

Uso de inibidores da aromatase no tratamento do câncer de mama e osteoporose

The use of aromatase inhibitors for breast cancer treatment and osteoporosis

LINA B. CASSOL*
BERNARDO GARICOHEA**

RESUMO

Objetivos: Nos últimos anos, os inibidores da aromatase têm emergido como uma alternativa ao tamoxifen no tratamento hormonal de pacientes pós-menopáusicas com câncer de mama, expressando receptores hormonais. Apesar de os inibidores da aromatase possuírem, em geral, um perfil de efeitos colaterais favorável, existem preocupações sobre seu impacto em longo prazo sobre a massa óssea e o desenvolvimento de osteoporose. Essa revisão descreve a relação dos estrógenos com o metabolismo ósseo, o mecanismo de ação e dados clínicos sobre os principais inibidores da aromatase, o impacto dessas drogas no desenvolvimento de osteoporose e as estratégias diagnósticas, preventivas e terapêuticas de osteoporose que devem ser aplicadas em pacientes com câncer de mama recebendo inibidores da aromatase.

Fonte dos dados: A presente revisão baseou-se em artigos publicados nos últimos cinco anos, selecionados a partir de uma busca no Medline e de referências da bibliografia selecionada.

Síntese dos dados: O tratamento com inibidores da aromatase associa-se a aumento na incidência de osteoporose e fraturas.

Conclusão: Estratégias diagnósticas, preventivas e, eventualmente, terapêuticas de osteoporose devem ser empregadas precocemente em pacientes com câncer de mama tratadas com inibidores da aromatase.

UNITERMOS: NEOPLASIAS MAMÁRIAS; AROMATASE/antagonistas & inibidores; OSTEOPOROSE.

ABSTRACT

Objectives: Recently, aromatase inhibitors have become an alternative to tamoxifen for hormonal therapy of postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. Aromatase inhibitors cause usually few side effects, but there are questions about their long term impact over bone loss and osteoporosis development. This review describes the relationship between estrogens and bone metabolism; pharmacologic and clinical data about main aromatase inhibitors and their impact on osteoporosis development and diagnostic, preventive and therapeutic methods for osteoporosis which must be employed in breast cancer patients receiving aromatase inhibitors.

Data search: This review article was based in papers published last five years selected through a Medline search and in selected articles' references.

Data synthesis: The treatment with aromatase inhibitors is related to an increased incidence of osteoporosis and fractures.

Conclusion: Diagnostic, preventive and therapeutic methods for osteoporosis must be early employed in breast cancer patients receiving aromatase inhibitors.

KEY WORDS: BREAST NEOPLASMS; AROMATASE/antagonists & inhibitors; OSTEOPOROSIS.

* Médica oncologista. Mestranda do programa de Medicina e Ciências da Saúde pela PUCRS. Bolsista do CNPq.

** Professor da Faculdade de Medicina da PUCRS. Chefe do Serviço de Oncologia do Hospital São Lucas.

INTRODUÇÃO

Na pré-menopausa, a maioria dos estrógenos circulantes é sintetizada no ovário sob influência do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. A partir da menopausa, a síntese de estrógenos depende da aromatase presente em sítios extragonadais e a atividade estrogênica é principalmente local, não sistêmica⁽¹⁾.

Nas últimas décadas, os inibidores da aromatase têm emergido como uma alternativa ao tamoxifen, um modulador seletivo dos receptores de estrógeno, no tratamento hormonal adjuvante e paliativo de pacientes pós-menopáusicas com câncer de mama com receptores hormonais positivos. Essas drogas agem bloqueando a atividade da aromatase, tornando os níveis circulantes de estrógenos na pós-menopausa praticamente indetectáveis.

Os inibidores da aromatase têm, em geral, um perfil de efeitos colaterais mais favorável do que o tamoxifen, principalmente com relação a fenômenos dependentes da atividade agonista parcial do tamoxifen sobre o receptor de estrógeno, como câncer de endométrio, eventos tromboembólicos venosos e cérebro-vasculares isquêmicos⁽²⁾. No entanto, a supressão da atividade estrogênica pode levar a uma taxa aumentada de perda de massa óssea e fraturas em usuárias de inibidores da aromatase⁽²⁾.

Esse artigo tem o objetivo de revisar os mecanismos de ação e dados clínicos dos principais inibidores da aromatase, detalhando seu impacto no metabolismo ósseo e na incidência de osteoporose e fraturas. Buscará também definir estratégias diagnósticas, preventivas e terapêuticas de osteoporose em pacientes tratadas com inibidores da aromatase, com base na literatura científica atual.

