskal-Wallis test was used for comparison of educational achievement, tumor size, hormone receptor status, and histologic grade.

Categorical variables were compared by means of Pearson's chi-square test.

The Wilcoxon test was used for comparison of post-diagnosis and post-chemotherapy observations in the case group.

The significance level was set at 5% ( $p \leq 0.05$ ).

## **Results**

Mean age was  $52.58 \pm 7.19$  years in the control group and  $57.29 \pm 11.82$  years in the breast cancer group. Mean spouse or partner age was  $52.54 \pm 11.88$  years and  $55.96 \pm 13.62$  years respectively. Eighty-three percent of breast cancer patients had no family history of the disease. Sixteen patients (66.7%) were diagnosed with stage III and eight (33%) with stage II disease. Educational attainment did not differ significantly between either patient or partner group (Table

1).

Mean FSFI scores were 23.0 in the control group and 13.5 in the post-diagnosis group. This significant difference (43% reduction,  $p < 0.001$ ) was present across all test domains, and was most substantial in the desire, lubrication, and orgasm domains (Table 2).

After one cycle of chemotherapy, FSFI scores declined to 7.2 from 13.5 – a 46.7% reduction ( $p = 0.003$ ). Pre and post-chemotherapy comparisons showed significant score declines across all domains, with particularly marked reductions in discomfort/pain and satisfaction-related items (Table 3).

Table 4 shows FSFI score results stratified by demographic characteristics. Patients over the age of 55 scored worse than younger patients, particularly in the arousal, lubrication, and pain domains ( $p = 0.018$ ,  $p = 0.030$ , and  $p = 0.047$  respectively) (Table 5).

Women with lower educational attainment had worse FSFI scores on diagnosis. Significant differences were also found in the arousal, lubrication, satisfaction, and orgasm domains ( $p = 0.048$ ,  $p = 0.012$ ,  $p = 0.035$ , and  $p = 0.018$  respectively), and were particularly marked upon comparison to the scores of women with a secondary-level education (Table 6).

No significant differences were found in partner education. Women whose spouses or partners were older than 55 years, however, had significantly lower FSFI scores (Table 4).

Stratification of FSFI scores by tumor stage showed significantly lower scores in patients with more advanced disease (stages IIIA–B). The most significant differences were found in the desire and arousal domains ( $p = 0.004$  and  $p = 0.038$  respectively) (Table 7).

There were no statistically significant associations between FSFI scores considering prior diagnosis, histologic grade, tumor size, or hormone receptor status (Table 8).

All study participants were sexually active at baseline. After diagnosis, 25% (n=6) had ceased sexual intercourse. This reduction was statistically significant ( $p<0.001$ ). After chemotherapy, a further five patients had ceased all sexual activity (n=11, -45.8%); however, this difference was only borderline significant on comparison with the post-diagnosis group ( $p=0,063$ ).

Cessation of sexual activity was statistically associated with disease stage and tumor size in the post-chemotherapy group; patients with stage III A–B disease and/or T4 tumors were more affected than other patients in terms of new-onset sexual inactivity (Table 9).

## **Discussion**

This study assessed sexual function in postmenopausal women with breast cancer treated at a large, public university hospital in a developing country.

Any discussion of female breast cancer must take into account not only the factors associated with cancer in general, but also the aspects related to the social function of the female body. In the field of symbolism, the breast plays fundamental roles in female identity, including sexuality and sensuality, as an object of pleasure and desire. A mutilated self-image disrupts the patient's roles as spouse and mother and may give rise to feelings of helplessness, disgust and anguish (12-15).

Facing this crisis, which strikes at the physical, psychological, and social well-being of patients, requires adaptation to a new self-image. This, in turn, requires a supreme effort for which many women are unprepared. The challenges that arise

upon diagnosis deeply unsettle the inner balance of patients and affect their relationships, making them more prone to conflicts at the personal and family level (13,16-18).

Breast cancer can affect three domains of female sexuality: sexual identity, sexual function, and sexual relations (13).

Although sexuality is often associated with sexual intercourse alone, it is far more than that: it is the combined experience of all changes that take place and affect the manner in which one views oneself and one's body. Regardless of age, sexual function is dependent on one's physical identity and psychic well-being, as well as on habitual sexual activity (3,17,19).

A diagnosis of cancer is a profoundly stressful event for patients and their families; all must adapt to the shock and uncertainty such a diagnosis brings. Patients, partners, and other family members may be affected by clinical-level depression and varying levels of anxiety, fear and other stress reactions (15).

Anticipation of changes in body image may be brought about by common-knowledge perceptions of the disease, including the possibility of breast loss or mutilation, hair loss, pain, and changes in reproductive capacity, as well as changes in perception of one's health status, with fear of death and disease recurrence—compounded by fears as to the integrity of the intimate relationship and the possibility of partner rejection. All of these factors can have a negative impact on the sexual functioning of patients; even in the general population, depression and anxiety are associated with increased female sexual dysfunction (15).

Psychosocial support and assessment of quality of life must be integrated into the treatment and follow-up of women who receive a diagnosis of breast cancer. Chemotherapy has already been included as a quality of life variable in several

studies, with some authors concluding it has no long-term impact on quality of life and others believing it is an important determinant of lower quality of life in survivors (12,14,20,21).

Time appears to be a determining factor of the influence of chemotherapy on quality of life after breast cancer treatment, its impact waning as years go by (1,6,22).

The adverse effects of breast cancer treatment, such as fatigue and nausea, must not be neglected. Patients who receive chemotherapy as part of their treatment regimens are apparently more likely to report severe, persistent fatigue than healthy women, affecting their sexual performance. (19,23,24).

In the present study, FSFI scores were significantly reduced in women with breast cancer. In the immediate aftermath of diagnosis, patients already exhibited significant reductions in total score and across all FSFI domains as compared to controls. We believe merely receiving a diagnosis of breast malignancy produces a significant sense of loss to determine reduced sexual function, even before patients have received any form of treatment. Survival-related concerns are highly influential at the pre-treatment stage and contribute to this decline in sexual functioning (22).

Administration of one cycle of primary chemotherapy was followed by another significant reduction in all domains of the FSFI score. The acute effects of chemotherapy—such as hair loss, weight gain, pallor, nausea, and vomiting—can make patients feel less attractive, and adverse effects such as vaginal dryness and itching contribute to reduced sexual function (25).

Patients over the age of 55 experienced more significant reductions in FSFI, as did women whose spouses or partners were older than 55. We believe that a greater distance from the borderline age of menopause is, by itself, capable of destabilizing the couple's sexual relationship, thus making it more prone to the impact

of cancer; however, further data are required to support this assertion. A diagnosis of cancer can also rekindle past conflicts between the couple, further contributing to a reduction in sexual function (26).

Although we found no significant association between reduction in FSFI scores and the prior diagnosis variable, patients with advanced-stage disease experienced more significant losses in sexual function, particularly in the desire and arousal domains, which are more susceptible to the disturbances in self-image produced by locally advanced tumors.

The data presented herein attempt to isolate initiation of chemotherapy and diagnosis as milestones in sexual function. Future studies may seek a therapeutic approach capable of minimizing the negative effects of these events on sexual quality of life and on patients' intimate partners.

There is still much to be observed and researched in terms of the partner as caregiver and of the partner's ability to perceive losses in the woman (27).

Furthermore, health care providers are not properly trained to understand patient's complaints or to obtain an adequate sexual history (28). This is the key factor behind current difficulties in assessing sexual quality of life in cancer patients.

By selecting postmenopausal patients, we sought to exclude a number of variables that interfere with sexual functioning in premenopausal patients, such as hormonal changes and imminent loss of fertility due to cancer treatment.

We believe the FSFI is an adequate method for quantification of loss of sexual function in postmenopausal women, although the scale is unable to provide a satisfactory measure of the quality of the sexual relationship between subjects and their partners.



**Table 1:** Sample characteristics

Item	Controls n (%)	Post-diagnosis n (%)	P
Age* (years)	52.58 ± 7.19	57.29 ± 11.82	0.102 <sup>†</sup>
≤ 55	17 (70.8)	13 (54.2)	
> 55	7 (29.2)	11 (45.8)	
Educational attainment			0.839 <sup>‡</sup>
Primary education	18 (75)	17 (73.9)	
Secondary education	4 (16.7)	3 (13.0)	
Higher education	2 (8.3)	3 (13.0)	
Partner age* (years)	52.54 ± 11.88	55.96 ± 13.62	0.359 <sup>†</sup>
≤ 55	14 (58.3)	13 (54.2)	
> 55	10 (41.7)	10 (41.7)	
Partner education			1.000 <sup>‡</sup>
Primary education	15 (65.2)	15 (65.2)	
Secondary education	6 (26.1)	6 (26.1)	
Higher education	2 (8.7)	2 (8.7)	
No. partners			0.371 <sup>‡</sup>
One partner	17 (70.8)	13 (54.2)	
More than one partner	7 (29.2)	11 (45.8)	
Family history			
Negative	-	20 (83.3)	
Positive	-	4 (16.7)	
HRT			
No prior therapy	-	20 (83.3)	
Prior therapy	-	4 (16.7)	
Clinical stage			
IIA–B	-	8 (33.3)	
IIIA–B	-	16 (66.7)	
Tumor size			
T2	-	8 (33.3)	
T3	-	6 (25.0)	
T4	-	10 (41.7)	
Receptor / HER2/neu status			
ER+/PR+/HER2+	-	1 (1.4)	
ER+/PR-/HER2+	-	0 (0)	
ER+/PR+/HER2-	-	9 (12.5)	
ER+/PR-/HER2-	-	4 (5.6)	
ER-/PR+/HER2+	-	0 (0)	
ER-/PR-/HER2+	-	2 (2.8)	
ER-/PR+/HER2-	-	0 (0)	
ER-/PR-/HER2-	-	8 (11.1)	
Histologic grade			
Grade I	-	1 (4.2)	
Grade II	-	17 (70.8)	
Grade III	-	6 (25.0)	

T2 = 2–5 cm; T3 = >5 cm; T4 = inflammatory tumor or invasion of chest wall or skin.

