



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Priscila Ferreira Poloni

**Avaliação da Densidade Mineral Óssea em mulheres
na pós menopausa tratadas de câncer de mama.**

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus
de Botucatu, para obtenção do título
de Mestre(a) em Ginecologia,
Obstetrícia e Mastologia.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Nahás Neto
Coorientador(a): Prof. Dr. Gilberto Uemura

**Botucatu
2014**

Priscila Ferreira Poloni

**Avaliação da densidade mineral óssea em mulheres
na pós-menopausa tratadas de câncer de mama**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós Graduação em
Ginecologia, Obstetrícia e
Mastologia, da Faculdade de
Medicina de Botucatu da
Universidade Estadual Paulista “Júlio
de Mesquita Filho”, para obtenção
do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Nahás Neto
Co-orientador: Prof. Dr. Gilberto Uemura

Botucatu
2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE - CRB 8/5651

Poloni, Priscila Ferreira.

Avaliação da Densidade Mineral Óssea em mulheres na pós menopausa
tratadas de câncer de mama / Priscila Ferreira Poloni. - Botucatu, 2014

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de
Medicina de Botucatu

Orientador: Jorge Nahás Neto

Coorientador: Gilberto Uemura

Capes: 40101150

1. Mamas - Câncer. 2. Densidade óssea - Fatores de risco. 3. Menopausa. 4.
Pós-menopausa. 5. Osteoporose. 6. Estudos transversais.

Palavras-chave: Câncer de mama; Densidade mineral óssea; Osteoporose.

Dedicatória

*À Deus,
que em sua infinita sabedoria me
conduz pelos caminhos mais incríveis
e inimagináveis. Tudo é possível por
Sua graça.*

*Ao meu marido,
Marcelo Poloni, que com seu
companheirismo incansável faz com
que os obstáculos do dia – a – dia sejam
transpostos com alegria e mansidão.
Tudo seria mais difícil sem você por
perto.*

*Aos meus pais,
Luiz e Erenice, que em sua
simplicidade e fé inabaláveis sempre
me ensinaram a nunca desistir dos
meus sonhos ainda que parecessem
inatingíveis.*

*À minha filhinha,
Luiza, que ainda em meu ventre
tem me feito conhecer o mais
profundo e puro amor. Por você,
todo meu esforço em ser exemplo.*

Agradecimentos Especiais

Às pacientes participantes desta pesquisa, que tornaram possível este trabalho.

Ao meu orientador Prof. Dr. Jorge Nahás Neto por estar sempre ao meu lado orientando, sendo exemplo de ser humano, mestre e médico. Pela importância com a qual sempre olhou não só para minha formação profissional, mas também para as minhas questões mais humanas, sempre me incentivando ao caminho do bem, da paciência e da fé.

Ao meu co-orientador Prof. Dr. Gilberto Uemura por todo apoio que sempre me concedeu desde a graduação e por sua presença sempre bem humorada.

À Prof.^a Livre-Docente Eliana Aguiar Petri Nahás que sempre esteve presente durante todo nosso trabalho, e de forma tão generosa e doce nos ofereceu todo seu conhecimento e ajuda. Sempre com sorriso em seu rosto é meu exemplo de que se pode ser mulher, mãe, médica, pesquisadora sem nunca perder a elegância.

Ao meu irmão André, que mesmo longe sempre vibrou com minhas conquistas.

A todos os meus familiares, por serem meu porto seguro, onde posso demonstrar todas as minhas fraquezas e inseguranças e mesmo assim ser sempre bem aceita.

Agradecimentos

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, pelos conhecimentos compartilhados.

Ao serviço de Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, pela disponibilização de dados e toda cooperação com nosso trabalho.

Ao Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, pela realização do DEXA.

Às enfermeiras e funcionárias do ambulatório de Ginecologia do HC- UNESP, por cuidarem com dedicação exemplar de nossas pacientes.

Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, em especial a Solange Sako Cagliari, pela competência com que nos auxilia na resolução dos problemas institucionais.

Ao Grupo de Apoio à Pesquisa (GAP) da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, em especial a José Eduardo Corrente, pela assessoria estatística prestada.

Às funcionárias da secretaria do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, por serem sempre tão prestativas.

Aos funcionários da Seção de Arquivos e Dados Médicos da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, pela colaboração durante o levantamento de dados dos prontuários médicos.

Às bibliotecárias, Luciana Pizzani e Rosemeire A. Vicente, pelo auxílio com a ficha catalográfica e referências bibliográficas.

À aluna de medicina da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, Michelle Sako Omodei, que participou ativamente de nossa pesquisa, oferecendo sua valiosa ajuda.

Sumário

Lista de Abreviaturas.....	12
Resumo.....	14
Abstract.....	17
1. Introdução.....	20
2. Objetivo.....	37
3. Publicação.....	39
3.1. Artigo Original.....	40
4. Conclusão.....	74
5. Anexos.....	76
5.1. Anexo I – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.....	77
5.2. Anexo II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	78
5.3. Anexo III – Ficha de Avaliação.....	79

Lista de Abreviaturas

ACS-	American Cancer Society
ASCO-	American Society of Clinical Oncology
BRAZOS-	Brazilian Osteoporosis Study
Ca de mama –	Câncer de mama
CDC-	Centers for disease control and prevention
DMO-	Densidade Mineral Óssea
DP-	Desvio Padrão
EAP-	Escritório de Apoio à Pesquisa
IA –	Inibidor de Aromatase
IBGE-	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC-	Intervalo de confiança
IMC-	Índice de Massa corpórea
INCA –	Instituto Nacional do Câncer
MS-	Ministério da saúde
NAMS-	North American Menopause Society
NOF-	National Osteoporosis Foundation
OMS-	Organização Mundial de Saúde
OR-	odds ratio
RE-	Receptor de estrógeno
RP-	Receptor de progesterona
SAS-	Statistical Analyses System
TCLE-	Termo de Consentimento livre e esclarecido
TH-	Terapia hormonal
UNESP-	Universidade Estadual Júlio de Mesquita Filho
WHO-	World Health Organization

Resumo

Objetivo: avaliar os fatores de risco para baixa densidade mineral óssea (DMO) em mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama comparadas a mulheres na pós-menopausa sem câncer de mama. **Métodos:** Realizou-se estudo transversal, com 112 mulheres tratadas de câncer de mama comparadas a 224 mulheres na pós-menopausa (controle), atendidas em Hospital Universitário. Foram incluídas no grupo de estudo mulheres com amenorréia ≥ 12 meses e idade ≥ 45 anos, tratadas de câncer de mama e livre de doença há pelo menos cinco anos. O grupo controle foi constituído de mulheres com amenorréia ≥ 12 meses e idade ≥ 45 anos sem câncer de mama, pareadas pela idade e tempo de menopausa, na proporção 1:2. Por meio de entrevista foram avaliados fatores de risco para baixa DMO (osteopenia e osteoporose). A DMO foi mensurada pela absorciometria de raios-X de dupla energia (DEXA) em coluna lombar (L1 a L4) e colo de fêmur. Regressão logística (*odds ratio*-OR) foi utilizada para identificar fatores associados à baixa DMO. **Resultados:** A média de idade das pacientes tratadas de câncer de mama foi de 61.3 ± 9.7 anos com tempo médio de seguimento de 10.2 ± 3.9 anos. Considerando ambos os sítios avaliados (coluna e colo de fêmur), 77.7% das mulheres tratadas de câncer de mama e 74.5% do grupo controle apresentavam baixa DMO ($p=0.302$). Na avaliação isolada da DMO em coluna lombar não houve diferença entre os grupos ($p=0.332$). Contudo, na DMO de colo de fêmur, as pacientes com câncer de mama apresentaram maior ocorrência de osteopenia (45.1%) e osteoporose (22.3%) quando comparadas ao controle (39.3% e 9.0%, respectivamente) ($p=0.0005$). Avaliando os fatores de risco para baixa DMO entre as mulheres com câncer de mama encontrou-se

que quimioterapia prévia associou-se com aumento no risco (OR 6.90; IC 95% 5.57-9.77), enquanto que exercício físico regular (OR 0.24; IC 95% 0.06-0.98) e índice de massa corpórea (IMC) ≥ 30 kg/m² (OR 0.09; IC 95% 0.02-0.37) associaram-se à redução do risco. Tabagismo, uso de terapia hormonal, tamoxifeno ou anastrozol, fratura prévia, artrite reumatóide, corticoterapia crônica e antecedente materno de fratura de quadril não influenciaram o risco.

Conclusão: Mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama apresentaram maior ocorrência de osteopenia e osteoporose em colo de fêmur quando comparadas a mulheres sem câncer de mama. História de quimioterapia prévia associou-se ao aumento do risco para baixa DMO, enquanto que atividade física regular e elevado IMC reduziram o risco em mulheres tratadas de câncer de mama.

Palavras-Chave: Câncer de Mama; Densidade Mineral Óssea; Osteoporose.