ESTRÓGENOS E METABOLISMO ÓSSEO

Quando atinge sua maturidade, o osso inicia um processo constante de renovação através de remodelamento ósseo. O remodelamento envolve um equilíbrio delicado entre reabsorção óssea, executada pelos osteoclastos, e formação de novo osso pelos osteoblastos. Esse processo complexo é regulado por uma combinação de hormônios sistêmicos e fatores locais que afeta a replicação e diferenciação de osteoclastos e osteoblastos⁽³⁾. Qualquer alteração nesse equilíbrio pode levar à formação de osso anormal.

Em mulheres pré-menopáusicas, a maior parte do estrógeno é sintetizada nas células granulosas do ovário sob influência do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. A biossíntese dos estrógenos completa-se com a conversão da testosterona em estrógeno e da androstenediona em estrona. Esse passo final da conversão de andrógenos em estrógenos é catalisado pela enzima aromatase. A aromatase é encontrada não só nos ovários, mas também em vários sítios extragonadais, incluindo células mesenquimais do tecido adiposo mamário, osso, endotélio vascular e sistema nervoso central⁽¹⁾. Após a menopausa, os ovários tornam-se não funcionantes e os níveis de estrógenos circulantes diminuem significativamente, pois a síntese de estrógenos passa a depender exclusivamente da aromatização de andrógenos em sítios extra-ovarianos.

A redução nos estrógenos circulantes associa-se com uma perda rápida de massa óssea, de cerca de 3% ao ano nos primeiros cinco anos após a menopausa⁽³⁾. Após esse período, a massa óssea segue a diminuir, mas em um ritmo mais lento. No entanto, há evidências de que mesmo esses níveis baixos de estrógenos circulantes tenham algum efeito protetor sobre o osso, já que mulheres com níveis de estrógenos indetectáveis têm um risco 2,5 vezes maior de fraturas de quadril do que aquelas com níveis pós-menopáusicos normais de estrógenos⁽⁴⁾.

A presença de estrógenos tem uma evidente ação protetora sobre os ossos, mas o mecanismo exato não é claro. Sabe-se que os osteoblastos têm receptores de estrógenos em suas membranas celulares. O estrógeno tanto suprime a habilidade dos osteoblastos de produzir citocinas que estimulam a osteoclastogênese, como favorece a produção de osteoprotegerina, que age como um potente inibidor da osteoclastogênese. Assim, na deficiência de estrógenos, há um aumento da sobrevida e da atividade dos osteoclastos⁽³⁾.

MECANISMOS DE AÇÃO DOS PRINCIPAIS INIBIDORES DA AROMATASE

Os inibidores da aromatase são subdivididos em duas categorias: esteroidais ou tipo I e não-esteroidais ou tipo II⁽¹⁾. Os compostos esteroidais, formestane e exemestane, são análogos dos substratos naturais androstenediona e testosterona. Competitivamente, ligam-se ao sítio de ligação ao substrato da enzima, formando liga-

ções covalentes irreversíveis que resultam em inativação permanente da aromatase. Seus efeitos persistem mesmo sem a introdução de mais medicação. A atividade da aromatase retorna apenas quando novas enzimas são geradas⁽¹⁾.

Por outro lado, os inibidores da aromatase não-esteroidais interagem reversivelmente com a molécula heme da aromatase, inibindo tanto a interação do ligante quanto do oxigênio com o complexo enzimático e, conseqüentemente, impedindo a aromatização esteroidal. A inibição é reversível e o efeito sustentado depende da presença contínua da droga. São exemplos de inibidores não-esteroidais aminoglutetimida, anastrozol e letrozol⁽¹⁾.

Tanto para inibidores da aromatase do tipo I quanto do tipo II, a inibição da aromatase é dose-dependente. Os inibidores da aromatase de terceira geração (exemestane, anastrozol e letrozol) têm potência muitas vezes maior do que o inibidor da aromatase de primeira geração, aminoglutetimida. A supressão da aromatização corporal total chega a ser reduzida em 90,6 a 98,9%, levando a diminuições significativas nos níveis de estrógenos circulantes^(1,3).

O uso de inibidores da aromatase é limitado a pacientes sem ovários funcionais. Em pré-menopáusicas, inibidores da aromatase têm eficácia limitada por supressão estrogênica inadequada. Portanto, toda discussão nesse artigo refere-se exclusivamente a pacientes pós-menopáusicas.