ER, estrogen receptor; HER2/neu, human epidermal growth factor receptor 2; HRT, hormone replacement therapy; PR, progesterone receptor.

\*Mean±SD. // †t-Student Test. // ‡Pearson's Chi-Square

**Table 2.** Comparison of FSFI scores in post-diagnosis patients and controls

Domain	Controls	Post-diagnosis	Reduction	p*
	Median (IQR)	Median (IQR)		
FSFI (overall)	23.0 (15.0 – 29.3)	13.5 (5.4 – 17.5)	41.3 %	<0.001
Desire	3.0 (2.4 – 3.6)	1.2 (1.2 – 4.0)	60.0 %	0.001
Arousal	3.5 (2.7 – 4.2)	1.8 (0.3 – 2.4)	48.6 %	<0.001
Lubrication	4.1 (2.5 – 5.4)	1.8 (0.3 – 3.2)	56.1 %	0.003
Orgasm	3.8 (1.3 – 5.1)	1.6 (0.3 – 2.4)	57.9 %	0.003
Satisfaction	4.2 (2.1 – 5.1)	2.2 (1.3 – 3.2)	47.6 %	0.001
Discomfort/Pain	11 (9.0 – 15.0)	8 (0.8 – 10)	27.3 %	0.006

\*Mann-Whitney U. IQR, interquartile range.

**Table 3.** Comparison of post-diagnosis and post-chemotherapy FSFI scores in breast cancer patients

Domain	Post-diagnosis	Post-chemotherapy		
	Median (IQR)	Median (IQR)	Reduction	p*
FSFI (overall)	13.5 (5.4 – 17.5)	7.2 (2.0 – 9.7)	46.7%	0.003
Desire	1.2 (1.2 – 4.0)	1.2 (1.2 – 1.2)	0.0%	0.001
Arousal	1.8 (0.3 – 2.4)	1.2 (0.0 – 1.2)	33.3%	<0.001
Lubrication	1.8 (0.3 – 3.2)	1.2 (0.0 – 1.2)	33.3%	0.001
Orgasm	1.6 (0.3 – 2.4)	1.2 (0.0 – 1.2)	25.0%	0.003
Satisfaction	2.2 (1.3 – 3.2)	1.2 (0.8 – 2.3)	45.5%	<0.001
Discomfort/Pain	8 (0.8 – 10)	1.2 (0.0 – 1.9)	85.0%	<0.001

\*Wilcoxon test. IQR, interquartile range.

**Table 4.** Comparison of FSFI scores according to demographic characteristics

Item	Controls Median (IQR)	Post-diagnosis Median (IQR)	Post-chemotherapy Median (IQR)
<b>Age (years)</b>			
≤ 55	23.7 (15.9 – 29.1)**	15.0 (11.7 – 19.8)	8 (2 – 11.8)**
> 55	20.2 (9.5 – 29.6)*	8.0 (4.2 – 12.9)	2 (2 – 8)**
p <sup>†</sup>	0.383	<b>0.026</b>	0.063
<b>Educational attainment</b>			
Primary education	23.0 (15.4 – 28.4)***	8.8 (3.1 – 14.6)	7.2 (2.0 – 9.7)***
Secondary education	26.3 (6.8 – 32.8)	21.3 (20.7 – 25.0)	2 (2 – 15.9)
Higher education	21.6 (14.7 – 28.4)	15.0 (7.2 – 17.6)	7.2 (2 – 12.4)
p <sup>‡</sup>	0.805	<b>0.016</b>	0.889
<b>Partner education</b>			
Primary education	21.0 (14.3 – 28.0)**	12.8 (2.0 – 17.1)	2 (2 – 8)**
Secondary education	28.3 (17.2 – 32.1)	16.3 (13.2 – 21.3)	8.9 (5.9 – 13.3)*
Higher education	21.6 (14.7 – 28.4)	10.7 (7.2 – 14.1)	5.8 (2.0 – 9.6)
p <sup>‡</sup>	0.389	0.129	0.225
<b>Partner age (years)</b>			
≤ 55	27.0 (20.3 – 30.1)**	15 (11.7 – 19.8)	8 (2 – 11.8)**
> 55	18.7 (8.5 – 23.4)**	6 (2 – 12.8)	2 (2 – 8)*
p <sup>†</sup>	0.064	<b>0.001</b>	0.088
<b>No. of partners</b>			
One partner	23.7 (15.7 – 30.0)**	12.8 (5.7 – 17.4)	7.2 (2 – 8.8)**
More than one partner	21.0 (14.7 – 27.0)	14.6 (4.8 – 17.6)	7.2 (2 – 11.2)**
p <sup>†</sup>	0.349	0.608	0.820

\*p≤0.05, \*\*p≤0.01, \*\*\*p≤0.001; vs. post-diagnosis group.

<sup>†</sup>Mann-Whitney U.

<sup>‡</sup>Kruskal-Wallis test.

**Table 5.** Comparison of FSFI domain scores according to patient age

Domain	$\leq 55$ years	$> 55$ years	p*
	Median (IQR)	Median (IQR)	
Desire	1.8 (1.2 – 2.7)	1.2 (1.2 – 1.8)	0.134
Arousal	2.4 (1.4 – 3.0)	1.2 (0.0 – 1.8)	0.018
Lubrication	3.0 (1.5 – 3.8)	1.2 (0.0 – 1.8)	0.030
Orgasm	2.0 (1.2 – 3.0)	1.2 (0.0 – 2.0)	0.150
Satisfaction	2.4 (1.6 – 3.2)	2.0 (1.2 – 2.8)	0.331
Discomfort/Pain	4.0 (2.6 – 4.8)	1.2 (0.0 – 3.6)	0.047

\*Mann-Whitney U.

**Table 6.** Comparison of FSFI domain scores according to patient educational attainment

	Primary	Secondary	Higher	
Domain	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	p*
Desire	1.2 (1.2 – 2.4)	1.8 (1.2 – 3.6)	2.4 (1.2 – 3.0)	0.454
Arousal	1.5 (0.0 – 2.3) <sup>a</sup>	3.3 (2.1 – 4.2) <sup>b</sup>	2.4 (1.2 – 3.0) <sup>a,b</sup>	0.048
Lubrication	1.2 (0.0 – 3.0) <sup>a</sup>	4.2 (4.2 – 4.8) <sup>b</sup>	3.0 (1.2 – 3.6) <sup>a,b</sup>	0.012
Orgasm	1.2 (0.0 – 2.0) <sup>a</sup>	4.0 (3.6 – 4.0) <sup>b</sup>	1.6 (1.2 – 2.0) <sup>a,b</sup>	0.018
Satisfaction	2.0 (1.0 – 2.6) <sup>a</sup>	4.4 (3.2 – 4.4) <sup>b</sup>	1.6 (1.2 – 3.2) <sup>a,b</sup>	0.035
Discomfort/Pain	2.4 (0.0 – 4.0)	4.8 (4.0 – 5.2)	2.8 (1.2 – 4.0)	0.134

\*Kruskal-Wallis test.

<sup>a,b</sup>Same letters indicate no difference on Mann-Whitney U with an alpha of 0.05.

**Table 7.** Comparison of FSFI domain scores according to tumor stage

Domain	IIA/B	IIIA/B	p*
	Median (IQR)	Median (IQR)	
Desire	2.4 (2.0 – 3.0)	1.2 (1.2 – 1.7)	0.004
Arousal	2.4 (1.6 – 3.0)	1.4 (0.0 – 2.1)	0.038
Lubrication	3.0 (2.1 – 3.5)	1.2 (0.0 – 3.1)	0.061
Orgasm	1.8 (1.3 – 2.3)	1.2 (0.0 – 2.7)	0.350
Satisfaction	2.2 (1.6 – 3.2)	2.2 (0.9 – 3.1)	0.490
Discomfort/Pain	4.0 (3.0 – 4.6)	1.8 (0.0 – 3.9)	0.081

\*Mann-Whitney U.