Abstract

Objective: To evaluate the risk factors for low bone mineral density (BMD) in postmenopausal breast cancer survivors compared to postmenopausal women without breast cancer. **Methods:** In this cross-sectional study, 112 breast cancer survivors were compared to 224 postmenopausal women (control), seeking healthcare at a University Hospital. Eligibility criteria included women with amenorrhea ≥ 12 months and age ≥ 45 years, treated for breast cancer and metastasis-free for at least five years. The control group consisted of women with amenorrhea ≥ 12 months, age ≥ 45 years and without breast cancer, matched by age and menopause status (in a proportion of 1:2 as sample calculation). The risk factors for low BMD (osteopenia and osteoporosis) were assessed by interviews. BMD was measured by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) at the lumbar spine (L1-L4) and femoral neck. Logistic regression model (odds ratio, OR) was used to identify factors associated with low BMD. **Results:** The mean (SD) age of breast cancer survivors was 61.3 (9.7) years, with a mean (SD) follow-up of 10.2 (3.9) years. Considering both sites assessed (spine and femoral neck), 77.7% of breast cancer survivors and 74.5% in the control group had low BMD ($p = 0.302$). The BMD at the lumbar spine did not differ between groups ($p = 0.332$). However, breast cancer survivors had a higher incidence of osteopenia (45.1%) and osteoporosis (22.3%) in the BMD at the femoral neck when compared to control (39.3% and 9.0%, respectively) ($p = 0.0005$). Univariate analyses, adjusted for age and time since menopause, revealed that chemotherapy (OR 6.90; CI 95% 5.57-9.77) was associated with higher risk for low BMD. Contrarily, regular physical

exercise (OR 0.24; 95%CI 0.06-0.98) and body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m² (OR 0.09; 95% CI 0.02-0.37) reduced risk among breast cancer survivors. Smoking, use of hormone therapy, tamoxifen or anastrozole, history of fracture, rheumatoid arthritis, corticotherapy, and maternal history of hip fracture did not influence the risk ($p>0.05$). **Conclusion:** Postmenopausal breast cancer survivors had a higher incidence of osteopenia and osteoporosis in femoral neck when compared to women without breast cancer. History of chemotherapy was indicator of risk for low BMD, whereas regular physical activity and high BMI reduced risk among breast cancer survivors.

Key words: Breast Cancer; Bone Mineral Density; Osteoporosis.

1. Introdução

O aumento na expectativa de vida proporcionou crescimento acentuado da população mais velha, tanto nos países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento. No Brasil estima-se, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), que haverá duplicação da população de idosos em termos absolutos entre 2000 e 2020, passando de 13,9 para 28,3 milhões, e em 2050, para 64 milhões de idosos¹. E como consequência da sobre mortalidade masculina, há predomínio da população feminina. Em 1980, para cada grupo de 100 mulheres, havia 98,7 homens. O Censo de 2010 mostrou 95,9 homens para cada 100 mulheres. Dessa forma, verificam-se elevações no excedente feminino na população total que, em 2010, foi de 3,9 milhões de mulheres e, em 2050, poderá atingir quase sete milhões¹. Em face destes dados, os profissionais e o sistema de saúde precisam se preocupar e se preparar para o atendimento desta importante parcela da população, uma vez que é evidente a “feminização” do envelhecimento no Brasil.

1.1. Massa Óssea

Com essa crescente elevação da sobrevida, vem aumentando as doenças relacionadas ao envelhecimento da mulher². Entre essas se destaca a osteoporose. A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a osteoporose como a redução da massa óssea associada ao desarranjo da sua microarquitetura, que resulta em maior fragilidade óssea e risco aumentado de fraturas³. Nos primeiros anos pós-menopausa, em resposta ao hipoestrogenismo, ocorre rápida perda de massa óssea⁴. O declínio na

densidade mineral óssea (DMO) e na integridade estrutural resulta em aumento do risco para osteoporose em mulheres. Esta acomete mais de 200 milhões de pessoas no mundo, sendo mais prevalente em mulheres caucasianas⁵. A principal consequência clínica da osteoporose é a fratura, que ocorre principalmente em colo de fêmur, vértebra e punho². Calcula-se que a osteoporose cause aproximadamente nove milhões de fraturas anualmente em homens e mulheres pelo mundo, dos quais mais de 4,5 milhões (51%) ocorrem na Europa e América⁶. Em 2009 foram registrados 1478 óbitos no Brasil por fratura de fêmur segundo o Ministério da Saúde⁷. A dificuldade do retorno às atividades diárias, os resultados funcionais ruins nos pós-operatórios e a alta taxa de dependência levam à redução significativa da qualidade de vida⁶.

A osteoporose é a mais comum desordem óssea caracterizada por comprometer a força óssea representada pela DMO e pela qualidade³. A DMO é determinada pelos gramas de minério sobre área ou volume. A qualidade óssea inclui grau de mineralização, tamanho do cristal de hidroxapatita, estrutura do colágeno, heterogeneidade da microestrutura óssea e conectividade da trabécula. Todos esses dados de qualidade óssea são difíceis de serem mensurados na prática clínica⁸. Em 1994, a OMS definiu como critério diagnóstico de osteoporose baseado na mensuração da DMO da coluna e do quadril por meio do DEXA (*dual energy x-ray absorptiometry*), que são reportados em T-escore ou Z-escore, sendo ambos expressos em unidades de desvio padrão (DP). O T-escore é baseado em indivíduos do mesmo sexo e raça, comparando a DMO de mulheres na pós-menopausa com a de adultos jovens (20-29 anos), e o Z-escore, nas diferenças da DMO entre indivíduos do

mesmo sexo, idade e etnia. Dessa forma, DMO com valores de T-escore maior ou igual a -1,0 DP da média é considerado normal. Um valor entre -1,0 e -2,5 DP é indicativo de osteopenia. Uma DMO de valor igual ou menor que -2,5 DP da média de adultos jovens denota osteoporose³.

O risco de uma mulher de 50 anos ou mais apresentar osteoporose e uma fratura ao longo da vida é maior do que 40%⁹. Pesquisa epidemiológica denominada *Brazilian Osteoporosis Study* (BRAZOS), avaliou os fatores clínicos de risco para fratura osteoporótica em amostra representativa de 150 diferentes cidades em cinco macros regiões brasileiras, um total de 2420 indivíduos (70% mulheres, n=1694). Aproximadamente 15% das mulheres e 13% dos homens apresentavam fratura por fragilidade óssea. Em mulheres, os principais fatores de risco foram: idade avançada, história familiar de fratura de quadril, menopausa precoce, sedentarismo, alta ingestão de fósforo, baixa qualidade de vida, diabetes mellitus, uso de benzodiazepínicos e queda recorrente. Portanto, intervenções clínicas como estimular atividade física regular e prevenir quedas podem reduzir o risco de fraturas¹⁰. O mesmo grupo de pesquisadores brasileiros publicou em 2010, novo estudo epidemiológico com 4.332 mulheres na pré e pós-menopausa. Desta vez, além do risco de fratura por fragilidade, os fatores de risco foram comparados com dados densitométricos para avaliação do risco para osteoporose. Concluíram que idade avançada, maior tempo de menopausa e antecedente pessoal de fratura por fragilidade foram fatores de risco para osteoporose. Atividade física regular, elevado IMC, dieta adequada e uso de terapia hormonal foram fatores protetores¹¹. Nahas *et al*, avaliando os fatores de risco associados à baixa

DMO em 412 mulheres na pós-menopausa, demonstraram que idade, tempo de menopausa, tabagismo, fratura prévia e história materna de fratura foram fortes indicadores clínicos de risco para baixa DMO, enquanto que o uso de terapia hormonal e elevada massa corporal mostraram-se fatores de proteção¹².

De acordo com *North American Menopause Society* (NAMS) e *National Osteoporosis Foundation* (NOF)⁴⁶, todas as mulheres na pós-menopausa deveriam ser avaliadas quanto aos fatores de risco para osteoporose e fraturas, pois atualmente o tratamento medicamentoso é indicado na associação dos valores da DMO e fatores de risco. Assim, a avaliação dos fatores associados à osteoporose e a fratura é de suma importância na abordagem de mulheres na pós-menopausa, buscando identificar as pacientes de risco para osteoporose com a instituição de medidas terapêuticas e preventivas e consequente melhoria da qualidade de vida desta faixa da população.

1.2. Câncer de Mama

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais freqüente no mundo e de maior prevalência entre as mulheres. No ano de 2012 foi estimado cerca de 1,67 milhões de casos novos em todo o mundo, o que representa 25% de todos os cânceres diagnosticados na mulher¹³. Para o Brasil, em 2014, são esperados 57.120 casos novos, com um risco estimado de 56 casos a cada 100 mil mulheres¹⁴. Os fatores de risco relacionados à vida reprodutiva da

mulher (menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade, idade da primeira gestação acima dos 30 anos), antecedentes familiares, uso de anticoncepcionais orais e de terapia hormonal estão estabelecidos em relação ao desenvolvimento do câncer de mama. Contudo, a idade é o principal fator de risco para o câncer de mama. As taxas de incidência aumentam rapidamente próximo aos 50 anos, e posteriormente, ocorrem de forma mais lenta. Essa mudança no comportamento da taxa é atribuída ao início da menopausa¹⁴. De fato, 77% dos casos ocorrem em mulheres acima dos 50 anos¹³.

Na população mundial, a sobrevida média após cinco anos da doença é de 61%, sendo que nos países em desenvolvimento é de 57% e nos países desenvolvidos essa sobrevida aumenta para 73%. A taxa de sobrevida nos Estados Unidos entre 1996 e 2004 foi de 88,7%¹⁵. Longo tempo de seguimento é recomendado após o diagnóstico e tratamento do câncer de mama; e com o envelhecer o risco de co-morbididades aumenta^{16, 17,18}. Em recente estudo, Gironés *et al*, avaliando 91 mulheres na pós-menopausa em seguimento pós-tratamento de câncer de mama, encontraram alto índice de co-morbididades. A obesidade esteve presente em 50% dos casos, hipertensão arterial em 34%, doença periférica vascular em 26% e diabetes em 13%, entre as doenças mais prevalentes. Os autores concluem que essa elevada taxa de co-morbididades não relacionadas ao câncer pode escapar do tradicional seguimento pelo oncologista. Somente o trabalho multidisciplinar poderia oferecer qualidade na assistência a essa população¹⁹. Estratégias atuais anticâncer têm contribuído para o aumento na sobrevida de pacientes oncológicos e em alguns casos o

câncer torna-se uma doença crônica^{16, 20}. Estudos indicam que as pacientes sobreviventes de câncer de mama são de elevado risco para outros cânceres, assim como para doença cardiovascular, diabetes e osteoporose; reconhecidamente uma população vulnerável^{21, 22}.