DADOS CLÍNICOS SOBRE INIBIDORES DA AROMATASE

Doença metastática

Os inibidores da aromatase de terceira geração foram inicialmente comparados com o progestágeno acetato de megestrol como tratamento hormonal paliativo para pacientes com câncer de mama expressando receptores hormonais após progressão ou recidiva após o uso de tamoxifen. Em dois estudos, os inibidores da aromatase mostraram vantagem estatisticamente significativa sobre o acetato de megestrol⁽⁵⁾. A partir disso, tornaram-se possíveis os estudos comparando o inibidor da aromatase diretamente com tamoxifen no tratamento hormonal paliativo de primeira linha.

O anastrozol foi comparado com tamoxifen em dois estudos simultâneos, conduzidos prospectivamente com o objetivo de uma análise

final combinada. No norte-americano, o anastrozol associou-se com um tempo até progressão significativamente prolongado em relação ao alcançado com o tamoxifen⁽⁶⁾. No segundo, o anastrozol e o tamoxifen tiveram desfechos de eficácia comparáveis⁽⁷⁾. No segundo estudo, uma maior fração de pacientes não tinha receptores hormonais positivos e isso pode ter diluído um possível efeito benéfico do anastrozol. Na análise final combinada, manteve-se o benefício em termos de tempo até progressão no braço do anastrozol (8,5 versus 7 meses). Essa vantagem foi superior no subgrupo com receptores hormonais positivos (10,7 versus 6,4 meses). O anastrozol também foi superior com relação à tolerabilidade, associando-se com menos eventos tromboembólicos e sangramento vaginal^(6,7).

O letrozol também foi comparado ao tamoxifen em pacientes pós-menopáusicas com câncer de mama avançado e foi associado a um tempo até progressão (41 versus 26 semanas) e taxa de respostas (30 versus 20%) significativamente maiores⁽⁸⁾.

A única comparação direta entre tamoxifen e exemestane vem de um estudo fase II randomizado, multicêntrico, aberto que envolveu 122 pacientes pós-menopáusicas. O exemestane associou-se a maior taxa de respostas (45 versus 18%) e, em geral, foi bem tolerado⁽⁹⁾.

Os estudos positivos em doença avançada motivaram a investigação do papel dos inibidores da aromatase em tratamento hormonal adjuvante de pacientes pós-menopáusicas com câncer de mama expressando receptores hormonais.

Hormonioterapia adjuvante

Até recentemente, o tratamento hormonal adjuvante padrão para câncer de mama ressecado, expressando receptores hormonais, era a utilização de 5 anos de tamoxifen. Esse tratamento associa-se com uma redução de 47% no risco de recidiva e de 26% no risco de morte⁽¹⁰⁾. Os resultados positivos com inibidores da aromatase em doença metastática motivaram sua comparação com tamoxifen também na adjuvância. Nessa situação, além dos resultados de eficácia, torna-se fundamental estudar o perfil de efeitos colaterais, pois se trata de um tratamento longo, utilizado em mulheres saudáveis, potencialmente curadas.

O primeiro desses estudos foi o ATAC trial, um grande estudo randomizado, duplo-cego, internacional, multicêntrico que randomizou 9366

pacientes pós-menopáusicas com câncer de mama inicial ressecado para tratamento adjuvante com 5 anos de tamoxifen, 5 anos de anastrozol ou 5 anos da combinação das duas drogas⁽²⁾. O braço da combinação foi semelhante ao braço do tamoxifen com relação a todos os desfechos. O tratamento com anastrozol associou-se a uma sobrevida livre de doença significativamente prolongada em relação ao tamoxifen. Não houve vantagem com relação à sobrevida geral até o momento da última publicação dos resultados (seguimento mediano de 68 meses)⁽¹¹⁾. O anastrozol também foi mais bem tolerado do que o tamoxifen com relação a câncer de endométrio, sangramento vaginal, eventos cérebro-vasculares e tromboembólicos venosos e flogachos. No entanto, o anastrozol foi associado com maior número de desordens músculo-esqueléticas e fraturas⁽¹¹⁾.

Artralgias ocorreram em 35,6% das pacientes tratadas com anastrozol e em 29,4% das pacientes tratadas com tamoxifen. Fraturas ocorreram em 11% das pacientes tratadas com anastrozol e em 7,7% das pacientes tratadas com tamoxifen. O maior aumento na taxa de fraturas ocorreu em fraturas de coluna e não houve diferença entre os grupos com relação à ocorrência de fraturas de quadril, significativamente mais mórbidas⁽¹¹⁾. No entanto, a ocorrência de fraturas fora do quadril pode ser um marcador para ocorrência futura de fraturas no quadril⁽¹²⁾.