**Table 8.** Comparison of FSFI scores according to disease characteristics

Item	Post-diagnosis Median (IQR)	Post-chemotherapy Median (IQR)	Reduction (%)	p*
Clinical stage				
II A–B (n=8)	14.8 (14.5 – 19.0)	9.8 (7.2 – 12.1)	33.8	0.012
III A–B (n=16)	8.5 (2.6 – 16.4)	2 (2 – 8)	76.5	0.002
p <sup>†</sup>	0.052	<b>0.016</b>		
Tumor size				
T2 (n=8)	14.8 (14.5 – 19.0)	9.8 (7.2 – 12.1)	33.8	0.012
T3 (n=6)	10.5 (6.6 – 18.2)	4.6 (2.0 – 9.1)	56.2	0.028
T4 (n=10)	8.5 (2 – 15.6)	2 (2 – 8)	76.5	0.028
p <sup>†</sup>	0.301	0.132		
Receptor / HER2/neu status				
ER+/PR+/HER2+ (n=1)	8.8 (8.8 – 8.8)	8 (8 – 8)	9.1	-
ER+/PR-/HER2+ (n=0)	-	-	-	-
ER+/PR+/HER2- (n=9)	12.8 (5.0 – 14.8)	7.2 (2 – 9.6)	43.8	0.018
ER+/PR-/HER2- (n=4)	18.5 (8 – 20.8)	6.0 (2 – 11.8)	67.6	0.068
ER-/PR+/HER2+ (n=0)	-	-	-	-
ER-/PR-/HER2+ (n=2)	11.4 (2 – 20.7)	2 (2 – 2)	82.5	0.317
ER-/PR+/HER2- (n=0)	-	-	-	-
ER-/PR-/HER2- (n=8)	13.5 (5.0 – 18.7)	5 (2 – 9.7)	63.0	0.018
p <sup>‡</sup>	0.688	0.677		
Histologic grade				
Grade I (n=1)	15 (15 – 15)	7.2 (7.2 – 7.2)	52.0	-
Grade II (n=17)	14.5 (7.6 – 18.5)	7.2 (2 – 10.6)	50.3	0.001
Grade III (n=6)	6.5 (2 – 15.8)	2 (2 – 8.4)	69.2	0.068
p <sup>‡</sup>	0.362	0.489		
Prior diagnosis				
No (n=19)	14.5 (4.2 – 17.6)	7.2 (2 – 9.9)	50.3	0.001
Yes (n=5)	8.8 (7.7 – 17.1)	2 (2 – 8)	77.3	0.043
p <sup>†</sup>	0.406	0.891		

T2 = 2–5 cm; T3 = >5 cm; T4 = inflammatory tumor or invasion of chest wall or skin.

ER, estrogen receptor; PR, progesterone receptor.

\*Wilcoxon test.

<sup>†</sup>Mann-Whitney U.

<sup>‡</sup>Kruskal-Wallis test.

**Table 9.** Association between tumor stage and size and sexual activity after diagnosis and after chemotherapy

Variable	Sexual activity, post-diagnosis			Sexual activity, post-chemotherapy		
	Ceased	Not ceased	p*	Ceased	Not ceased	p*
	(n=6)	(n=18)		(n=11)	(n=13)	
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Tumor stage						
II A – B (n=8)	0 (0.0)	8 (44.4)	0.066	0 (0.0)	8 (61.5)	0.002
III A – B (n=16)	6 (100)	10 (56.6)		11 (100)	5 (38.5)	
Tumor size						
T2 (n=8)	1 (16.7)	7 (38.9)	0.352	1 (9.1)	7 (53.8) <sup>†</sup>	0.050
T3 (n=6)	1 (16.7)	5 (27.8)		3 (27.3)	3 (23.1)	
T4 (n=10)	4 (66.7)	6 (33.3)		7 (70.0) <sup>†</sup>	3 (23.1)	

\*Pearson's chi-square test or Fisher's exact test.

<sup>†</sup>Significant adjusted residuals with alpha = 0.05.

## References

1. Conde DM, Pinto-Neto AM, Cabello C *et al.* Quality of life in Brazilian breast cancer survivors age 45-65 years: associated factors. *Breast J* 2005;11:425-32.
2. Menke CH, Pohlmann PR, Backes A, *et al.* A Tumor size as a surrogate end point for the detection of early breast cancer: a 30-year (1972-2002), single-center experience in southern Brazil. *Breast J* 2007;13:448-5.
3. INCA Instituto Nacional do Câncer [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. [cited 2010 Aug 17] Câncer da mama feminina. Variação percentual anual estimada – Brasil. Available from: [http://www.inca.gov.br/atlas/docs/eapc\\_MAMA.pdf](http://www.inca.gov.br/atlas/docs/eapc_MAMA.pdf).
4. Couzi RJ, Helzlsouer KJ, Fetting JH. Prevalence of menopausal symptoms among women with a history of breast cancer and attitudes toward estrogen replacement therapy. *J Clin Oncol* 1995;13:2737-44.
5. Rabin EG, Heldt E, Hirakata VN, Fleck MP. Quality of life predictors in breast cancer women. *Eur J Oncol Nurs* 2008;1:53-7.
6. Speer JJ, Hillenberg B, Sugrue DP, *et al.* Study of sexual functioning determinants in breast cancer survivors. *Breast J* 2005;6:440-7.
7. Hentschel H. Sexualidade Humana. In: Freitas FM, Menke CH, Rivoire WA, eds. *Rotinas em ginecologia*. Porto Alegre: Artmed, 2001: 231-241
8. Hentschel H, Alberton DL, Sawdy RJ, *et al.* Sexual function in women from infertile couples and in women seeking surgical sterilization. *J Sex Marital Ther* 2008;2:107-14.
9. Rosen R, Brown C, Heiman J, *et al.* The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000;2:191-208.
10. Menke CH. *Rotinas em Mastologia*. Porto Alegre: ArtMed, 2006.

11. Zubrod CG, Schneiderman M, Frei E, *et al.* Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramidate. *J Chron Diseases* 1960;11:7-33.
12. Ganz PA, Desmond KA, Leedham B, *et al.* Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:39-49.
13. Ganz PA, Desmond KA, Belin TR, Meyerowitz BE, Rowland JH. Predictors of sexual health in women after a breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999;17:2371-80.
14. Grem JL, Carvalho M, Wittes RE, Allegra CJ. Chemotherapy: the properties and uses of single agents. In: Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, eds. *Manual of Oncologic Therapeutics*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 1995: 80-137
15. Henson HK. Breast cancer and sexuality. *Sex Disabil* 2002;20:261-75.
16. McInnes RA. Chronic illness and sexuality. *Med J Australia* 2003;5:263-6.
17. Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23:89.
18. Schnipper HH. Life after breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3581-4.
19. Ananth H, Jones L, King M, Tookman A. The impact of cancer on sexual function: a controlled study. *Palliat Med* 2003, 17(2):202-205.
20. Broeckel JA, Jacobsen PB, Balducci L, *et al.* Quality of life after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000;62:141-5.
21. Joly F, Espie M, Marty M, Heron JF, Henry-Amar M. Long-term quality of life in premenopausal women with node-negative localized breast cancer treated with or without adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer* 2000;83:577-82.

22. Polinski GE, Burbie ML. Intimacy and sexuality after cancer treatment. *J Psychosocial Oncol* 1992;10:19-33.
23. Lorraine A, Sheppard B, Sally Ely B. Breast cancer and sexuality. *Breast J* 2008;14:171-81
24. Schover LR. The impact of breast cancer on sexuality, body image and intimate relationships. *CA Cancer J Clin* 1991;41:112-20.
25. Bakewell RT, Volker DL. Sexual dysfunction related to treatment of young women with breast cancer. *Clin J Oncol Nurs* 2005;09:697-702.
- function: a controlled study. *Palliat Med* 2003;17:202-5.
26. Anilo L. Sexual life after breast cancer. *J Sex Marital Ther* 2000;26:241-8.
27. Cort E, Monroe B, Oliviere D. Couples in palliative care. *Sex Marital Ther* 2004;19:337-54.
28. Tsimtsiou Z, Hatzimouratidis K, Nakopoulou E, *et al*. Predictors of physicians' involvement in addressing sexual health issues. *J Sex Med*. 2006;3:583-8.

# **7 ARTIGO EM PORTUGUÊS**

## FUNÇÃO SEXUAL E QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES PÓS-MENOPAUSA PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA

José Antônio Crespo Cavalheiro<sup>1</sup>, Ana Cristina da Costa Bittelbrunn<sup>1</sup>, Jorge Villanova Biazús<sup>1</sup>, Nilton Leite Xavier<sup>1</sup>, Rodrigo Cericatto<sup>1</sup>, Fernando Shuh<sup>1</sup>, Jonas Pinto Vieira<sup>1</sup>, Fernanda Fischer<sup>1</sup>, Eduardo Pandolfi Passos<sup>2</sup>

Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas e Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>1</sup> Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brasil.

<sup>2</sup> Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brasil.

### **Endereço para correspondência:**

JOSÉ ANTÔNIO CRESPO CAVALHEIRO  
Rua Ramiro Barcelos 2350/6º andar/sala 600C, Porto Alegre - RS.  
Telefone: 55 51 33333572  
e-mail: jacc@orion.ufrgs.br

## RESUMO

### Resumo

**Objetivo:** Avaliar o Índice de Função Sexual Feminina (FSFI) em pacientes pós-menopausa portadoras de câncer de mama tratadas com quimioterapia primária.

**Desenho:** estudo de coorte aninhado em um estudo transversal

**Local:** hospital universitário público brasileiro

**Participantes:** 24 pacientes pós-menopausa portadoras de câncer de mama foram submetidas ao questionário FSFI um mês após receberem o diagnóstico (pós-diagnóstico) e um mês após receberem o primeiro ciclo de quimioterapia primária (pós-quimioterapia), comparadas com 24 mulheres pós-menopausa em consulta ginecológica de rotina (grupo controle). As pacientes eram sexualmente ativas no momento da inclusão no estudo.