1.3. Densidade Mineral Óssea (DMO) e Câncer de Mama

Um dos efeitos a longo prazo da terapia adjuvante sobre a saúde de mulheres tratadas de câncer de mama é a baixa densidade mineral óssea, incluindo osteoporose e osteopenia, com aumento no risco de fraturas²³. Por meio de uma revisão sistemática, foi demonstrado que mulheres que sobrevivem ao câncer de mama apresentam aumento do risco para perda da massa óssea²⁴. Kanis et al. encontraram prevalência cinco vezes maior de fraturas vertebrais em sobreviventes de câncer de mama quando comparadas às mulheres de mesma faixa etária; as fraturas de quadril ou vertebrais foram associadas com aumento de 20% na taxa de mortalidade²⁵. Reconhecendo o risco para redução da DMO e as consequências na qualidade de vida é imperativo um programa de promoção da saúde óssea para as mulheres tratada de câncer de mama²³.

Quimioterapia e a hormonioterapia no tratamento do câncer de mama aumentam o risco de osteoporose, pela falência ovariana precoce em mulheres na pré-menopausa e pelo esgotamento dos níveis de estrogênio na pós-menopausa²⁶. Após um ano do início da quimioterapia adjuvante, aproximadamente 70% das mulheres desenvolvem falência ovariana associada

com a redução na DMO do colo do fêmur e coluna vertebral²⁷. Algumas evidências indicam que perda óssea significativa mantém-se 2 a 5 anos após a quimioterapia²⁸. Por outro lado, mais de 62% das pacientes com câncer de mama na pós-menopausa têm receptor de estrogênio positivo. A essas mulheres são geralmente prescritos hormonioterapia com tamoxifeno ou inibidores da aromatase (IAs) para evitar recorrência²⁹. Em mulheres na pré-menopausa, o tamoxifeno pode contribuir para a perda óssea³⁰, e os IAs aceleraram a perda óssea na pós-menopausa^{31,32,33,34,35}.

Os IAs foram introduzidos no final da década de 90 e provaram superioridade ao tamoxifeno como terapia para o câncer de mama estrogênio positivo³⁶. *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) atualmente recomenda o uso dos IAs (letrozole, anastrozole, ou exemestano), como terapia adjuvante inicial ou após o uso do tamoxifeno em mulheres na pós-menopausa³⁷. Em comparação com o tamoxifeno, las induzem a perda importante da DMO pela interrupção completa da síntese periférica de estrogênio³⁵; com consequente fratura osteoporótica³⁸. Na faixa etária da pós-menopausa, a fratura de colo de fêmur/quadril leva à necessidade de cirurgia, hospitalização prolongada, com aumento na morbimortalidade, principalmente por embolia pulmonar e infecção hospitalar³⁹. Esse aumento do risco com os IAs permanece durante todo o tratamento, em geral cinco anos e a literatura ainda não fornece dado consistente sobre a persistência ou não do risco aumentado para osteoporose após o tratamento⁴⁰. Em 2012, um estudo brasileiro, avaliando a massa óssea de 70 mulheres entre 45-65 anos tratadas de câncer de mama, observou baixa DMO no colo de fêmur (28,6%) e em

coluna lombar (45,7%). O índice de massa corpórea inferior a 30 Kg/m² e tempo de menopausa estiveram associados com baixa DMO de coluna. Quanto ao colo de fêmur, este achado foi observado em mulheres acima de 50 anos e após 50 meses do diagnóstico de câncer de mama⁴¹.

É importante que a DMO seja monitorada durante toda hormonioterapia e o tratamento com bisfosfonatos instituído sempre que necessário³⁸. Fatores relacionados ao estilo de vida também devem ser considerados na avaliação do risco para fratura osteoporótica em pacientes tratadas de câncer de mama, pois os efeitos de múltiplos fatores de risco podem ser aditivos²³. Inadequada ingestão de cálcio, deficiência de vitamina D, sedentarismo e tabagismo aumentam o risco e esses fatores são comuns em pacientes com câncer⁴². Os tratamentos oncológicos atuais e os fatores de estilo de vida colocam essas mulheres em risco significativo de redução da DMO. A *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) recomenda avaliação da DMO em mulheres com câncer de mama para: 1- todas aquelas com idade $\geq$ 65 anos; 2- todas aquelas com idade entre 60 e 64 anos com fatores de risco como história familiar, peso inferior a 70 kg, história prévia de fratura não traumática; 3- mulheres na pós-menopausa usuárias de inibidores da aromatase; 4- mulheres na pré-menopausa com falência ovariana induzida por quimioterapia ou ooforectomia²⁴. Entretanto, há poucos dados em relação à incorporação dessas diretrizes na prática clínica e no seguimento de mulheres tratadas de câncer de mama^{43,44}.

1.4. Justificativa

Devido ao diagnóstico precoce e a melhora dos tratamentos observa-se aumento na população de sobreviventes de câncer de mama e suas comorbidades incluindo a osteoporose que emerge como causa competitiva de morbidade ao longo da vida dessas mulheres. Portanto, torna-se importante a avaliação da saúde óssea como base para o adequado dimensionamento e direcionamento de ações de saúde, sobretudo o estabelecimento de medidas de prevenção primárias e secundárias, com reflexos nos custos socioeconômicos decorrentes do monitoramento e tratamento das pacientes acometidas.

1.5. Referências

- 1- IBGE [Internet]. Censo 2010 [cited 2014 Ago 5]. Available from: http://www.censo2010.ibge.gov.br/resultados_do_censo2010.php
 - 2- Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. 2002; 359:1761-7.
 - 3- Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int*. 1994; 4:368-81.
-

- 4- Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type1 e type 2 osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. J Bone Miner Res. 1998; 13:763-73.
 - 5- Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. Bone. 2006; 38:S4-9.
 - 6- WHO Scientific Group on the Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care. Level met in Summary Meeting Report. Brussels; 2004.
 - 7- Ministério da Saúde. Portal da Saúde [Internet]. Saúde do idoso [cited 2014 Ago 5]. Available from: http://www.saude.gov.br/saude_do_idoso.htm
 - 8- NIH. Consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA. 2001; 85:785-95.
 - 9- NAMS. Management of Osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of the North American Menopause Society Menopause. Menopause. 2010; 17:25-54.
 - 10- Pinheiro MM, Ciconelli RM, Matini LA, Ferraz MB. Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). Osteoporos Int. 2009; 20:399-408.
-

- 11- Pinheiro MM, Reis Neto ET, Machado FS, Omura F, Yang JH, Szejnfeld J. Risk factors for osteoporotic fractures and low bone density in pre e postmonopausal women. Rev Saude Publica. 2010; 44:479-85.
 - 12- Nahas EAP, Kawakami MS, Nahas-Neto J, Buttros DA, Cangussu L, Rodrigues AB. Assessment of risk factors for low bone mineral density in Brazilian postmenopausalwomen. Climacteric. 2011; 14:220-7.
 - 13- American Cancer Society [Internet]. Breast cancer facts & figures 2013-2014 [cited 2014 Ago 5]. Available from: <http://www.cancer.org/acs/>
 - 14- Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer [Internet]. Síntese de resultados e comentários [cited 2014 Ago 5]. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp>.
 - 15- Redig AJ, Munshi HG. Care of the cancer survivor: metabolic syndrome after hormone-modifying therapy. Am J Med. 2010; 123:87.e1-87.e6.
 - 16- Ganz PA. Survivorship: adult cancer survivors. Prim Care. 2009; 36:721-41.
 - 17- Patterson RE, Flatt SW, Saquib N, Rock CL, Caan BJ, Parker BA, et al. Medical comorbidity predict mortality in women with a history of early stage breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2010; 122:859-65.
-

- 18- Buttros DAB, Nahas EAP, Vespoli HL, Uemura G, Almeida BR, Nahas-Neto J. Risk of metabolic syndrome in postmenopausal breast cancer survivors. *Menopause*. 2013; 20:448-54.
 - 19- Gironés R, Torregrosa D, Díaz-Beveridge R. Co morbidity, disability and geriatric syndromes in elderly breast cancer survivors. Results of a single-center experience. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010; 73:236-45.
 - 20- Geiger S, Lange V, Suhl P, Heinemann V, Stemmler HJ. Anticancer therapy induced cardiotoxicity: review of the literature. *Anticancer Drugs*. 2010; 21:578-90.
 - 21- Rao AV, Demark-Wahnefried W. The older cancer survivor. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006; 60:131-43.
 - 22- Mosher CE, Sloane R, Morey MC, Snyder DC, Cohen HJ, Miller PE, et al. Associations between lifestyle factors and quality of life among older long-term breast, prostate, and colorectal cancer survivors. *Cancer*. 2009; 115:4001-9.
 - 23- Kim HS, Cho YP, Kim SJ, Lee JE, Kim JH. Low bone density in breast cancer survivors in Korea: prevalence, risk factors and associations with health-related quality of life. *Eur J Oncol Nurs*. 2012; 17:196-203.
 - 24- Habidel-Razewq H, Awidi A. Bone health in breast cancer survivors. *J Cancer Res Ther*. 2011; 7:256-63.
-

- 25- Kanis JA, McCloskey EV, Powles T, Paterson AH, Ashley S, Spector T. A high incidence of vertebral fracture in women with breast cancer. *Br J Cancer*. 1999; 79:1179-81.
- 26- Waltman NL, Ott CD, Twiss JJ, Gross GJ, Lindsey AM, Moore TE. Bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women treated for breast cancer. *Cancer Nurs*. 2008; 31:182-90.
- 27- Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001; 19:3306-11.
- 28- Vehmanen L, Saarto T, Elomaa I, Makela P, Valimaki M, Blomqvist C. Long-term impact of chemotherapy-induced ovarian failure on bone mineral density (BMD) in premenopausal breast cancer patients. The effect of adjuvant clodronate treatment. *Eur J Cancer*. 2001; 37:2373-8.
- 29- Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA, 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.
- 30- Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, Tidy A, Ashley S. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol*. 1996; 14:78-84.
-