O aumento na taxa de fraturas pode se dever ao efeito protetor do tamoxifen sobre o osso, mas a supressão estrogênica profunda causada pelo anastrozol também pode contribuir. No subprotocolo ósseo do estudo ATAC, 308 pacientes foram seguidas com densitometrias ósseas e marcadores de turnover ósseo. Após um ano, pacientes tratadas com anastrozol, perderam 2,6% da densidade mineral óssea na coluna e 1,7% da densidade mineral óssea no quadril. Também houve um aumento de 12% em marcadores de reabsorção óssea e de 21% em marcadores de formação óssea. Por outro lado, pacientes tratadas com tamoxifen, tiveram um aumento de 1 e de 0,5% na densidade mineral óssea da coluna e quadril, respectivamente. Também houve diminuição em marcadores de reabsorção e formação óssea de 34 e 14%, respectivamente⁽¹³⁾.

Ao invés de tratamento inicial com inibidor da aromatase como testado no estudo ATAC, letrozol e exemestane foram estudados após extensões variáveis de uso prévio de tamoxifen.

Sabe-se que a utilização de tamoxifen na adjuvância hormonal acrescenta benefícios progressivos quando usado por até cinco anos, mas nenhum benefício adicional é observado além de cinco anos de uso⁽¹⁴⁾.

O objetivo do estudo MA-17 foi comparar a evolução de 5187 pacientes pós-menopáusicas tratadas com cinco anos adicionais de letrozol ou placebo após encerrar a adjuvância hormonal com cinco anos de tamoxifen. Esse estudo foi interrompido precocemente na primeira análise interina, por recomendação do comitê independente que monitorizava os dados, por uma diferença altamente significativa em favor do letrozol. Após um seguimento mediano de 2,4 anos, 207 eventos (recidivas locais ou à distância ou câncer de mama contralateral) havia ocorrido; 75 no grupo tratado com letrozol e 132 no grupo tratado com placebo. As sobrevidas livres de doença estimadas em 4 anos foram 93% para o letrozol e 87% para o placebo ($p < 0,001$)⁽¹⁵⁾.

O tratamento com letrozol foi, em geral, bem tolerado. A maioria dos eventos adversos relatados foi de grau 1 ou 2. Letrozol associou-se com maior incidência de flogachos (47,2% × 40,5%), artrite (5,6% × 3,5%), artralgias (21,3% × 16,6%) e mialgias (11,8% × 9,5%). Por outro lado, sangramento vaginal foi mais comum com placebo (6% × 4,3%)⁽¹⁵⁾. A ocorrência de novos diagnósticos de osteoporose não diferiu significativamente entre os grupos nesse seguimento curto (5,8% para o grupo tratado com letrozol e 4,5% para o tratado com placebo; $p = 0,07$). A incidência de fraturas também foi similar⁽¹⁵⁾. O subprotocolo ósseo do MA-17⁽¹⁶⁾ revelou taxas de perda de massa óssea com letrozol semelhantes às encontradas em pacientes tratadas com anastrozol no estudo ATAC. Pondera-se que o uso de letrozol após cinco anos de um agente protetor como o tamoxifen tenha efeitos gerais mínimos na saúde óssea⁽³⁾. Estima-se que o aumento esperado na densidade mineral óssea obtido com cinco anos de uso de tamoxifen, seguido pela perda estimada com letrozol, resultaria em uma perda global em 10 anos similar à causada apenas pela idade⁽³⁾.

Um grande estudo de tratamento hormonal adjuvante em pacientes pós-menopáusicas com exemestane também já foi publicado. Nesse estudo, comparou-se, após a utilização de 2 a 3 anos de tamoxifen adjuvante, a troca para o inibidor da aromatase exemestane ou a manutenção do tamoxifen até o final dos 5 anos pretendidos de adjuvância. Como nos anteriores, a troca para

inibidor da aromatase resultou em uma redução de 32% no risco de recidiva ou câncer de mama contralateral em um seguimento mediano de 30 meses⁽¹⁷⁾.