**Resultados:** A idade média das pacientes com câncer de mama foi  $57,29 \pm 11,82$  anos e, no grupo controle,  $52,58 \pm 7,19$  anos. Observou-se importante redução do Escore FSFI no grupo pós-diagnóstico comparado com o grupo controle, na ordem de 41,3% ( $p < 0,001$ ), ocorrendo em todos os domínios abordados pelo teste. Após a aplicação de um ciclo de quimioterapia primária houve importante redução do escore FSFI na ordem de 46,7% ( $p < 0,003$ ) comparando-se como grupo pós-diagnóstico, sendo este efeito observado em todos os domínios do FSFI. Após receberem o diagnóstico de câncer de mama 6 (25%) pacientes deixaram de ter relações sexuais, apresentando diferença significativa em relação ao início do estudo ( $p < 0,001$ ). Após um ciclo de quimioterapia, mais 5 pacientes deixaram de ter relações sexuais, totalizando 11 (45,8%) pacientes, sendo a diminuição estatisticamente limítrofe ( $p = 0,063$ ).

**Conclusões:** o presente estudo mostra a evidente diminuição da função sexual feminina avaliada pelo FSFI em dois momentos distintos, o diagnóstico do câncer de mama e a aplicação de quimioterapia sistêmica.

**Unitermos:** função sexual, câncer de mama, quimioterapia, sexualidade



## FUNÇÃO SEXUAL E QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES PÓS-MENOPAUSA PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA

### **ABSTRACT**

O Câncer de mama é a segunda causa mais comum de malignidade no mundo, sendo mais freqüente em mulheres após os 50 anos (1).

É uma doença com alta prevalência e incidência na região sul do Brasil. O número de casos novos de câncer de mama esperados para o Brasil em 2010 é de 49.240, com um risco estimado de 49,5 casos a cada 100 mil mulheres. Este tipo de câncer é o segundo mais freqüente nas mulheres da região Sul (64,3/100.000), superado somente pelo câncer de pele não-melanoma (87,4/100.000). No Rio Grande do Sul, o câncer de mama é o mais freqüente entre as mulheres (81,6/100.000). Felizmente, cada vez mais observamos uma desproporção entre o número de casos novos e a redução dos óbitos, aumentando de forma significativa a população de sobreviventes. Isto se deve, em muito, à detecção precoce e ao arsenal terapêutico disponível (2, 3).

Pacientes pós-menopausa experimentam redução nos níveis de estrogênio e os sintomas climatéricos de fogachos, secura vaginal e dispareunia contribuem para uma menor atividade sexual, inclusive em pacientes tratadas para câncer de mama (4).

A identificação de distúrbios da função sexual e qualidade de vida vêm despertando interesse crescente nas mulheres tratadas de câncer de mama, mas a identificação entre tratamentos e sintomas permanece controversa (1,5,6).

Os mastologistas e oncologistas atendem inúmeras pacientes com queixas

sexuais, as quais devem receber atenção específica. A qualidade de vida da paciente e sua sexualidade devem ser abordadas paralelamente ao tratamento para o câncer (7).

O *Female Sexual Function Index* (FSFI) é uma escala breve para avaliar a função sexual em mulheres. A escala teve avaliação psicométrica, incluindo estudos de confiabilidade, validade de convergência e de discriminação (6, 8,9).

A quimioterapia primária, também chamada de neo-adjuvante, é realizada antes da cirurgia, como primeira abordagem terapêutica, e tem por finalidade diminuir o volume tumoral. Esta situação leva a uma melhor condição cirúrgica local, permitindo, em alguns casos, cirurgias mais conservadoras e, até mesmo, a conversão de casos inoperáveis em operáveis (10).

Inicialmente aplicada aos pacientes com tumores localmente avançados ou inoperáveis, a quimioterapia primária trouxe uma grande vantagem ao tratamento do câncer de mama. Por ser aplicada antes da cirurgia ou radioterapia, este modelo terapêutico permite que se observe a resposta *in vivo* do tratamento quimioterápico.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Este estudo foi realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre Julho de 2008 e março de 2010.

Trata-se de um estudo transversal com uma coorte inserida com o objetivo de avaliar a função sexual de mulheres na pós-menopausa sem e com câncer de mama e após a aplicação de um ciclo de quimioterapia primária baseada em antracíclicos.

Participaram mulheres na pós-menopausa que consultaram nos ambulatórios

de ginecologia e Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), uma instituição dedicada ao atendimento de pacientes do Sistema Único de Saúde. O grupo de casos foi constituído de 24 mulheres na pós-menopausa com diagnóstico de câncer de mama com indicação de quimioterapia primária, consecutivas, em consulta no Serviço de Mastologia. O grupo controle foi formado por 24 mulheres sem diagnóstico de neoplasias malignas oriundas de consultas de rotina ginecológica no Ambulatório de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. As pacientes foram informadas das finalidades do estudo, assinaram termo de consentimento livre e esclarecido e autorizaram a utilização do material para a produção de trabalho científico.

Critérios de inclusão: mulheres na pós-menopausa, sem câncer de mama e com diagnóstico de câncer de mama com indicação de quimioterapia primária, com condições intelectuais de entender os quesitos do FSFI, ter vida sexual ativa e incluídas em escala de performance clínico ECOG de 0 a 2 (11)

Critérios de Exclusão: pacientes portadoras de distúrbios psiquiátricos graves, diabetes, submetidas a cirurgias vaginais, histerectomizadas ou ooforectomizadas, bem como aquelas sem vida sexual ativa.

Foi aplicado o instrumento “FEMALE SEXUAL FUNCTION INDEX” - FSFI e levantados os dados relacionados ao perfil familiar, social e profissional das pacientes. Este instrumento foi traduzido e validado para sua utilização em português e permite que sejam avaliados, em 19 questões, seis domínios: desejo, excitação, lubrificação, orgasmo, satisfação e desconforto/dor (8, 9).

O questionário foi aplicado em entrevista conduzida pelo pesquisador,

realizadas no HCPA.

Nas pacientes portadoras de câncer de mama com indicação de quimioterapia primária, o questionário foi aplicado após 30 dias da consulta em que foi dado o diagnóstico de câncer, sendo esse o período de realização dos exames de estadiamento.

Iniciada a quimioterapia primária, este grupo respondeu novamente o questionário após um período de 30 dias, antes da realização do segundo ciclo de quimioterapia.

A análise dos dados foi realizada utilizando o *software* SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 17.0 (SPSS Inc. Chicago, IL).

As variáveis contínuas foram descritas através de média e desvio padrão (distribuição simétrica) ou mediana e amplitude interquartilica (distribuição assimétrica).

As variáveis categóricas foram descritas através de freqüências absolutas e relativas.

Para comparar as variáveis contínuas entre os grupos foram utilizados teste *t-student* ou teste de Mann-Whitney. Quando comparados os níveis de escolaridade, tamanho do tumor, receptores hormonais e grau histológico, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis.

A comparação de variáveis categóricas foi através do teste de qui-quadrado de Pearson.

O teste de Wilcoxon foi aplicado para avaliar resultados no grupo dos casos entre os momentos pós-diagnóstico e pós-quimioterapia.

O nível de significância estatística considerado foi de 5% ( $p \leq 0,05$ ).

## RESULTADOS

As pacientes do grupo controle apresentaram média de idade de 52,6 anos e nas pacientes do grupo com câncer de mama esta média foi de 57,3 anos. A média de idade dos parceiros de 52,5 e 56 anos respectivamente. Oitenta e três por cento das pacientes com câncer de mama não tinham história familiar da doença. Dezesesseis pacientes (66,7%) foram diagnosticadas com tumores estadio III e 8 (33%) com tumores estadio II. O grau de escolaridade não apresentou diferença significativa entre os grupos de pacientes ou entre os parceiros (Tabela 1).

A média de escore de FSFI foi 23,0 no grupo controle e 13,5 nas pacientes com câncer de mama após o diagnóstico, mostrando uma significativa redução (43%  $p < 0,001$ ), que esteve demonstrada em todos os domínios do teste, sendo mais significativa nos domínios desejo, lubrificação e orgasmo (tabela 2).

Quando da comparação dos efeitos induzidos por um ciclo de quimioterapia, o índice FSFI caiu de 13,5 para 7,2 com redução de 46,7% ( $p = 0,003$ ). Neste comparativo observamos a redução em todos domínios de forma significativa, sendo mais representativos os domínios desconforto/dor e satisfação (tabela 3).

Na tabela 4 temos os resultados sobre o índice de FSFI considerando as diferenças demográficas. Podemos observar que as pacientes com idade superior a

55 anos tiveram escore pior que as mais jovens, especialmente nos domínios excitação ( $p=0,018$ ), lubrificação ( $p=0,030$ ) e desconforto/dor ( $p=0,047$ ) (Tabela 5)

As mulheres com escolaridade mais baixa tiveram piores escores de FSFI quando do diagnóstico. Esta diferença significativa foi também encontrada nos domínios de excitação ( $p=0,048$ ), lubrificação ( $p=0,012$ ), satisfação ( $p=0,035$ ) e orgasmo ( $0,018$ ), principalmente em relação às mulheres com escolaridade de nível médio (Tabela 6).

A escolaridade do parceiro não teve significância estatística, porém, pode-se observar que as mulheres com parceiros com idade acima de 55 anos apresentaram significativa redução do escore FSFI (Tabela 4)

Quando considerado o escore FSFI em relação ao estadiamento das pacientes pudemos observar uma significativa redução desses escores nas pacientes com tumores mais avançados (IIIA – B). Os domínios mais afetados neste comparativo foram desejo ( $p=0,004$ ) e excitação ( $p=0,038$ ) (Tabela 7).