- 31- Lester J, Dodwell D, McCloskey E, Coleman R. The causes and treatment of bone loss associated with carcinoma of the breast. *Cancer Treat Rev.* 2005; 31:115-42.
- 32- Geisler J, Lonning PE, Krag LE, Lokkevik E, Risberg T, Hagen AI, et al. Changes in bone and lipid metabolism in postmenopausal women with early breast cancer after terminating 2-year treatment with exemestane: a randomised, placebo-controlled study. *Eur J Cancer.* 2006; 42:2968-75.
- 33- Eastell R, Adams JE, Coleman RE, Howell A, Hannon RA, Cuzick J, et al. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. *J Clin Oncol.* 2008; 26:1051-7.
- 34- Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2008; 9:45-53.
- 35- Hadji P, Body JJ, Aapro MS, Brufsky A, Coleman RE, Guise T, et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol.* 2008; 19:1407-16.
- 36- Yamamoto DS, Viale PH. Update on identifying and managing osteoporosis in women with breast cancer. *Clin J Oncol Nurs.* 2009; 13:18-29.
-

- 37- Chien AJ, Goss PE. Aromatase inhibitors and bone health in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24:5305-12.
- 38- Body JJ. Increased fracture rate in women with breast cancer: a review of the hidden risk. *BMC Cancer*. 2011; 11:384.
- 39- Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int*. 2000; 11:556-61.
- 40- Mackey JR, Joy AA. Skeletal health in postmenopausal survivors of early breast cancer. *Int J Cancer*. 2005; 114:1010-5.
- 41- Conde DM, Costa-Paiva L, Martinez EZ, Mendes Pinto-Neto A. Low bone mineral density in middle-aged breast cancer survivors: prevalence and associated factors. *Breast Care*. 2012; 7:121-5.
- 42- Michaud LB. Managing cancer treatment-induced bone loss and osteoporosis in patients with breast or prostate cancer. *Am J Health Syst Pharm*. 2010; 67:20-30.
- 43- Ligibel JA, O'Malley AJ, Fisher M, Daniel GW, Winer EP, Keating NL. Patterns of bone density evaluation in a community population treated with aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 134:1305-13.
- 44- Centers for Disease Control and Prevention [Internet] [cited 2014 Ago 5]. Available from: www.cdc.gov/physicalactivity
-

- 45- NCEP Expert Panel on the detection, evaluation, and treatment of high blood pressure in adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Adult Treatment Panel III (ATP III). JAMA. 2001; 285:2444-9.
- 46- NOF [Internet]. National Osteoporosis Foudnation 2010 [cited 2014 Ago 5]. Available from: www.nof.org/professionals/clinicians
-

2. Objetivo

O objetivo deste estudo foi avaliar os fatores de risco para baixa densidade mineral óssea em mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama comparadas a mulheres na pós-menopausa sem câncer de mama.

3. Publicação

Avaliação dos fatores de risco para baixa densidade mineral óssea em mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama

Evaluation of risk factors for low bone mineral density in postmenopausal breast cancer survivors

Priscila Ferreira Poloni¹, Jorge Nahás Neto², Michelle Sako Omodei¹, Heloísa De Luca Vespoli³, Gilberto Uemura³, Eliana Aguiar Petri Nahás²

¹ Programa de Pós-graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

² Setor de Climatério & Menopausa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

³ Centro de Avaliação em Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

RESUMO

Objetivo: avaliar os fatores de risco para baixa densidade mineral óssea (DMO) em mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama comparadas a mulheres na pós-menopausa sem câncer de mama. **Métodos:** Realizou-se estudo transversal, com 112 mulheres tratadas de câncer de mama comparadas a 224 mulheres na pós-menopausa (controle), atendidas em Hospital Universitário. Foram incluídas no grupo de estudo mulheres com amenorréia ≥ 12 meses e idade ≥ 45 anos, tratadas de câncer de mama e livres de doença há pelo menos cinco anos. O grupo controle foi constituído de mulheres com amenorréia ≥ 12 meses e idade ≥ 45 anos sem câncer de mama, pareadas pela idade e tempo de menopausa, na proporção 1:2. Por meio de entrevista foram avaliados fatores de risco para baixa DMO (osteopenia e osteoporose). A DMO foi mensurada pelo DEXA em coluna lombar (L1 a L4) e colo de fêmur. Regressão logística (*odds ratio*-OR) foi utilizada para identificar

fatores associados à baixa DMO. **Resultados:** A média de idade das pacientes tratadas de câncer de mama foi de 61.3 ± 9.7 anos com tempo médio de seguimento de 10.2 ± 3.9 anos. Considerando ambos os sítios avaliados (coluna e colo de fêmur), 77.7% das mulheres tratadas de câncer de mama e 74.5% do grupo controle apresentavam baixa DMO ($p=0.302$). Na avaliação isolada da DMO em coluna lombar não houve diferenças entre os grupos ($p=0.332$). Contudo, na DMO de colo de fêmur, as pacientes com câncer de mama apresentaram maior ocorrência de osteopenia (45.1%) e osteoporose (22.3%) quando comparadas ao controle (39.3% e 9.0%, respectivamente) ($p=0.0005$). Avaliando os fatores de risco para baixa DMO entre as mulheres com câncer de mama encontrou-se que quimioterapia prévia associou-se com aumento no risco (OR 6.90; IC 95% 5.57-9.77), enquanto que exercício físico regular (OR 0.24; IC 95% 0.06-0.98) e índice de massa corpórea (IMC) ≥ 30 kg/m² (OR 0.09; IC 95% 0.02-0.37) associaram-se a redução do risco. Tabagismo, uso de terapia hormonal, tamoxifeno ou anastrozol, fratura prévia, artrite reumatóide, corticoterapia crônica e antecedente materno de fratura de quadril não influenciaram o risco. **Conclusão:** Mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama apresentaram maior ocorrência de osteopenia e osteoporose em colo de fêmur quando comparadas a mulheres sem câncer de mama. História de quimioterapia prévia associou-se ao aumento do risco para baixa DMO, enquanto que atividade física regular e elevado IMC reduziram o risco em mulheres tratadas de câncer de mama.

Palavras-chave: Menopausa; Câncer de Mama; Osteoporose; Densidade Mineral Óssea.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the risk factors for low bone mineral density (BMD) in postmenopausal breast cancer survivors compared to postmenopausal women without breast cancer. **Methods:** In this cross-sectional study, 112 breast cancer survivors were compared to 224 postmenopausal women (control), seeking healthcare at a University Hospital. Eligibility criteria included women with amenorrhea ≥ 12 months and age ≥ 45 years, treated for breast cancer and metastasis-free for at least five years. The control group consisted of women with amenorrhea ≥ 12 months, age ≥ 45 years and without breast cancer, matched by age and menopause status (in a proportion of 1:2 as sample calculation). The risk factors for low BMD (osteopenia and osteoporosis) were assessed by interviews. BMD was measured by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) at the lumbar spine (L1-L4) and femoral neck. Logistic regression model (odds ratio, OR) was used to identify factors associated with low BMD. **Results:** The mean (SD) age of breast cancer survivors was 61.3 (9.7) years, with a mean (SD) follow-up of 10.2 (3.9) years. Considering both sites assessed (spine and femoral neck), 77.7% of breast cancer survivors and 74.5% in the control group had low BMD ($p = 0.302$). The BMD at the lumbar spine did not differ between groups ($p = 0.332$). However, breast cancer survivors had a higher incidence of osteopenia (45.1%) and osteoporosis (22.3%) in the BMD at the femoral neck when compared to control (39.3% and 9.0%, respectively) ($p = 0.0005$). Univariate analyses, adjusted for age and time since menopause, revealed that chemotherapy (OR 6.90; CI 95% 5.57-9.77)

was associated with higher risk for low BMD. Contrarily, regular physical exercise (OR 0.24; 95%CI 0.06-0.98) and body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m² (OR 0.09; 95% CI 0.02-0.37) reduced risk among breast cancer survivors. Smoking, use of hormone therapy, tamoxifen or anastrozole, history of fracture, rheumatoid arthritis, corticotherapy, and maternal history of hip fracture did not influence the risk ($p>0.05$). **Conclusion:** Postmenopausal breast cancer survivors had a higher incidence of osteopenia and osteoporosis in femoral neck when compared to women without breast cancer. History of chemotherapy was indicator of risk for low BMD, whereas regular physical activity and high BMI reduced risk among breast cancer survivors.

Key words: Menopause; Breast Cancer; Osteoporosis; Bone Mineral Density.

INTRODUÇÃO

Na população mundial, a sobrevida média após cinco anos do diagnóstico do câncer de mama é de 61%, sendo que nos países em desenvolvimento é de 57% e nos países desenvolvidos essa sobrevida aumenta para 73%¹. O diagnóstico precoce do câncer de mama é fundamental para que ocorra uma redução da mortalidade pela doença. No Brasil, o rastreamento mamográfico para mulheres de 50 a 69 anos é a estratégia recomendada para controle do câncer de mama². Na última década, o rastreamento mamográfico populacional nos EUA proporcionou uma redução na mortalidade por câncer de mama de 1,6% a 3,4% ao ano. Embora essa redução na mortalidade se deva também a tratamentos mais eficazes para a doença, muito é consequência de sua detecção precoce com o rastreamento populacional¹. Longo tempo de seguimento é recomendado após o diagnóstico e tratamento do câncer de mama; e com o envelhecer o risco de comorbidades aumenta³⁻⁵. Estratégias atuais anticâncer têm contribuído para o aumento na sobrevida de pacientes oncológicos e em alguns casos o câncer torna-se uma doença crônica^{3,6}. Estudos indicam que as pacientes sobreviventes de câncer mama são de elevado risco para outros cânceres, assim como para doença cardiovascular, diabetes e osteoporose; reconhecidamente uma população vulnerável⁷⁻⁹.

Um dos efeitos a longo prazo da terapia adjuvante sobre a saúde de mulheres tratadas de câncer de mama é a baixa densidade mineral óssea, incluindo osteoporose e osteopenia, com aumento no risco de fraturas¹⁰⁻¹³. Por

meio de uma revisão sistemática, foi demonstrado que mulheres que sobrevivem ao câncer de mama apresentam aumento do risco para perda da massa óssea¹⁴. Kanis et al. encontraram prevalência cinco vezes maior de fraturas vertebrais em sobreviventes de câncer de mama quando comparadas às mulheres de mesma faixa etária; as fraturas de quadril ou vertebrais foram associadas com aumento de 20% na taxa de mortalidade¹⁵. Reconhecendo o risco para redução da densidade mineral óssea e as consequências sobre a qualidade de vida, é imperativo um programa de promoção da saúde óssea para as mulheres tratadas de câncer de mama¹¹.