O exemestane foi associado com maior incidência de artralguas e diarreia, mas sintomas ginecológicos, eventos tromboembólicos, sangramento vaginal e câimbras foram mais comuns com tamoxifen. Fraturas foram relatadas mais freqüentemente no grupo do exemestane do que no grupo do tamoxifen, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa ($3,1\% \times 2,3\%$; $p = 0,08$). A incidência de osteoporose também variou discretamente entre os grupos, sendo 7,4% nas pacientes tratadas com exemestane e 5,7% naquelas tratadas com tamoxifen ($p = 0,05$)⁽¹⁷⁾.

O subprotocolo ósseo desse estudo⁽¹⁸⁾ demonstrou que pacientes que trocaram de tamoxifen para exemestane perderam 2,7% e 3,2% da densidade mineral óssea da coluna lombar e 1,2% e 2,2% da densidade mineral óssea do quadril após seis e doze meses de tratamento, respectivamente. Por outro lado, as pacientes que se mantiveram em tamoxifen, tiveram perdas de 0,2% e 0,2% na coluna e 0,3% e 0,6% no quadril após seis e doze meses de tratamento, respectivamente. Especula-se que as perdas relativamente rápidas nos primeiros seis meses de exemestane devam-se tanto a retirada do agente protetor tamoxifen, quanto ao efeito direto da inibição da aromatase⁽³⁾.

Os resultados desses estudos motivaram a American Society of Clinical Oncology (ASCO) a publicar um novo conjunto de recomendações a respeito do uso de inibidores da aromatase como tratamento hormonal adjuvante de pacientes pós-menopáusicas com câncer de mama expressando receptores hormonais em janeiro de 2005. Segundo a ASCO, o tratamento adjuvante de pacientes pós-menopáusicas com câncer de mama expressando receptores hormonais deve incluir um inibidor da aromatase para reduzir o risco de recidiva tumoral. Porém, nem o momento, nem a duração de uso do inibidor da aromatase estão atualmente claramente definidos. Os inibidores da aromatase são considerados um tratamento inicial apropriado para todas as pacientes com contra-indicações ao uso de tamoxifen. Para as demais, opções incluem cinco anos de inibidor da aromatase ou tratamento seqüencial, consistindo de tamoxifen (por 2 a 3 anos ou por 5 anos) seguido de inibidor da aromatase por 2 a 3 anos ou por 5 anos. Pacien-

tes que não toleram inibidores da aromatase devem receber tamoxifen. A ASCO destaca que o perfil de efeitos colateral dos inibidores da aromatase e do tamoxifen difere e que os efeitos colaterais, em longo prazo dos inibidores da aromatase, principalmente sobre massa óssea, ainda não estão completamente caracterizados⁽¹²⁾.

OSTEOPOROSE

Osteoporose é definida como uma desordem esquelética caracterizada por comprometimento da força óssea, predispondo a um risco aumentado de fraturas. A força óssea reflete a integração da densidade e da qualidade óssea⁽¹⁹⁾. Estima-se que 30% das pacientes pós-menopáusicas tenham osteoporose e 54% tenham osteopenia⁽²⁰⁾. Há muitos fatores de risco ambientais e genéticos que favorecem o desenvolvimento de osteoporose. Os mais significativos incluem: sexo feminino; etnia asiática ou caucasiana, índice de massa corporal baixo, desnutrição, etilismo, tabagismo, história prévia de fraturas e doenças crônicas⁽²¹⁾. A avaliação dos fatores de risco pode identificar um subgrupo de pacientes que deriva o maior benefício do emprego precoce de estratégias diagnósticas e preventivas de osteoporose⁽³⁾.

Métodos diagnósticos

A densitometria óssea é o método mais amplamente empregado para o diagnóstico e a monitorização da osteoporose⁽³⁾. Os critérios diagnósticos da Organização Mundial de Saúde são baseados em densitometria óssea e aplicáveis a medidas feitas na coluna, quadril ou antebraço⁽²²⁾. Segundo esses critérios, osteopenia é definida como uma densidade mineral óssea entre 1 e 2,5 desvios-padrão abaixo do pico de massa óssea em um adulto normal e osteoporose como uma densidade mineral óssea mais do que 2,5 desvios-padrão abaixo desse pico⁽²²⁾.

A principal limitação da densitometria é a de produzir análises bidimensionais de uma estrutura tridimensional. Assim, aumentos por artefato na densidade mineral óssea podem resultar de osteoesclerose – relacionada a escoliose, cifose, osteofitose e colapsos vertebrais – ou de calcificações em partes moles ou estruturas vasculares⁽³⁾. Como a velocidade de turnover ósseo é lenta, densitometrias são confiáveis para avaliar mudanças relacionadas ao tratamento ou à observação quando repetidas após um intervalo mínimo de 1 ou 2 anos⁽²³⁾.