Não houve associação estatisticamente significativa para as variáveis: diagnóstico prévio, grau histológico e tamanho tumoral. O mesmo foi observado em relação ao perfil imuno-histoquímico (Tabela 8).

Todas as mulheres eram sexualmente ativas para serem incluídas no estudo. Por ocasião da aplicação do questionário no momento pós-diagnóstico, 25% ( $n=6$ ) pararam de ter relações sexuais, apresentando diferença estatisticamente significativa em relação ao início do estudo ( $p<0,001$ ). Após a quimioterapia, mais cinco pacientes deixaram de ter atividade sexual ( $n=11$ ; 45,8%), porém a diferença em relação ao momento pós-diagnóstico foi estatisticamente limítrofe ( $p=0,063$ ).

A parada da atividade sexual associou-se estatisticamente com o estadiamento e o tamanho tumoral na pós-quimioterapia. Pacientes com estadiamento III A-B e/ou tamanho do tumor T4 pararam mais de ter relações sexuais que as demais pacientes (Tabela 9).

## DISCUSSÃO

Neste estudo transversal com coorte inserida avaliamos a função sexual de pacientes com câncer de mama pós-menopausa do serviço público de saúde de um país em desenvolvimento atendidos em um hospital universitário.

Quando tratamos do câncer de mama feminina, acrescentamos aos fatores relacionados ao câncer em geral os aspectos relacionados à função social do corpo da mulher. Nesse sentido, no universo simbólico, a mama é um elemento fundamental capaz de concentrar papéis da identidade feminina, como a sexualidade - incluída aí a sensualidade, sendo a mama objeto de prazer e desejo. Uma auto-imagem mutilada a fragiliza em suas funções de mulher e mãe e pode estimular sentimentos de desamparo, repulsa e angústia (12, 15).

O enfrentamento desta crise, para uma mulher, duramente atingida física, psicológica e socialmente, requer uma adaptação a esta nova auto-imagem, o que exige um esforço muito grande para o qual, nem sempre, estão preparadas. Nesse momento emergem dificuldades que abalam seu equilíbrio e afetam seus relacionamentos, tornando-a mais propensa a vivenciar conflitos pessoais e familiares (13, 16, 18).

O câncer de mama pode afetar três principais áreas da sexualidade feminina: a identidade sexual, a função sexual e a relação sexual (13).

Apesar de muitos associarem a sexualidade apenas às relações sexuais, ela é muito mais que isso, é a experiência de todas as modificações vividas e que afetam a maneira pela qual vemos a nós mesmos e nosso corpo. A função sexual de uma pessoa em qualquer idade depende de sua identidade física, do bem-estar psicológico e da atividade sexual habitual (3, 17, 19).

Um diagnóstico de câncer é um evento muito estressante para os pacientes e suas famílias; todos devem adaptar-se ao choque e incerteza que tal diagnóstico apresenta. Pacientes, parceiros e outros membros da família podem sofrer níveis clínicos de depressão e níveis variáveis de ansiedade e angústia e outras reações ao stress (15).

A modificação da imagem corporal pode ser antecipada pelo conhecimento, de domínio público, relacionado à doença e que inclui: possibilidade de perda ou mutilação da mama, perda de cabelo, dor, alterações da capacidade reprodutiva, bem como a mudança na percepção do estado de saúde com medo da morte e da recorrência do câncer. Acrescenta-se a isto o medo da integridade do relacionamento e a rejeição por parte do parceiro. Tudo isto pode, ter impacto negativo no desempenho sexual das pacientes, já que mesmo na população em geral, a depressão e a ansiedade são associados com o aumento da disfunção sexual feminina (15).

O suporte psico-social e a análise da qualidade de vida se impõem como medidas de tratamento e seguimento das pacientes após diagnóstico do câncer de mama. A quimioterapia já foi incluída como variável em diversos estudos, sendo que, para alguns autores, não representa impacto a longo prazo na qualidade de vida enquanto outros a consideram impactante para diminuir a qualidade de vida das sobreviventes (12, 14, 20, 21).



A temporalidade parece ser fator determinante na influência da quimioterapia sobre a qualidade de vida das pacientes em seguimento após câncer de mama, perdendo impacto com o passar dos anos (1, 6, 22).

É importante não negligenciar o impacto dos efeitos do tratamento do câncer de mama, tais como fadiga e náuseas. Pacientes com câncer de mama, que receberam quimioterapia como parte de seu protocolo de tratamento, parecem mais propensas a relatar uma fadiga mais grave e persistente do que as mulheres saudáveis (19, 23, 24).

Observamos neste trabalho uma significativa redução do escore FSFI nas pacientes portadoras de câncer de mama. No momento considerado pós-diagnóstico, as pacientes já apresentaram uma significativa redução do escore total e em todos os domínios avaliados quando comparados com o grupo controle. Acreditamos que o diagnóstico da patologia câncer de mama é suficiente para provocar uma perda psicológica significativa a ponto de se traduzir em uma diminuição da função sexual, mesmo sem a paciente ter sido submetida a qualquer forma de tratamento. Os aspectos relacionados à sobrevida são muito influentes nesta etapa pré-tratamento, contribuindo para a diminuição da função sexual (22).

Após a aplicação de um ciclo de quimioterapia primária baseada em antracíclico, houve nova redução igualmente significativa e presente em todos os domínios que compõem o FSFI. Efeitos agudos da quimioterapia podem afetar o senso de atratividade de uma mulher, como perda de cabelos, aumento de peso, palidez, náuseas e vômitos, além dos efeitos de secura e irritação vaginal, contribuem para a diminuição da função sexual (25).

As pacientes com idade acima de 55 anos tiveram perda mais significativa de

FSFI, assim como naquelas em que o parceiro tinha idade superior a 55 anos. Acreditamos que um distanciamento maior da idade limítrofe do climatério já pudesse tornar a vida sexual do casal mais instável, tornando-se suscetível ao impacto imposto pela doença. Entretanto, necessitamos mais dados para analisarmos esta situação. O diagnóstico do câncer também serve como um motivo para reviver crises antigas entre os casais, de forma a contribuir com a diminuição da função sexual (26).

Embora não tenhamos observado associação estatisticamente significativa com a variável diagnóstico prévio, as paciente portadoras de tumores com estadiamento mais avançado apresentaram perda mais significativa da função sexual, principalmente relacionada aos domínios desejo e excitação, que são mais suscetíveis aos distúrbios de auto-imagem impostos pelos tumores mais avançados localmente.

Os dados deste estudam tentam isolar a quimioterapia e o momento do diagnóstico como pontos de corte na função sexual das pacientes, para que, em futuros estudos, possamos identificar alguma abordagem terapêutica capaz de minimizar estes efeitos deletérios sobre a qualidade de vida sexual e o relacionamento das pacientes com seus companheiros.

Muito ainda temos para observar o parceiro como cuidador e sua capacidade de perceber as perdas em sua parceira (27).

Ao selecionarmos pacientes no período pós-menopausa procuramos afastar um grande número de variáveis que interferem na sexualidade em pacientes na pré-menopausa, como alterações hormonais e iminência da perda da fertilidade.

Acreditamos que o FSFI seja um método adequado para dimensionar as perdas da função sexual, mas este não consegue medir a qualidade da relação sexual para a mulher e seu parceiro.

**Tabela 1: Características da população do estudo:**

Item	Controles n (%)	CA mama Pós-diagnóstico n (%)	P
<b>Idade* (anos)</b>	52,58 ± 7,19	57,29 ± 11,82	0,102†
≤ 55	17 (70,8)	13 (54,2)	
> 55	7 (29,2)	11 (45,8)	
<b>Escolaridade</b>			
Fundamental	18 (75)	17 (73,9)	0,839††
Médio	4 (16,7)	3 (13,0)	
Superior	2 (8,3)	3 (13,0)	
<b>Idade do Parceiro* (anos)</b>	52,54 ± 11,88	55,96 ± 13,62	0,359†
≤ 55	14 (58,3)	13 (54,2)	
> 55	10 (41,7)	10 (41,7)	
<b>Escolaridade do Parceiro</b>			
Fundamental	15 (65,2)	15 (65,2)	1,000††
Médio	6 (26,1)	6 (26,1)	
Superior	2 (8,7)	2 (8,7)	
<b>Número de Parceiros</b>			
1 Parceiro	17 (70,8)	13 (54,2)	0,371††
> 1 Parceiros	7 (29,2)	11 (45,8)	
<b>História Familiar</b>			
Negativa	-	20 (83,3)	
Positiva	-	4 (16,7)	
<b>Terapia Hormonal</b>			
Sem uso prévio	-	20 (83,3)	
Uso prévio	-	4 (16,7)	
<b>Estágio Clínico</b>			
II A – B	-	8 (33,3)	
III A – B	-	16 (66,7)	
<b>Tamanho Tumoral</b>			
T2	-	8 (33,3)	
T3	-	6 (25,0)	
T4	-	10 (41,7)	
<b>Receptores/C-erb2</b>			
RE+/RP+/c-erb2+	-	1 (1,4)	
RE+/RP-/c-erb2+	-	-	
RE+/RP+/c-erb2-	-	9 (12,5)	
RE+/RP-/c-erb2-	-	4 (5,6)	
RE-/RP+/c-erb2+	-	-	
RE-/RP-/c-erb2+	-	2 (2,8)	
RE-/RP+/c-erb2-	-	-	
RE-/RP-/c-erb2-	-	8 (11,1)	
<b>Grau Histopatológico</b>			
Grau I	-	1 (4,2)	
Grau II	-	17 (70,8)	
Grau III	-	6 (25,0)	

T2= 2 a 5 cm; T3= >5 cm; T4= Inflamatório ou Invasão da parede torácica ou pele;

RE= Receptor de Estrogênio; RP= Receptor de Progesterona;

\*Idade; Idade do Parceiro: Média ± DP.