Baseado neste contexto, o objetivo do presente estudo foi avaliar os fatores de risco para baixa densidade mineral óssea (DMO) em mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama comparadas a mulheres na pós-menopausa sem câncer de mama.

MÉTODOS

Desenho do Estudo e Seleção da Amostra

Trata-se de estudo transversal e comparativo. O grupo populacional foi constituído de pacientes atendidas no Centro de Avaliação em Mastologia e no Ambulatório de Climatério & Menopausa da Faculdade de Medicina de Botucatu, de junho de 2013 a maio de 2014. O cálculo do tamanho amostral foi embasado no estudo de Conde *et al.*¹⁶ que encontraram baixa DMO (osteopenia e/ou osteoporose) em 45,7% de mulheres na pós-menopausa

tratadas de câncer de mama. Considerando essa frequência, com nível de significância de 5% e um erro tipo II de 10% (poder do teste de 90%), foi estimada a necessidade de avaliar, no mínimo, 105 pacientes com câncer de mama. Foram incluídas no grupo de estudo mulheres com: (1) data da última menstruação há pelo menos 12 meses e idade ≥ 45 anos; (2) diagnóstico histológico de câncer de mama; (3) ter completado tratamentos cirúrgico, radioterápico, hormonioterápico e quimioterápico (quando indicado); (4) estar livre de doença há pelo menos cinco anos; (5) não etilista e não usuárias de drogas. O grupo controle foi constituído de mulheres com data da última menstruação há pelo menos 12 meses e idade ≥ 45 anos, sem câncer de mama, pareadas pela idade e tempo de menopausa, na proporção de um caso para dois controles (1:2), a partir de um banco de dados. Assim, foram incluídas no estudo 112 mulheres tratadas de câncer de mama e 224 mulheres na pós-menopausa (controles). Foram esclarecidos, para as pacientes selecionadas, os objetivos e procedimentos a que seriam submetidas, e solicitadas as assinaturas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), exigência da resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Metodologia

No dia da consulta foram coletados, por meio de entrevista individual, os seguintes dados: idade, idade e tempo de menopausa, paridade, tabagismo (fumo atual independentemente do número de cigarros), etilismo (consumo

regular de quatro drinques/dia), uso de terapia hormonal prévia ou de corticoterapia crônica, história pessoal de hipertensão, diabetes, artrite reumatóide, doenças da tireóide, fratura por fragilidade (quadril, vértebra, punho), antecedente materno de fratura de quadril e atividade física. Foram consideradas ativas as mulheres que praticavam exercícios físicos aeróbicos de intensidade moderada, pelo menos 30 minutos, cinco vezes na semana (150/min/sem) ou exercícios de força três dias por semana¹⁷.

Foram obtidos os seguintes dados para avaliação antropométrica: peso, altura e índice de massa corpórea ($IMC = \text{peso} / \text{altura}^2$). Para mensuração do peso, foi utilizada balança antropométrica eletrônica, tipo plataforma da marca Filizola®, graduada a cada 100g, capacidade até 150 kg, com precisão de 0,1 kg, com a paciente descalça e com o mínimo de roupa. A estatura foi determinada em estadiômetro vertical afixado à balança, com precisão de 0,1cm, sendo a paciente orientada a manter-se em posição ortostática, com braços ao lado do corpo, cabeça orientada a frente, descalça, mantendo os pés juntos e em inspiração profunda. Foram empregados os critérios da *World Health Organization* (WHO) de 2002 para classificação das pacientes, conforme o IMC: menor que 24,9kg/m² como normal, de 25-29,9kg/m² sobrepeso, e $\geq 30,0$ kg/m² obesidade.

A partir do levantamento de dados dos prontuários foram obtidas informações sobre o peso prévio (na ficha anestésica) e o câncer de mama quanto ao diâmetro do tumor, tipo e graduação histológica, tipo de cirurgia e estudo imunohistoquímico (receptores de estrogênio e progesterona, e HER-2), tempo de seguimento e tratamentos coadjuvantes (radioterapia, quimioterapia

e hormonioterapia). O diâmetro do tumor foi obtido a partir dos laudos histopatológicos e graduado histologicamente em grau I (bem diferenciado), II (moderadamente diferenciado) e III (indiferenciado), de acordo com método que utiliza como critérios os aspectos arquiteturais, o grau de diferenciação nuclear e o índice mitótico.

A DMO foi mensurada por meio da absorciometria de raios-X de dupla energia (DEXA) em coluna lombar (L1 a L4) e colo de fêmur, pelo aparelho Hologic QDR-2000 (Waltham, MA, USA). A técnica baseia-se na atenuação, pelo corpo do paciente, de um feixe de radiação gerado por uma fonte de raios-X com dois níveis de energia. Os coeficientes de variação no período dos exames foram inferiores a 2%. Os valores foram classificados pelo *T-score* que corresponde ao valor de DMO média de mulheres jovens normais menos a DMO da paciente, dividido pelo desvio-padrão (DP) da média de jovens normais. As participantes foram classificadas de acordo com o valor de *T-score* empregando os critérios da WHO¹⁸ como: normal quando valor maior ou igual -1,0 DP; osteopenia entre -1,0 e -2,4 DP; e osteoporose valor igual ou menor que -2,5 DP. As participantes com valores de *T-score* de coluna total e/ou de colo de fêmur $< -1,0$ DP (osteopenia e osteoporose) foram consideradas com baixa DMO. Todos os exames foram realizados pelo Setor de Radiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Análise Estatística

A partir dos dados foram construídas as tabelas das variáveis que influenciam no risco para baixa DMO, segundo grupo de mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama e sem câncer de mama (controle).

Para análise dos dados foram calculados as médias e desvio padrão para as variáveis quantitativas e os percentuais para as variáveis qualitativas. Para comparação entre os grupos em relação às características quantitativas foi empregado o Teste *t-student*. Na associação entre a frequência das características clínicas categóricas foi empregado o Teste do Qui-quadrado ou Exato de Fisher. Foi realizada análise multivariada por regressão logística binária, considerando-se nível de significância $P < 0,05$ e intervalo de confiança (IC) de 95%, com cálculo da respectiva *odds ratio* (OR), sendo o grupo de mulheres tratadas de câncer de mama, para se observarem as possíveis associações existentes entre o risco para baixa DMO (variável dependente) e as variáveis influentes do risco (variáveis independentes), sendo ajustada para idade e tempo de menopausa (variáveis confundidoras). Todas as variáveis analisadas foram testadas através do ajuste do modelo de regressão logística múltipla utilizando procedimento “stepwise” para as variáveis que apresentaram diferença significativa. Todos os testes estatísticos foram bilaterais e o nível de significância adotado foi de 5%. As análises foram realizadas utilizando-se o *Statistical Analyses System* (SAS), versão 9.2, pelo Escritório de Apoio à Pesquisa (EAP) da Faculdade de Medicina de Botucatu que deu o atendimento metodológico e conduziu os procedimentos estatísticos.

RESULTADOS

As características iniciais das pacientes na pós-menopausa tratadas de câncer de mama (n=112) e sem a doença (controle, n=224), foram submetidas à comparação estatística, e estão representadas nas Tabelas 1 e 2, e na Figura 1. Na Tabela 1 verificou-se que os grupos foram homogêneos para as seguintes variáveis: idade, idade e tempo de menopausa, paridade, IMC e DMO de coluna lombar ($p>0,05$). Observou-se diferença estatisticamente significativa quanto a DMO de colo de fêmur. As pacientes tratadas de câncer de mama apresentaram menor DMO de colo de fêmur quando comparadas ao controle ($p=0.002$). Na comparação entre o IMC no momento do diagnóstico do câncer de mama e o atual (27.9 ± 5.4 vs $29.3 \pm 6,1$ kg/m²) observou-se ganho significativo de massa corpórea ($p<0.05$) no tempo médio de seguimento de 10.2 ± 3.9 anos (dados não demonstrados).

Na comparação dos fatores associados à baixa densidade mineral óssea entre mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama e o grupo controle, verificou-se que os grupos foram homogêneos para os seguintes fatores: faixa etária, idade e tempo de menopausa, número de filhos, tabagismo, etilismo, obesidade, atividade física, antecedente de diabetes, hipertensão, artrite reumatóide, uso de corticóide, fratura prévia e história materna de fratura de quadril. Entre as pacientes tratadas de câncer de mama, menor porcentagem relatou uso prévio de TH quando comparadas ao grupo controle (15.2% VS 34.0%) (Tabela 2). Quanto ao tempo de uso de TH não houve diferença entre os grupos; as pacientes tratadas de câncer de mama

usaram em média $3,1 \pm 2,6$ anos e o controle $3,9 \pm 2,6$ anos ($p=0,203$) (dado não demonstrado).

De acordo com os critérios da WHO, considerando ambos os sítios avaliados (coluna e colo de fêmur), 77.7% das mulheres tratadas de câncer de mama e 74.5% do grupo controle apresentavam baixa DMO (osteopenia e osteoporose em conjunto), sem diferença significativa entre os grupos ($p=0.302$) (Figura 1). Na avaliação da DMO em coluna lombar das pacientes tratadas de câncer de mama e no controle, observaram-se valores de normalidade em 41.1% e 38.4%, osteopenia em 39.3% e 46.9% e osteoporose em 19.6% e 14.7%, respectivamente ($p=0.332$). Na DMO de colo de fêmur foi observada diferença significativa entre os grupos ($p=0.0005$). As pacientes com câncer de mama apresentaram maior ocorrência de osteoporose (22.3%) e osteopenia (45.1%) quando comparadas ao controle (9.0% e 39.3%, respectivamente) (Figura 1).