Outros métodos diagnósticos disponíveis incluem ultra-sonografia óssea, tomografia quantitativa e ressonância magnética. A ultra-sonografia é geralmente empregada no calcâneo porque tem uma superfície plana e pouca sobreposição de partes moles. No entanto, não é rotineiramente utilizada porque é menos sensível e específica do que a densitometria e porque medidas periféricas da densidade mineral óssea não são acuradas para predição da densidade mineral óssea em sítios mais centrais de fraturas, como quadril e coluna⁽³⁾. A tomografia quantitativa é pelo menos tão acurada quanto a densitometria na avaliação da coluna e antebraço, mas não pode ser empregada no quadril, pela complexidade da arquitetura da região. Como é mais cara e resulta em uma maior exposição à radiação do que a densitometria, é geralmente preterida⁽³⁾. Por fim, a ressonância é considerada superior à densitometria na avaliação da densidade mineral óssea, mas os custos superiores e a menor disponibilidade tornam-na uma opção menos factível⁽³⁾.

Métodos preventivos e terapêuticos

A maioria das mulheres com diagnóstico de câncer de mama está em risco de desenvolver osteoporose, em função de sua idade ou dos tratamentos a que é submetida⁽²¹⁾. Assim, a ASCO, em suas diretrizes clínicas, elaborou um algoritmo para o manejo de pacientes com câncer de mama, visando à manutenção da saúde óssea⁽²¹⁾ (Fig. 1).

As mulheres na população geral são consideradas de alto risco para osteoporose e devem iniciar seu rastreamento através de densitometria óssea aos 65 anos ou aos 60 anos, se fatores de risco estão presentes⁽²⁴⁾. A ASCO incluiu como pacientes de alto risco para o desenvolvimento de osteoporose e, portanto, sujeitas a uma densitometria óssea na avaliação inicial, todas as pacientes com câncer de mama pós-menopáusicas tratadas com inibidores da aromatase ou pré-menopáusicas com menopausa prematura associada ao tratamento oncológico⁽²¹⁾.