† Teste t-student

†† Teste qui-quadrado de Pearson

**Tabela 2: Comparação dos escores do FSFI no momento do diagnóstico de câncer de mama e nos controles**

Item	Controles	Pós-diagnóstico	Redução	p*
	Median (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentile)	Median (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentile)		
<b>FSFI</b>	23,0 (15,0 – 29,3)	13,5 (5,4 – 17,5)	41,3 %	<0,001
Desejo	3,0 (2,4 – 3,6)	1,2 (1,2 – 4,0)	60,0 %	0,001
Excitação	3,5 (2,7 – 4,2)	1,8 (0,3 – 2,4)	48,6 %	<0,001
Lubrificação	4,1 (2,5 – 5,4)	1,8 (0,3 – 3,2)	56,1 %	0,003
Orgasmo	3,8 (1,3 – 5,1)	1,6 (0,3 – 2,4)	57,9 %	0,003
Satisfação	4,2 (2,1 – 5,1)	2,2 (1,3 – 3,2)	47,6 %	0,001
Desconforto/Dor	11 (9,0 – 15,0)	8 (0,8 – 10)	27,3 %	0,006

\* Teste de Mann-Whitney

**Tabela 3 – Comparação dos escores do FSFI entre os momentos de pós-diagnóstico e pós-quimioterapia nas pacientes com câncer de mama**

Escore	Pós-diagnóstico	Pós-quimioterapia	Redução	p*
	Median (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentile)	Median (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentile)		
<b>FSFI</b>	13,5 (5,4 – 17,5)	7,2 (2,0 – 9,7)	46,7%	0,003
Desejo	1,2 (1,2 – 4,0)	1,2 (1,2 – 1,2)	0,0%	0,001
Excitação	1,8 (0,3 – 2,4)	1,2 (0,0 – 1,2)	33,3%	<0,001
Lubrificação	1,8 (0,3 – 3,2)	1,2 (0,0 – 1,2)	33,3%	0,001
Orgasmo	1,6 (0,3 – 2,4)	1,2 (0,0 – 1,2)	25,0%	0,003
Satisfação	2,2 (1,3 – 3,2)	1,2 (0,8 – 2,3)	45,5%	<0,001
Desconforto/Dor	8 (0,8 – 10)	1,2 (0,0 – 1,9)	85,0%	<0,001

\* Teste de Wilcoxon

**Tabela 4: Comparação dos escores do FSFI considerando fatores demográficos:**

Item	Controles Median (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentile)	Pós-diagnóstico Median (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentile)	Pós-quimioterapia Median (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentile)
<b>Idade (anos)</b>			
≤ 55	23,7 (15,9 – 29,1)**	15,0 (11,7 – 19,8)	8 (2 – 11,8)**
> 55	20,2 (9,5 – 29,6)*	8,0 (4,2 – 12,9)	2 (2 – 8)**
Valor-p†	0,383	<b>0,026</b>	0,063
<b>Escolaridade</b>			
Fundamental	23,0 (15,4 – 28,4)***	8,8 (3,1 – 14,6)	7,2 (2,0 – 9,7)***
Médio	26,3 (6,8 – 32,8)	21,3 (20,7 – 25,0)	2 (2 – 15,9)
Superior	21,6 (14,7 – 28,4)	15,0 (7,2 – 17,6)	7,2 (2 – 12,4)
Valor-p††	0,805	<b>0,016</b>	0,889
<b>Escolaridade do Parceiro</b>			
Fundamental	21,0 (14,3 – 28,0)**	12,8 (2,0 – 17,1)	2 (2 – 8)**
Médio	28,3 (17,2 – 32,1)	16,3 (13,2 – 21,3)	8,9 (5,9 – 13,3)*
Superior	21,6 (14,7 – 28,4)	10,7 (7,2 – 14,1)	5,8 (2,0 – 9,6)
Valor-p††	0,389	0,129	0,225
<b>Idade do Parceiro (anos)</b>			
≤ 55	27,0 (20,3 – 30,1)**	15 (11,7 – 19,8)	8 (2 – 11,8)**
> 55	18,7 (8,5 – 23,4)**	6 (2 – 12,8)	2 (2 – 8)*
Valor-p†	0,064	<b>0,001</b>	0,088
<b>Número de Parceiros</b>			
1 Parceiro	23,7 (15,7 – 30,0)**	12,8 (5,7 – 17,4)	7,2 (2 – 8,8)**
> 1 Parceiros	21,0 (14,7 – 27,0)	14,6 (4,8 – 17,6)	7,2 (2 – 11,2)**
Valor-p†	0,349	0,608	0,820

\*p≤0,05, \*\*p≤0,01, \*\*\*p≤0,001; considerando o grupo “Diagnóstico” como comparação.

† Teste de Mann-Whitney

†† Teste de Kruskal-Wallis

**Tabela 5: Comparação dos domínios do FSFI considerando a faixa etária das pacientes**

Domínios	≤ 55 anos	> 55 anos	p*
	Median (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentile)	Median (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentile)	
Desejo	1,8 (1,2 – 2,7)	1,2 (1,2 – 1,8)	0,134
Excitação	2,4 (1,4 – 3,0)	1,2 (0,0 – 1,8)	0,018
Lubrificação	3,0 (1,5 – 3,8)	1,2 (0,0 – 1,8)	0,030
Orgasmo	2,0 (1,2 – 3,0)	1,2 (0,0 – 2,0)	0,150
Satisfação	2,4 (1,6 – 3,2)	2,0 (1,2 – 2,8)	0,331
Desconforto/Dor	4,0 (2,6 – 4,8)	1,2 (0,0 – 3,6)	0,047

\* Teste de Mann-Whitney

**Tabela 6: Comparação dos domínios do FSFI considerando a escolaridade das pacientes**

Domínios	Fundamental Median (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentile)	Médio Median (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentile)	Superior Median (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentile)	p*
Desejo	1,2 (1,2 – 2,4)	1,8 (1,2 – 3,6)	2,4 (1,2 – 3,0)	0,454
Excitação	1,5 (0,0 – 2,3) <sup>a</sup>	3,3 (2,1 – 4,2) <sup>b</sup>	2,4 (1,2 – 3,0) <sup>a,b</sup>	0,048
Lubrificação	1,2 (0,0 – 3,0) <sup>a</sup>	4,2 (4,2 – 4,8) <sup>b</sup>	3,0 (1,2 – 3,6) <sup>a,b</sup>	0,012
Orgasmo	1,2 (0,0 – 2,0) <sup>a</sup>	4,0 (3,6 – 4,0) <sup>b</sup>	1,6 (1,2 – 2,0) <sup>a,b</sup>	0,018
Satisfação	2,0 (1,0 – 2,6) <sup>a</sup>	4,4 (3,2 – 4,4) <sup>b</sup>	1,6 (1,2 – 3,2) <sup>a,b</sup>	0,035
Desconforto/Dor	2,4 (0,0 – 4,0)	4,8 (4,0 – 5,2)	2,8 (1,2 – 4,0)	0,134

\* Teste de Kruskal-Wallis

<sup>a,b</sup> Letras iguais não diferem pelo teste de Mann-Whitney a 5% de significância**Tabela 7: Comparação dos domínios do FSFI considerando o estadiamento do tumor**

Domínios	II A/B Median (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentile)	III A/B Median (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentile)	p*
Desejo	2,4 (2,0 – 3,0)	1,2 (1,2 – 1,7)	0,004
Excitação	2,4 (1,6 – 3,0)	1,4 (0,0 – 2,1)	0,038
Lubrificação	3,0 (2,1 – 3,5)	1,2 (0,0 – 3,1)	0,061
Orgasmo	1,8 (1,3 – 2,3)	1,2 (0,0 – 2,7)	0,350
Satisfação	2,2 (1,6 – 3,2)	2,2 (0,9 – 3,1)	0,490
Desconforto/Dor	4,0 (3,0 – 4,6)	1,8 (0,0 – 3,9)	0,081