Na análise do risco para baixa DMO na presença de variáveis influentes, ajustada para idade e tempo de menopausa, encontrou-se que, entre as mulheres com câncer de mama, a quimioterapia prévia associou-se com aumento no risco (OR 6.90; IC 95% 5.57-9.77), enquanto que a prática de exercício físico regular (OR 0.24; IC 95% 0.06-0.98) e o IMC acima de 30 kg/m^2 (OR 0.09; IC 95% 0.02-0.37) associaram-se à redução do risco. Demais variáveis avaliadas (tabagismo, uso de terapia hormonal, tamoxifeno ou anastrozol, fratura prévia, artrite reumatóide, corticoterapia crônica e antecedente materno de fratura de quadril) não influenciaram o risco para baixa DMO (Tabela 3).

No momento do diagnóstico do câncer de mama, 57.1% estavam no estágio II, 91.1% eram do tipo ductal, 59,8% dos nódulos entre 2 a 5 cm, 75% apresentavam axila negativa e 77.7% com RE/RP positivos, sendo que 83% realizaram radioterapia e 57.1% quimioterapia, e 64.3% foram usuárias de tamoxifeno (Tabela 4). Apenas oito pacientes (7.1%) fizeram uso de inibidor da aromatase (anastrozol).

Tabela 1. Comparação das características clínicas iniciais entre mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama e mulheres na pós-menopausa (controle).

Parâmetros	CA de mama (n=112)	Controle (n=224)	Valor de <i>p</i> *
Idade (anos)	61.3 (9.7)	61.1 (9.5)	0.818
Idade da menopausa (anos)	46.8 (5.3)	47.8 (5.0)	0.09
Tempo de menopausa (anos)	14.5 (8.5)	13.2 (8.1)	0.195
Paridade (nº filhos)	2.7 (1.9)	2.9 (1.9)	0.308
IMC (kg/m ²)	29.3 (6.1)	28.4 (5.0)	0.116
DMO colo de fêmur (DP)	-1.35 (1.5)	-0.84 (1.2)	0.002
DMO coluna lombar (DP)	-1.17 (1.3)	-1.15 (1.5)	0.931

Valores médios (desvio padrão). IMC, índice de massa corporal; DMO, densidade mineral óssea; DP, valores em desvio padrão do T-score.

*Diferença significativa se $p < 0,05$ (Teste *t* - Student).

Tabela 2. Comparação dos fatores associados à baixa densidade mineral óssea entre mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama e mulheres na pós-menopausa (controle).

Características	CA Mama (n=112)	Controle (n=224)	Valor de p*
Faixa Etária (anos)			0.996
< 50	14(12.5)	28 (12.5)	
50-59	38 (33.9)	75 (33.5)	
≥ 60	60 (53.6)	121 (54.0)	
Idade menopausa (anos)			0.340
≤ 40	16 (14.3)	24 (10.7)	
>40	96 (85.7)	200 (89.3)	
Tempo menopausa (anos)			0.502
≤ 5	14 (12.5)	39 (17.4)	
6-10	32 (28.5)	62 (27.7)	
> 10	66 (59.0)	123 (54.9)	
Número de filhos			0.072
0	17 (15.2)	17 (8.5)	
≥ 1	95 (84.8)	182 (91.5)	
Tabagismo			0.274
Sim	13 (11.6)	36 (16.1)	
Não	99 (88.4)	188 (83.9)	
Uso de TH			0.005
Sim	17 (15.2)	76 (34.0)	
Não	95 (84.8)	148 (66.0)	
Exercício físico			0.930
Sim	29 (25.9)	59 (26.3)	
Não	83 (74.1)	165 (73.7)	
IMC (kg/m ²)			0.064
≤ 24,9	26 (23.2)	55 (24.9)	
25 - 29,9	37 (33.0)	85 (38.5)	
≥ 30	49 (43.8)	81 (36.6)	

Tabela 2. Continuação.

Características	CA Mama (n=112)	Controle (n=224)	Valor de p*
Diabetes			0.153
Sim	19 (17.0)	25 (12.1)	
Não	93 (83.0)	198 (88.8)	
Hipertensão			0.061
Sim	52 (46.4)	81 (36.3)	
Não	60 (53.6)	142 (63.7)	
Alcoolismo			0.056 [#]
Sim	2 (1.8)	1 (0.5)	
Não	110 (98.2)	223 (99.5)	
Artrite Reumatóide			0.549 [#]
Sim	5 (4.5)	13 (5.8)	
Não	107 (95.5)	211 (94.2)	
Uso de cortióide			0.109 [#]
Sim	5 (4.5)	21 (9.4)	
Não	107 (95.5)	202 (90.6)	
Fratura prévia			0.223
Sim	10 (8.9)	29 (13.2)	
Não	102 (91.1)	190 (86.8)	
Fratura materna de quadril			0.079
Sim	12 (10.7)	38 (17.0)	
Não	100 (89.3)	186 (83.0)	

Valores expressos em número e porcentagem entre parênteses.

TH, terapia hormonal; IMC, índice de massa corporal.

*Diferença significativa $p < 0,05$ (Teste do Qui-Quadrado ou [#]Teste Exato de Fisher)

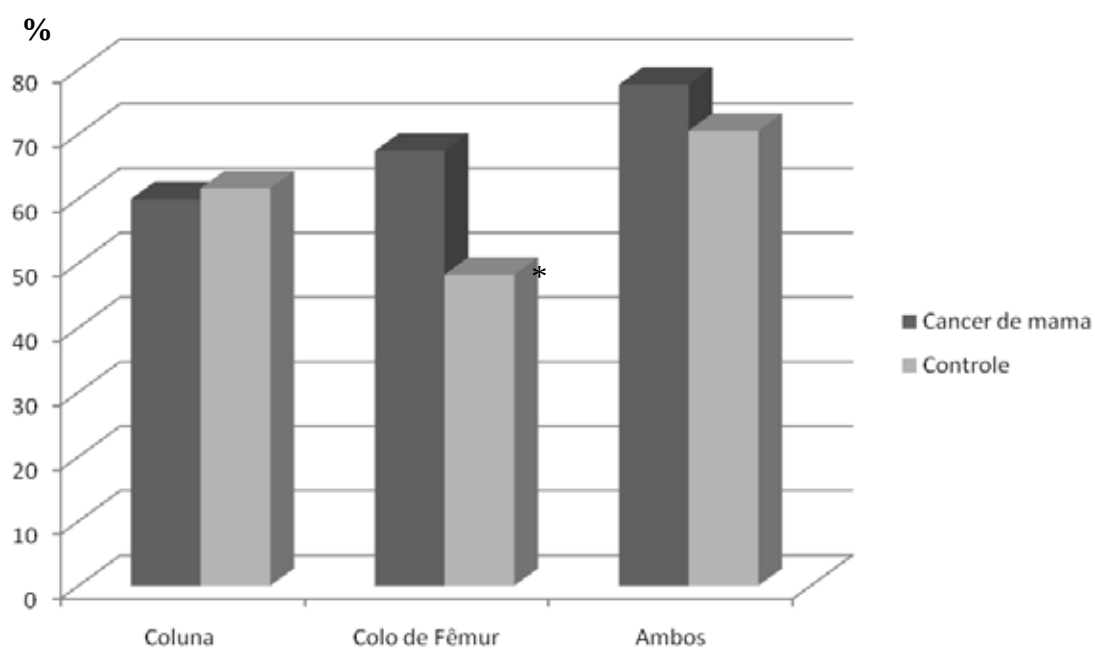


Figura 1- Comparação da prevalência de baixa densidade mineral óssea (T-score < -1,0 DP, osteopenia e osteoporose) entre mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama (n=112) e mulheres na pós-menopausa (controle, n=224).

*Diferença significativa $p < 0,05$ (Teste do Qui-Quadrado).

Tabela 3. Análise multivariada em função das variáveis clínicas influentes no risco para baixa densidade mineral óssea entre as mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama.

Variáveis	Odds ratio (OR) [#]	IC 95%	Valor de p [*]
Exercício Físico regular	0.24	0.06-0.98	0.047
IMC ≥ 30 kg/m ²	0.09	0.02-0.37	0.001
Quimioterapia	6.90	5.57-9.77	0.002

IC, intervalo de confiança; TH, terapia hormonal; IMC, índice de massa corpórea. Apresentados apenas os resultados estatisticamente significativos; demais variáveis não mostraram significância.

[#]Odds Ratio (OR) ajustado para idade e tempo de menopausa.

^{*}Diferença significativa se $p < 0,05$ (Regressão logística).

Tabela 4. Características tumorais e tratamentos oncológicos das 112 mulheres tratadas de câncer de mama.

Parâmetros	N (%)
Estadiamento	
I	19 (17.0)
II	64 (57.1)
III	29 (25.9)
Tipo histológico	
Ductal	102 (91.1)
Lobular	10 (8.9)
Tamanho tumoral (cm)	
≤ 2	33 (29.5)
>2 e ≤ 5	67 (59.8)
> 5	12 (10.7)
Axila	
negativa	84 (75.0)
positiva	28 (25.0)
Receptores hormonais	
RE / RP negativos	25 (22.3)
RE / RP positivos	87 (77.7)
HER-2	
- /+ /++	77 (68.7)
+++	35 (31.3)
Tipo de cirurgia	
Conservadora	55 (49.0)
Mastectomia	57 (51.0)
Radioterapia	
Não	19 (17.0)
Sim	93 (83.0)
Quimioterapia	
Não	48 (42.9)
Sim	64 (57.1)
Uso de Tamoxifeno	
Não	40 (35.7)
Sim	72 (64.3)

Valores expressos em número e porcentagem entre parênteses.

N, número de pacientes; RE, receptor de estrogênio; RP, receptor de progesterona; HER-2, receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano.