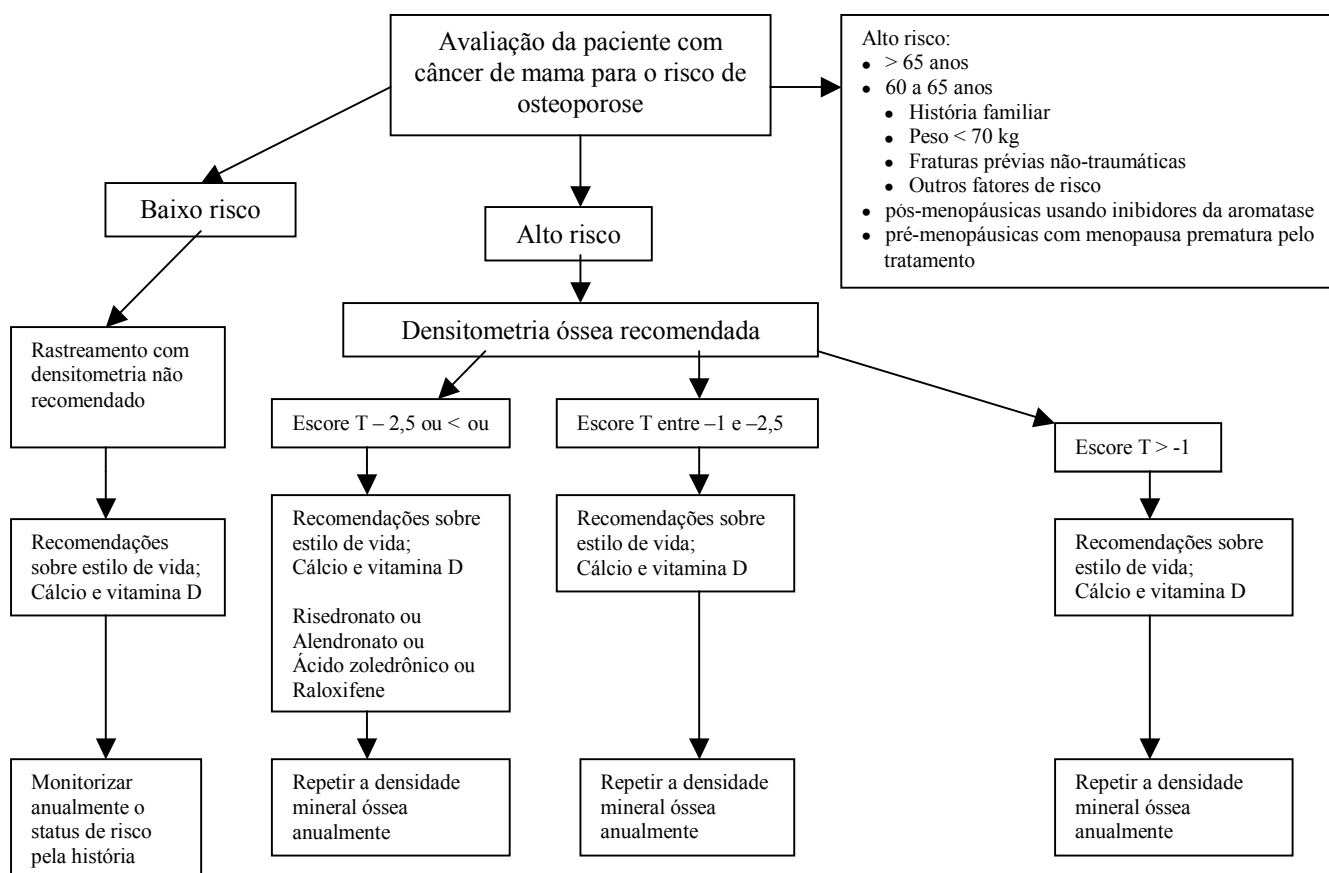


Figura 1 - Algoritmo para manutenção da saúde óssea em pacientes com câncer de mama (adaptado de Hiller et al.)⁽²¹⁾.

Todas as pacientes de baixo risco e aquelas cuja densitometria inicial descartou a presença de osteoporose devem aderir a modificações no estilo de vida que auxiliem na preservação de massa óssea e devem iniciar o uso profilático de cálcio e vitamina D⁽²¹⁾. As principais modificações em estilo de vida incluem a adoção de uma dieta saudável, cessação do tabagismo, redução do consumo de álcool e realização de exercícios físicos⁽³⁾. As doses de cálcio e vitamina D usualmente prescritas para prevenção de osteoporose são 1200 a 1500 mg/dia e 400 a 800 UI/dia, respectivamente.

Aquelas pacientes com diagnóstico de osteoporose, além das medidas especificadas acima, devem iniciar seu tratamento. Já foi provado que vitamina D, calcitonina, raloxifene, PTH sintético e os bifosfonados (etidronato, alendronato e risedronato) reduzem fraturas vertebrais, com os dados mais fortes favorecendo o alendronato e o risedronato. Apenas alendronato e risedronato significativamente reduziram fraturas não-vertebrais⁽²⁵⁾.

Existem algumas peculiaridades com relação ao tratamento da osteoporose em pacientes com câncer de mama. O raloxifene não é recomendado após cinco anos de tamoxifen, pois são drogas relacionadas e já é provado que o uso de tamoxifen além de cinco anos associa-se a um maior número de recidivas tumorais do que quando a droga é interrompida aos cinco anos de uso⁽¹⁴⁾. O raloxifene também não deve ser usado concomitantemente com o anastrozol, pois foi provado no estudo ATAC que a combinação de tamoxifen e anastrozol é inferior ao uso isolado de anastrozol na adjuvância hormonal⁽²⁾. A teriparitida ou PTH sintético não é recomendado em pacientes com histórico de câncer de mama, pois sua utilização associou-se ao desenvolvimento de osteossarcomas em modelos animais⁽²¹⁾. Da mesma forma, terapia de reposição hormonal com estrógenos, associados a progestágenos ou não, para prevenção de osteoporose é absolutamente contra-indicada em pacientes com histórico de câncer de mama, pois sua utilização aumenta o risco de câncer de mama⁽²¹⁾.

A utilização concomitante de bisfosfonados com tratamento adjuvante hormonal ou quimioterápico com a finalidade de prevenir perda de massa óssea em pacientes sem osteoporose ainda não está definitivamente comprovada e o painel da ASCO afirma ainda não haver evidência científica suficiente para uma recomendação definitiva desse uso⁽²¹⁾. Um estudo interessante

randomizou pacientes que estavam recebendo goserelina combinada com anastrozol ou tamoxifen para tratamento com o bisfosfonado ácido zoledrônico 4 mg IV, a cada 6 meses, ou placebo. Dados preliminares demonstram que pacientes tratadas com o bisfosfonado tiveram densidade mineral óssea da coluna lombar significativamente mais alta do que as pacientes tratadas com placebo⁽²⁶⁾.