\* Teste de Mann-Whitney

**Tabela 8: Comparação dos escores do FSFI considerando as características tumorais:**

Item	Pós-diagnóstico Median (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentile)	Pós-quimioterapia Median (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentile)	Redução (%)	p†
<b>Estágio Clínico</b>				
II A - B (n=8)	14,8 (14,5 – 19,0)	9,8 (7,2 – 12,1)	33,8	0,012
III A - B (n=16)	8,5 (2,6 – 16,4)	2 (2 – 8)	76,5	0,002
Valor-p††	0,052	<b>0,016</b>		
<b>Tamanho Tumoral</b>				
T2 (n=8)	14,8 (14,5 – 19,0)	9,8 (7,2 – 12,1)	33,8	0,012
T3 (n=6)	10,5 (6,6 – 18,2)	4,6 (2,0 – 9,1)	56,2	0,028
T4 (n=10)	8,5 (2 – 15,6)	2 (2 – 8)	76,5	0,028
Valor-p†††	0,301	0,132		
<b>Receptores/C-erb2</b>				
RE+/RP+/c-erb2+ (n=1)	8,8 (8,8 – 8,8)	8 (8 – 8)	9,1	-
RE+/RP-/c-erb2+ (n=0)	-	-	-	-
RE+/RP+/c-erb2- (n=9)	12,8 (5,0 – 14,8)	7,2 (2 – 9,6)	43,8	0,018
RE+/RP-/c-erb2- (n=4)	18,5 (8 – 20,8)	6,0 (2 – 11,8)	67,6	0,068
RE-/RP+/c-erb2+ (n=0)	-	-	-	-
RE-/RP-/c-erb2+ (n=2)	11,4 (2 – 20,7)	2 (2 – 2)	82,5	0,317
RE-/RP+/c-erb2- (n=0)	-	-	-	-
RE-/RP-/c-erb2- (n=8)	13,5 (5,0 – 18,7)	5 (2 – 9,7)	63,0	0,018
Valor-p†††	0,688	0,677		
<b>Grau Histopatológico</b>				
Grau I (n=1)	15 (15 – 15)	7,2 (7,2 – 7,2)	52,0	-
Grau II (n=17)	14,5 (7,6 – 18,5)	7,2 (2 – 10,6)	50,3	0,001
Grau III (n=6)	6,5 (2 – 15,8)	2 (2 – 8,4)	69,2	0,068
Valor-p†††	0,362	0,489		
<b>Diagnóstico Prévio</b>				
Sem diagnóstico (n=19)	14,5 (4,2 – 17,6)	7,2 (2 – 9,9)	50,3	0,001
Com diagnóstico (n=5)	8,8 (7,7 – 17,1)	2 (2 – 8)	77,3	0,043
Valor-p††	0,406	0,891		

T2= 2 a 5 cm; T3= >5 cm; T4= Inflamatório ou Invasão da parede torácica ou pele; RE= Receptor de Estrogênio; RP= Receptor de Progesterona

† Teste de Wilcoxon

†† Teste de Mann-Whitney

††† Teste de Kruskal-Wallis



**Tabela 9 – Relação entre estadiamento e tamanho do tumor com a atividade sexual pós-diagnóstico e pós-quimioterapia**

Variáveis	Atividade Sexual – Pós-Diagnóstico		p*	Atividade Sexual - Pós-QT		p*
	Parou (n=6)	Não parou (n=18)		Parou (n=11)	Não parou (n=13)	
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
<b>Estadiamento tumor</b>						
II A – B (n=8)	0 (0,0)	8 (44,4)	0,066	0 (0,0)	8 (61,5)	0,002
III A - B (n=16)	6 (100)	10 (56,6)		11 (100)	5 (38,5)	
<b>Tamanho do tumor</b>						
T2 (n=8)	1 (16,7)	7 (38,9)	0,352	1 (9,1)	7 (53,8)**	0,050
T3 (n=6)	1 (16,7)	5 (27,8)		3 (27,3)	3 (23,1)	
T4 (n=10)	4 (66,7)	6 (33,3)		7 (70,0)**	3 (23,1)	

\* Teste qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher

\*\* associação estatisticamente significativa pelo teste dos resíduos ajustados a 5% de significância

## REFERÊNCIAS

1. Conde DM, Pinto-Neto AM, Cabello C *et al.* Quality of life in Brazilian breast cancer survivors age 45-65 years: associated factors. *Breast J* 2005;11:425-32.
2. Menke CH, Pohlmann PR, Backes A, *et al.* A Tumor size as a surrogate end point for the detection of early breast cancer: a 30-year (1972-2002), single-center experience in southern Brazil. *Breast J* 2007;13:448-5.
3. INCA Instituto Nacional do Câncer [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. [cited 2010 Aug 17] Câncer da mama feminina. Variação percentual anual estimada – Brasil. Available from: [http://www.inca.gov.br/atlas/docs/eapc\\_MAMA.pdf](http://www.inca.gov.br/atlas/docs/eapc_MAMA.pdf)
4. Couzi RJ, Helzlsouer KJ, Fetting JH. Prevalence of menopausal symptoms among women with a history of breast cancer and attitudes toward estrogen replacement therapy. *J Clin Oncol* 1995;13:2737-44.
5. Rabin EG, Heldt E, Hirakata VN, Fleck MP. Quality of life predictors in breast cancer women. *Eur J Oncol Nurs* 2008;1:53-7.
6. Speer JJ, Hillenberg B, Sugrue DP, *et al.* Study of sexual functioning determinants in breast cancer survivors. *Breast J* 2005;6:440-7.
7. Hentschel H. Sexualidade Humana. In: Freitas FM, Menke CH, Rivoire WA, eds. *Rotinas em ginecologia*. Porto Alegre: Artmed, 2001: 231-241
8. Hentschel H, Alberton DL, Sawdy RJ, *et al.* Sexual function in women from infertile couples and in women seeking surgical sterilization. *J Sex Marital Ther* 2008;2:107-14.
9. Rosen R, Brown C, Heiman J, *et al.* The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000;2:191-208.

10. Menke CH. *Rotinas em Mastologia*. Porto Alegre: ArtMed, 2006.
11. Zubrod CG, Schneiderman M, Frei E, *et al*. Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide. *J Chron Diseases* 1960;11:7-33.
12. Ganz PA, Desmond KA, Leedham B, *et al*. Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:39-49.
13. Ganz PA, Desmond KA, Belin TR, Meyerowitz BE, Rowland JH. Predictors of sexual health in women after a breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999;17:2371-80.
14. Grem JL, Carvalho M, Wittes RE, Allegra CJ. Chemotherapy: the properties and uses of single agents. In: Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, eds. *Manual of Oncologic Therapeutics*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 1995: 80-137
15. Henson HK. Breast cancer and sexuality. *Sex Disabil* 2002;20:261-75.
16. McInnes RA. Chronic illness and sexuality. *Med J Australia* 2003;5:263-6.
17. Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23:89.
18. Schnipper HH. Life after breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3581-4.
19. Ananth H, Jones L, King M, Tookman A. The impact of cancer on sexual function: a controlled study. *Palliat Med* 2003, 17(2):202-205.
20. Broeckel JA, Jacobsen PB, Balducci L, *et al*. Quality of life after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000;62:141-5.
21. Joly F, Espie M, Marty M, Heron JF, Henry-Amar M. Long-term quality of life in premenopausal women with node-negative localized breast cancer treated with or without adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer* 2000;83:577-82.

22. Polinski GE, Burbie ML. Intimacy and sexuality after cancer treatment. *J Psychosocial Oncol* 1992;10:19-33.
23. Lorraine A, Sheppard B, Sally Ely B. Breast cancer and sexuality. *Breast J* 2008;14:171-81
24. Schover LR. The impact of breast cancer on sexuality, body image and intimate relationships. *CA Cancer J Clin* 1991;41:112-20.
25. Bakewell RT, Volker DL. Sexual dysfunction related to treatment of young women with breast cancer. *Clin J Oncol Nurs* 2005;09:697-702.
- function: a controlled study. *Palliat Med* 2003;17:202-5.
26. Anilo L. Sexual life after breast cancer. *J Sex Marital Ther* 2000;26:241-8.
27. Cort E, Monroe B, Oliviere D. Couples in palliative care. *Sex Marital Ther* 2004;19:337-54.
28. Tsimtsiou Z, Hatzimouratidis K, Nakopoulou E, *et al*. Predictors of physicians' involvement in addressing sexual health issues. *J Sex Med*. 2006;3:583-8.



**ANEXOS**

## ANEXO 1

**FUNÇÃO SEXUAL DE MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA  
PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA E SUBMETIDAS À  
QUIMIOTERAPIA PRIMÁRIABASEADA EM ANTRACÍCLICOS**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO  
Serviço de Mastologia**

Estamos realizando um projeto de pesquisa sobre aspectos da sexualidade em mulheres na pós-menopausa portadoras de câncer de mama. Gostaríamos de contar com sua participação neste estudo, que é totalmente voluntário.

Caso você não queira participar, não haverá qualquer alteração no seu atendimento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA.

Se você aceitar, será aplicado um questionário sobre sua vida sexual, o qual não será arquivado em seu prontuário. Desta forma estaremos preservando sua privacidade.

A aplicação do questionário não implica em qualquer risco para sua saúde e não está prevista qualquer recompensa financeira.

Os prováveis benefícios deste estudo reverterão exclusivamente para a comunidade, a fim de compreender melhor a sexualidade humana.

Todas as informações serão armazenadas de forma anônima. Na divulgação dos resultados não serão descritos casos individuais.

Caso tenha dúvidas, o médico pesquisador Dr. José Antônio Cavalheiro (fone 3333 3572) estará a sua disposição para respondê-las.

Você pode desistir do estudo em qualquer etapa sem justificar sua conduta.

Eu,.....aceito em participar do presente estudo.

Porto Alegre, ..... de.....de 200.....

Dr. José Antônio Cavalheiro  
Pesquisador responsável

Assinatura da paciente

**FUNÇÃO SEXUAL DE MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA  
PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA E SUBMETIDAS À  
QUIMIOTERAPIA PRIMÁRIABASEADA EM ANTRACÍCLICOS**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO  
Serviço de Ginecologia e Obstetrícia**

Estamos realizando um projeto de pesquisa sobre aspectos da sexualidade em mulheres na pós-menopausa.

Gostaríamos de contar com sua participação neste estudo, que é totalmente voluntário.