DISCUSSÃO

No presente estudo, mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama apresentaram maior ocorrência de osteopenia e osteoporose em colo de fêmur quando comparadas a mulheres sem câncer de mama. História prévia de quimioterapia associou-se com aumento do risco para baixa DMO, enquanto atividade física regular e elevado IMC reduziram o risco em mulheres tratadas de câncer de mama. Diagnóstico densitométrico de osteopenia e osteoporose foram demonstrados em 77,7% das mulheres tratadas de câncer de mama. Esses resultados estão em concordância com outros estudos que encontraram elevada prevalência de baixa DMO em mulheres tratadas de câncer de mama. Twiss *et al.*, avaliando 249 mulheres tratadas de câncer de mama, relataram que 69% apresentavam osteopenia e/ou osteoporose em coluna lombar e/ou colo de fêmur¹⁹. Em 2012, um estudo brasileiro, avaliando a massa óssea de 70 mulheres entre 45-65 anos tratadas de câncer de mama, observou baixa DMO no colo de fêmur (28,6%) e em coluna lombar (45,7%)¹⁶. Kim *et al*, estudando 136 mulheres coreanas tratadas de câncer de mama, demonstraram baixa DMO em 40,4% dos casos¹¹.

Apesar da crescente preocupação sobre a saúde óssea, dados sobre DMO entre mulheres tratadas de câncer de mama em comparação a mulheres sem câncer ainda são escassos. No presente estudo foi observada maior ocorrência de baixa DMO de colo de fêmur em mulheres tratadas de câncer de mama quando comparadas ao controle. Em subgrupo de mulheres na pós-menopausa participantes do *Women's Health Initiative Observational Study*

foram investigadas as diferenças de DMO entre mulheres tratadas de câncer de mama (n=209) e um grupo sem câncer (n=5759). As sobreviventes de câncer de mama apresentaram significativamente menor valor de DMO de corpo total e de quadril, após ajuste para idade, raça e tempo de menopausa, com 55% maior risco de fratura de quadril quando comparadas a mulheres sem câncer. Os pesquisadores observaram ainda que 77% das mulheres com osteoporose não foram diagnosticadas pelos profissionais que realizaram o seguimento após o câncer de mama¹⁰. Em 2014, Peppone *et al.*, utilizando dados do *Medicare Current Beneficiary Survey*, avaliaram 550 mulheres norte americanas com história de câncer de mama e 6673 mulheres sem câncer, com idade acima de 65 anos. O diagnóstico de câncer de mama associou-se a maior risco de diagnóstico de osteoporose (OR 1.3; IC 95% 1.08–1.61) ao longo da vida em comparação às entrevistadas sem diagnóstico de câncer. Os autores demonstraram que as mulheres com câncer de mama discutiam menos com seu médico sobre osteoporose e não eram informadas sobre o risco de perda de massa óssea quando comparadas às mulheres sem câncer¹³. A conscientização do médico e da paciente sobre a saúde óssea é importante na abordagem multiprofissional da mulher tratada de câncer de mama.

A quimioterapia prévia associou-se com maior risco para baixa DMO entre as mulheres tratadas de câncer de mama neste estudo. Reconhecidamente, a terapia adjuvante no tratamento do câncer de mama aumenta o risco de osteoporose, pela falência ovariana precoce em mulheres na pré-menopausa e pelo esgotamento dos níveis de estrogênio na pós-menopausa²⁰. Após um ano do início da quimioterapia adjuvante,

aproximadamente 70% das mulheres desenvolvem falência ovariana associada com a redução na DMO do colo do fêmur e coluna vertebral^{14,21}. Mulheres com câncer de mama em idade acima de 40 anos são mais propensas a desenvolver amenorréia após quimioterapia com rápida redução da massa óssea quando comparadas às mulheres mais jovens^{22,23}. Algumas evidências indicam que a perda óssea mantém-se 2 a 5 anos após a quimioterapia²². Greep *et al.* investigaram os efeitos da quimioterapia adjuvante sobre a DMO em 130 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama em estágio inicial. Os escores médios de DMO em coluna lombar e fêmur foram significativamente menores nos pacientes que receberam quimioterapia (28%) quando comparadas aquelas não tratadas²⁴. Em 2014, Vehmanen *et al.* relataram o efeito a longo prazo da disfunção ovariana induzida pela quimioterapia sobre a DMO em 29 pacientes tratadas de câncer de mama. A perda de massa óssea foi de 15,3% nas mulheres com menstruação irregular e de 13,2% naquelas em amenorréia após 10 anos da quimioterapia adjuvante. Disfunção ovariana após quimioterapia aumentou o risco de osteoporose em mulheres tratadas de câncer de mama²². Assim é importante que a DMO seja monitorada durante a terapia adjuvante e o tratamento com bisfosfonatos instituído sempre que necessário²⁵⁻²⁷.

Neste estudo, apenas 15,2% das mulheres tratadas de câncer relataram o uso de terapia hormonal (TH) prévia enquanto 34,0% das mulheres sem câncer fizeram uso. O estrogênio exerce efeito protetor sobre os ossos e desempenha papel importante na manutenção da saúde óssea. A diminuição da massa óssea pelo desequilíbrio entre a reabsorção e a formação óssea é

típica da osteoporose em mulheres na pós-menopausa²⁸. Os efeitos benéficos da terapia estrogênica sobre a preservação da DMO e redução do risco de fraturas estão bem estabelecidos²⁹. Em 2002, meta-análise avaliando 57 estudos randomizados, placebo-controlados encontrou consistente aumento de DMO em todos os sítios entre usuárias de TH³⁰. Semelhantemente aos nossos resultados, Chen *et al*, avaliando 209 mulheres na pós-menopausa sobreviventes de câncer de mama comparadas a 5759 sem câncer, encontraram menor valor de DMO de corpo total e de quadril nas mulheres tratadas de câncer. Esses valores mais baixos de DMO foram em parte explicados pelo menor uso de TH no grupo de sobreviventes de câncer de mama (6,7%) quando comparadas ao controle (41,7%)¹⁰.

No presente estudo foi observada associação entre elevada massa corpórea com redução do risco para baixa DMO. Este resultado está em concordância com outros autores que identificaram associação positiva entre elevado IMC e DMO, tanto em mulheres tratadas de câncer de mama^{16,19,20,31} como em mulheres na pós-menopausa sem câncer^{32,33}. O efeito osteo-protetor da massa corporal não está claro. Provavelmente decorre de complexa combinação de fatores mecânicos e hormonais, incluindo o papel da adiponectina na regulação da massa óssea³⁴. As mulheres com elevado IMC podem ter maior DMO pela tensão mecânica do peso sobre o esqueleto³⁵. *Health, Eating, Activity, and Lifestyle Study* incluiu 599 mulheres, com idades entre 29-87 anos, com diagnóstico de câncer de mama entre 1995-1999 e que foram submetidas à densitometria. Os autores observaram que maiores massa magra e massa gordurosa associaram-se independentemente com maior DMO

de corpo total entre as sobreviventes de câncer de mama³⁶. No entanto, para as sobreviventes de câncer, a obesidade afeta negativamente a qualidade de vida, aumentando o risco de doenças crônicas, como diabetes, hipertensão, síndrome metabólica e doença coronariana^{4,5,37}, além de maior taxa de recorrência³⁸.

Fatores relacionados ao estilo de vida devem ser considerados na avaliação do risco para osteoporose em pacientes tratadas de câncer de mama, pois os efeitos de múltiplos fatores de risco podem ser aditivos¹¹. Inadequada ingestão de cálcio, deficiência de vitamina D, sedentarismo e tabagismo aumentam o risco e esses fatores são comuns em pacientes com câncer³⁹. Neste estudo foi observado efeito de redução no risco para baixa DMO entre as mulheres que relatavam a prática regular de atividade física (caminhadas), que correspondiam a 25,9% das mulheres tratadas de câncer de mama. Exercícios físicos como a caminhada, a corrida e a musculação interferem positivamente no sistema músculo-esquelético por estimularem a osteogênese^{17,40,41}. Além disso, exercícios regulares estão associados com diminuição do risco de fratura, bem como redução de queda devido ao aumento da massa e força muscular⁴². Em recente metanálise sobre os efeitos da caminhada sobre a DMO em mulheres na peri e pós-menopausa, os autores demonstraram que o exercício isolado apresentou efeito positivo sobre a DMO de colo do fêmur com intervenções acima de 6 meses de duração⁴¹. O exercício tem sido investigado como meio para reduzir a perda de massa óssea induzida pelo tratamento do câncer de mama⁴³⁻⁴⁶. Winters-Stone et al, avaliaram que um programa de exercício de força e resistência durante um ano

aplicado a 106 mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama, impediu a perda de massa óssea em coluna lombar⁴⁶.

Os tratamentos oncológicos atuais e os fatores de estilo de vida colocam as mulheres tratadas de câncer de mama em risco significativo de redução da DMO. A *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) recomenda avaliação da DMO para as mulheres tratadas de câncer com: 1- idade acima dos 65 anos e para aquelas com idade entre 60 e 64 anos com fatores de risco como história familiar de fratura de quadril, peso inferior a 70 kg, história prévia de fratura não traumática; 2- mulheres na pós-menopausa usuárias de inibidores da aromatase; 3- mulheres na pré-menopausa com falênica ovariana induzida por quimioterapia ou ooforectomia¹⁴. Entretanto, há poucos dados em relação à incorporação dessas diretrizes na prática clínica e no seguimento de mulheres tratadas de câncer de mama²⁷.

O presente estudo tem algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. A primeira pela amostra ser composta de mulheres atendidas em ambulatórios especializados, impossibilita fazer inferências de causalidade à população geral. Segundo, por ser um estudo observacional não podemos determinar diretamente se o câncer de mama aumenta as taxas de osteoporose. Terceiro, o histórico foi obtido por meio de entrevista semi-estruturada que identificou os fatores de risco para osteoporose, propiciando um viés recordatório. Contudo, investigamos os valores de DMO em uma amostra relativamente grande de sobreviventes de câncer de mama na pós-menopausa comparadas a mulheres sem câncer de

mama, pareadas pela idade e tempo de menopausa, importantes fatores de risco para baixa DMO.