CONCLUSÃO

Vários estudos clínicos têm consolidado os inibidores da aromatase como uma alternativa preferencial ao tamoxifen no tratamento hormonal de pacientes pós-menopáusicas com câncer de mama expressando receptores hormonais. À medida que as taxas de cura de câncer de mama aumentam, preocupações com efeitos colaterais em longo prazo dos tratamentos instituídos tornam-se particularmente importantes. A utilização de inibidores da aromatase, embora geralmente bem tolerada, associa-se claramente a aumento da incidência de osteoporose e fraturas em pacientes tratadas. Assim, todas as pacientes devem ser avaliadas inicialmente com densitometria óssea e as condutas subseqüentes dependerão do seu resultado, à semelhança do tratamento de mulheres sem câncer. Enquanto em tratamento, densitometrias ósseas devem ser repetidas anualmente. Pacientes com diagnóstico de osteoporose devem iniciar uma intervenção terapêutica efetiva e há peculiaridades no manejo da osteoporose em pacientes com câncer de mama que devem ser observadas.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Carlos Eduardo Poli de Figueiredo, por suas sugestões e incentivo durante a disciplina de Redação Científica em Nefrologia, na qual esse artigo foi desenvolvido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Osborne C, Tripathy D. Aromatase inhibitors: rationale and use in breast cancer. *Annu Rev Med.* 2005;56:103-16.
2. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, Sahmoud T; ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet.* 2002; 359:2131-9.
3. Lester J, Dodwell D, McCloskey E, et al. The causes and treatment of bone loss associated with carcinoma of the breast. *Cancer Treat Rev.* 2005;31:115-42.

4. Cummings SR, Browner WS, Bauer D, et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. *N Engl J Med.* 1998;339:733-8.
5. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G, Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:606-16.
6. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a north American multicenter randomized trial. *J Clin Oncol.* 2000;18:3758-67.
7. Bonnetterre J, Thürlimann B, Robertson JFR, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the tamoxifen or arimidex randomized group efficacy and tolerability study. *J Clin Oncol.* 2000;18:3748-57.
8. Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol.* 2001;19:2596-606.
9. Paridaens R, Dirx L, Lohrisch C, et al. Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2003;14:1391-8.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet.* 1998;351:1451-67.
11. Howell A, Cuzick J, Baum M, ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet.* 2005;365:60-2.
12. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant treatment for postmenopausal women with hormone-receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol.* 2005;23:1-11.
13. Coleman RE. Effect of anastrozole on bone mineral density and bone fractures: results from the arimidex (anastrozole), tamoxifen, alone or in combination (ATAC) trial [abstract]. *Eur J Cancer.* 2003;1 Suppl 5:s202.
14. Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:684-90.
15. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:1793-802.
16. Perez EA, Josse RG, Pritchard KI, et al. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women completing > 5 years of adjuvant tamoxifen [abstract 404]. *Breast Cancer Res Treat.* 2004;88 Suppl.1:s36.
17. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:1081-92.
18. Coleman RE, Banks LM, Hall E, et al. Intergroup exemestane study: 1 year results of the bone sub-protocol [abstract 402]. *Breast Cancer Res Treat.* 2004;88 Suppl 1:s35.
19. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NIH Consensus Statement. 2000;17:1-45.
20. Melton L. How many women have osteoporosis now? *Bone Miner Res.* 1995;10:175-7.
21. Hillner EB, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 Update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21: 4042-57.
22. WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its applications to screening for postmenopausal osteoporosis. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994; 843:1-129.
23. Ring F, editor. Fundamentals of bone densitometry. National Osteoporosis Society; 1998.
24. US Preventive Services Task Force. Screening for osteoporosis in postmenopausal women: recommendations and rationale. *Ann Intern Med.* 2002; 137:526-8.
25. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocrin Rev.* 2002;23:570-8.
26. Gnant M, Hausmaninger H, Samonigg H, et al. Changes in bone mineral density caused by anastrozole or tamoxifen in combination with goserelin (\pm) as adjuvant treatment for hormone-receptor positive premenopausal breast cancer: results of a randomized multicenter trial [abstract]. *Breast Cancer Res Treat.* 2002;76 Suppl 1:531.

Endereço para correspondência:

LINA BARBOSA CASSOL
 Serviço de Oncologia – Hospital São Lucas da PUCRS
 Av. Ipiranga, 6690, sala 228
 Fones: (51) 3320-3319 / (51) 9164-3227