Caso você não queira participar, não haverá qualquer alteração no seu atendimento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA.

Se você aceitar, será aplicado um questionário sobre sua vida sexual, o qual não será arquivado em seu prontuário. Desta forma estaremos preservando sua privacidade.

A aplicação do questionário não implica em qualquer risco para sua saúde e não está prevista qualquer recompensa financeira.

Os prováveis benefícios deste estudo reverterão exclusivamente para a comunidade, a fim de compreender melhor a sexualidade humana.

Todas as informações serão armazenadas de forma anônima. Na divulgação dos resultados não serão descritos casos individuais.

Caso tenha dúvidas, o médico pesquisador Dr. José Antônio Cavalheiro (fone 3333 3572) estará a sua disposição para respondê-las.

Você pode desistir do estudo em qualquer etapa sem justificar sua conduta.

Eu,.....aceito em participar do presente estudo.

Porto Alegre, ..... de.....de 200.....

Dr. José Antônio Cavalheiro  
Pesquisador responsável

Assinatura da paciente



## ANEXO 2 QUESTIONÁRIO

**1. Nas últimas quatro semanas quantas vezes você sentiu desejo ou interesse sexual?**

- 5 = Quase sempre ou sempre
- 4 = Maior parte do tempo
- 3 = Às vezes
- 2 = Algumas vezes
- 1 = Quase nunca ou nunca

**2. Nas últimas quatro semanas, como você classifica o seu grau de desejo ou interesse sexual?**

- 5 = Muito alto
- 4 = Alto
- 3 = Moderado
- 2 = Baixo
- 1 = Muito baixo ou nulo

**3. Nas últimas quatro semanas, qual a frequência com que você se sentiu excitada sexualmente (ligada) durante a atividade sexual ou o coito?**

- 0 = Sem atividade sexual
- 5 = Quase sempre ou sempre
- 4 = Na maioria das vezes (mais da metade das vezes)
- 3 = Às vezes (cerca da metade das vezes)
- 2 = Algumas vezes (menos da metade das vezes)
- 1 = Quase nunca ou nunca

**4. Nas últimas quatro semanas, como você classificaria a sua excitação sexual (grau de ligação) durante a atividade sexual ou o coito?**

- 0 = Sem atividade sexual
- 5 = Muito alta
- 4 = Alta
- 3 = Moderada
- 2 = Baixa
- 1 = Nula

**5. Nas últimas quatro semanas, como estava sua confiança (segurança) em ficar excitada sexualmente durante a atividade sexual ou o coito?**

- 0 = Sem atividade sexual
- 5 = Altíssima confiança
- 4 = Alta confiança
- 3 = Moderada confiança
- 2 = Baixa confiança
- 1 = Sem confiança

**6. Nas últimas quatro semanas com que frequência você ficou satisfeita com sua excitação durante a atividade sexual ou o coito?**

- 0 = Sem atividade sexual
- 5 = Quase sempre ou sempre
- 4 = Maioria das vezes (mais da metade do tempo da relação)
- 3 = Às vezes (cerca da metade do tempo da relação)
- 2 = Algumas vezes (menos da metade do tempo da relação)
- 1 = Quase nunca ou nunca

**7. Nas últimas quatro semanas, com que frequência você ficou lubrificada ( molhada) durante a atividade sexual ou o coito?**

- 0 = Sem atividade sexual
- 5 = Quase sempre ou sempre
- 4 = Maioria das vezes ( mais da metade do tempo da relação)
- 3 = Às vezes (cerca da metade do tempo da relação)
- 2 = Algumas vezes ( menos da metade do tempo da relação)
- 1 = Quase nunca ou nunca

**8. Nas últimas quatro semanas, que grau de dificuldade você teve de ficar lubrificada (molhada) durante a atividade sexual ou o coito?**

- 0 = Sem atividade sexual
- 1 = Extremamente difícil ou impossível
- 2 = Muito difícil
- 3 = Difícil
- 4 = Pouco difícil
- 5 = Não houve dificuldade.

**9. Nas últimas quatro semanas, com que frequência você manteve a lubrificação (ficar molhada) até o fim da atividade sexual ou o coito?**

- 0 = Sem atividade sexual
- 5 = Quase sempre ou sempre
- 4 = Maioria das vezes ( mais da metade do tempo da relação)
- 3 = Às vezes (cerca da metade do tempo da relação)
- 2 = Poucas vezes ( menos da metade do tempo da relação)
- 1 = Quase nunca ou nunca

**10. Nas últimas quatro semanas, que grau de dificuldade você teve em manter a lubrificação (ficar molhada) até o fim da atividade sexual ou o coito?**

- 0 = Sem atividade sexual
- 1 = Extremamente difícil ou impossível
- 2 = Muito difícil
- 3 = Difícil
- 4 = Pouco difícil
- 5 = Não houve dificuldade.

**11. Nas últimas quatro semanas, quando você teve estimulação sexual ou relação sexual, com que frequência você atingiu o orgasmo (clímax)?**

- 0 = Sem atividade sexual
- 5 = Quase sempre ou sempre
- 4 = Maioria das vezes ( mais da metade das relações)
- 3 = Às vezes (cerca da metade das relações)
- 2 = Poucas vezes ( menos da metade das relações)
- 1 = Quase nunca ou nunca

**12. Nas últimas quatro semanas, quando você teve estimulação sexual ou relação sexual, que grau de dificuldade você teve para atingir o orgasmo (clímax)?**

- 0 = Sem atividade sexual
- 1 = Extremamente difícil ou impossível
- 2 = Muito difícil
- 3 = Difícil
- 4 = Pouco difícil
- 5 = Não houve dificuldade.

**13. Nas últimas quatro semanas, que grau de satisfação você teve com sua capacidade de atingir o orgasmo (clímax) durante a atividade sexual ou o coito?**

- 0 = Sem atividade sexual
- 5 = Muito satisfeita
- 4 = Moderadamente satisfeita
- 3 = Igualmente satisfeita e insatisfeita
- 2 = Moderadamente insatisfeita
- 1 = Muito insatisfeita

**14. Nas últimas quatro semanas, que grau de satisfação você teve com a intensidade do seu envolvimento emocional durante a atividade sexual entre você e seu parceiro?**

- 0 = Sem atividade sexual
- 5 = Muito satisfeita
- 4 = Moderadamente satisfeita
- 3 = Igualmente satisfeita e insatisfeita
- 2 = Moderadamente insatisfeita
- 1 = Muito insatisfeita

**15. Nas últimas quatro semanas, que grau de satisfação você teve com o seu relacionamento sexual com seu parceiro?**

- 5 = Muito satisfeita
- 4 = Moderadamente satisfeita
- 3 = Igualmente satisfeita e insatisfeita
- 2 = Moderadamente insatisfeita
- 1 = Muito insatisfeita

**16. Nas últimas quatro semanas, que grau de satisfação você vem tendo com sua vida sexual em geral?**

- 5 = Muito satisfeita
- 4 = Moderadamente satisfeita
- 3 = Igualmente satisfeita e insatisfeita
- 2 = Moderadamente insatisfeita
- 1 = Muito insatisfeita

**17. Nas últimas quatro semanas, com que frequência você teve desconforto ou dor durante a penetração vaginal?**

- 0 = Não houve tentativa de coito
- 1 = Quase sempre ou sempre
- 2 = A maioria das vezes ( mais da metade das vezes)
- 3 = Às vezes ( aproximadamente a metade das vezes)
- 4 = Algumas vezes ( menos do que a metade das vezes)
- 5 = Quase nunca ou nunca

**18. Nas últimas quatro semanas, com que frequência você teve desconforto ou dor logo após a penetração vaginal?**

- 0 = Não houve tentativa de coito
- 1 = Quase sempre ou sempre
- 2 = A maioria das vezes ( mais da metade das vezes)
- 3 = Às vezes ( aproximadamente a metade das vezes)
- 4 = Poucas vezes ( menos do que a metade das vezes)
- 5 = Quase nunca ou nunca

**19 .Nas últimas quatro semanas como você classificaria o seu grau ( intensidade) de desconforto ou dor durante ou logo após à penetração vaginal?**

0 = Não houve tentativa de coito

1 = Muito alto

2 = Alto

3 = Moderado

4 = Baixo

5 = Muito baixo ou nulo

**20. Idade.....**

**21. Escolaridade (número de anos) .....**

**22. Idade do parceiro.....**

**23. Escolaridade (número de anos).....**

**24. Quantos anos de vida em comum.....**

**25. Número de parceiros com quem você já viveu .....**

**26. Número de filhos vivos.....**

## ANEXO 3 ESCALAS DE PERFORMANCE

<b>ECOG</b>	<b>Definição</b>
<b>0</b>	Completamente ativo; capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição
<b>1</b>	Restrição a atividades físicas rigorosas; é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária
<b>2</b>	Capaz de realizar todos os auto-cuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado
<b>3</b>	Capaz de realizar somente auto-cuidados limitados, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que o paciente está acordado
<b>4</b>	Completamente incapaz de realizar auto-cuidados básico, totalmente confinado ao leito ou à cadeira

*Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982. Adaptado de Zubrod, CG and cols. Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide Journal of Chronic Diseases Volume 11, Issue 1, January 1960, Pages 7-33.*

The ECOG Performance Status is in the public domain therefore available for public use. To duplicate the scale, please cite the reference above and credit the Eastern Cooperative Oncology Group, Robert Comis M.D., Group Chair.