Em conclusão, mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama apresentaram maior ocorrência de osteopenia e osteoporose em colo de fêmur quando comparadas a mulheres sem câncer de mama. História de quimioterapia prévia associou-se ao aumento do risco para baixa DMO, enquanto que atividade física regular e elevado IMC reduziram o risco em mulheres tratadas de câncer de mama. Esses resultados mostraram que a baixa DMO é comum entre mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama e que podem ser úteis na implementação de estratégias para minimizar a perda óssea. Assim, o seguimento deveria incluir o incentivo ao exercício físico e a monitorização da massa óssea para promover intervenção terapêutica precoce sobre osteopenia e osteoporose, melhorando a qualidade e a sobrevida de mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama.

REFERÊNCIAS

- 1- American Cancer Society [Internet]. Breast cancer facts & figures 2013-2014 [cited 2014 Ago 5]. Available from: <http://www.cancer.org/acs/>
 - 2- Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer [Internet]. Síntese de resultados e comentários [cited 2014 Ago 5]. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp>.
 - 3- Ganz PA. Survivorship: adult cancer survivors. Prim Care. 2009; 36: 721-41.
 - 4- Patterson RE, Flatt SW, Saquib N, Rock CL, Caan BJ, Parker BA, et al. Medical comorbiditis predict mortlaity in women with a history of early stage breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2010; 122:859-65.
 - 5- Buttros DAB, Nahas EAP, Vespoli HL, Uemura G, Almeida BR, Nahas-Neto J. Risk of metabolic syndrome in postmenopausal breast cancer survivors. Menopause. 2013; 20:448-54.
 - 6- Geiger S, Lange V, Suhl P, Heinemann V, Stemmler HJ. Anticancer therapy induced cardiotoxicity: review of the literature. Anticancer Drugs. 2010; 21:578-90.
-

- 7- Rao AV, Demark-Wahnefried W. The older cancer survivor. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006; 60:131-43.
 - 8- Mosher CE, Sloane R, Morey MC, Snyder DC, Cohen HJ, Miller PE, et al. Associations between lifestyle factors and quality of life among older long-term breast, prostate, and colorectal cancer survivors. *Cancer*. 2009; 115:4001-9.
 - 9- Khan NF, Mant D, Carpenter L, Forman D, Rose PW. Long-term health outcomes in a British cohort of breast, colorectal and prostate cancer survivors: a database study. *Br J Cancer*. 2011; 105:S29-37.
 - 10- Chen Z, Maricic M, Pettinger M, Lopez AM, Barad DH, Gass M, et al. Osteoporosis and rate of bone loss among postmenopausal survivors of breast cancer. *Cancer*. 2005; 104:1520-30.
 - 11- Kim HS, Cho YP, Kim SJ, Lee JE, Kim JH. Low bone density in breast cancer survivors in Korea: Prevalence, risk factors and associations with health-related quality of life. *Eur J Oncol Nurs*. 2013; 17:196-203.
 - 12- Taxel P, Choksi P, Van Poznak C. The management of osteoporosis in breast cancer survivors. *Maturitas*. 2012; 73:275-9.
 - 13- Peppone LJ, Mustian KM, Rosier RN, Carroll JK, Purnell JQ, Janelins MC, et al. Bone health issues in breast cancer survivors: a Medicare Current Beneficiary Survey (MCBS) study. *Support Care Cancer*. 2014; 22:245-51.
-

- 14- Habidel-Razewq H, Awidi A. Bone health in breast cancer survivors. *J Cancer Res Ther.* 2011; 7:256-63.
 - 15- Kanis JA, McCloskey EV, Powles T, Paterson AH, Ashley S, Spector T. A high incidence of vertebral fracture in women with breast cancer. *Br J Cancer.* 1999; 79:1179-81.
 - 16- Conde DM, Costa-Paiva L, Martinez EZ, Mendes Pinto-Neto A. Low bone mineral density in middle-aged breast cancer survivors: prevalence and associated factors. *Breast Care.* 2012; 7:121-5.
 - 17- Kohrt WM, Bloomfield S, Little KD, Nelson ME, Yingling VR. American College of Sports Medicine position stand: physical activity and bone health. *Med Sci Sports Exerc.* 2004; 36:1985-96
 - 18- WHO Scientific Group on the Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care. Level met in Summary Meeting Report. Brussels; 2004.
 - 19- Twiss JJ, Gross GJ, Waltman NL, Ott CD, Lindsey AM. Health behaviors in breast cancer survivors experiencing bone loss. *J Am Acad Nurse Pract.* 2006; 18:471-81.
 - 20- Waltman NL, Ott CD, Twiss JJ, Gross GJ, Lindsey AM, Moore TE. Bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women treated for breast cancer. *Cancer Nurs.* 2008; 31:182-90.
-

- 21- Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001; 19:3306-11.

 - 22- Vehmanen L, Elomaa I, Blomqvist CP, Saarto T. The effect of ovarian dysfunction on bone mineral density in breastcancer patients 10 years after adjuvant chemotherapy. *Acta Oncol*. 2014; 53:75-9.

 - 23- Cameron DA, Douglas S, Brown JE, Anderson RA. Bone mineral density loss during adjuvant chemotherapy in pre-menopausal women with early breast cancer: is it dependent on oestrogen deficiency? *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 123:805-14.

 - 24- Greep NC, Giuliano AE, Hansen NM, Taketani T, Wang HJ, Singer FR. The effects of adjuvant chemotherapy on bone density in postmenopausal women with early breast cancer. *Am J Med*. 2003; 114:653-9.

 - 25- Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA, 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.

 - 26- Body JJ. Increased fracture rate in women with breast cancer: a review of the hidden risk. *BMC Cancer*. 2011; 11:384.
-

- 27- Ligibel JA, O'Malley AJ, Fisher M, Daniel GW, Winer EP, Keating NL. Patterns of bone density evaluation in a community population treated with aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 134:1305-13.
- 28- Imai Y, Kondoh S, Kouzmenko A, Kato S. Minireview: osteoprotective action of estrogens is mediated by osteoclastic estrogen receptor-alpha. *Mol Endocrinol.* 2010; 24:877-85.
- 29- NAMS. Management of Osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of the North American Menopause Society Menopause. *Menopause.* 2010; 17:25-54.
- 30- Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, et al. Metaanalyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Metaanalysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev.* 2002; 23:529-39.
- 31- Winters-Stone KM, Nail L, Bennett JA, Schwartz A. Bone health and falls: fracture risk in breast cancer survivors with chemotherapy-induced amenorrhea. *Oncol Nurs Forum.* 2009; 36:315-25.
- 32- Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA.* 2001; 286:2815-22.
-

- 33- Nahas EA, Kawakami MS, Nahas-Neto J, Buttros DA, Cangussu L, Rodrigues AB. Assessment of risk factors for low bone mineral density in Brazilian postmenopausal women. *Climacteric*. 2011; 14:220-7.

 - 34- Wu N, Wang QP, Li H, Wu XP, Sun ZQ, Luo XH. Relationships between serum adiponectin, leptin concentrations and bone mineral density, and bone biochemical markers in Chinese women. *Clin Chim Acta*. 2010; 411:771-5.

 - 35- Faje A, Klibanski A. Body composition and skeletal health: too heavy? Too thin? *Curr Osteoporos Rep*. 2012; 10:208-16.

 - 36- George SM, McTiernan A, Villaseñor A, Alfano CM, Irwin ML, Neuhaus ML, et al. Disentangling the body weight-bone mineral density association among breast cancer survivors: an examination of the independent roles of lean mass and fat mass. *BMC Cancer*. 2013; 13:497.

 - 37- Gironés R, Torregrosa D, Díaz-Beveridge R. Co-morbidity, disability and geriatric syndromes in elderly breast cancer survivors. Results of a single-center experience. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010; 73:236-45.

 - 38- Demark-Wahnefried W, Platz EA, Ligibel JA, Blair CK, Courneya KS, Meyerhardt J, et al. The role of obesity in cancer survival and recurrence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012; 21:1244-59.
-

- 39- Michaud LB. Managing cancer treatment-induced bone loss and osteoporosis in patients with breast or prostate cancer. *Am J Health Syst Pharm.* 2010; 67:20-30.

 - 40- Gjesdal CG, Halse JI, Eide GE, Brun JG, Tell GS. Impact of lean mass and fat mass on bone mineral density: The Hordaland Health Study. *Maturitas.* 2008; 59:191-200.

 - 41- Ma D, Wu L, He Z. Effects of walking on the preservation of bone mineral density in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Menopause.* 2013; 20:1216-26.

 - 42- Carter ND, Kannus P, Khan K. Exercise in the prevention of falls in older people: a systematic literature review examining the rationale and the evidence. *Sports Med.* 2001; 31:427-38.

 - 43- Waltman NL, Twiss JJ, Ott CD, Gross GJ, Lindsey AM, Moore TE, et al. The effect of weight training on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal breast cancer survivors with bone loss: a 24-month randomized controlled trial. *Osteoporos Int.* 2010; 21:1361-9.

 - 44- Winters-Stone KM, Schwartz A, Nail LM. A review of exercise interventions to improve bone health in adult cancer survivors. *J Cancer Surviv.* 2010; 4:187-201.
-

- 45- Saarto T, Sievanen H, Kellokumpu-Lehtinen P, Nikander R, Vehmanen L, Huovinen R, et al. Effect of supervised and home exercise training on bone mineral density among breast cancer patients. A 12-month randomised controlled trial. *Osteoporos Int.* 2012; 23:1601-12.
- 46- Winters-Stone K, Dobek J, Nail L, Bennett JA, Naik A, Schwartz A. Strength training stops bone loss and builds muscle in postmenopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 27:447-56.
-

4. Conclusão

Mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama apresentaram maior ocorrência de osteopenia e osteoporose em colo de fêmur quando comparadas a mulheres sem câncer de mama. História de quimioterapia prévia associou-se ao aumento do risco para baixa densidade mineral óssea, enquanto que atividade física regular e elevado Índice de Massa Corpórea reduziram o risco em mulheres tratadas de câncer de mama.

5. Anexos

5.1. Anexo I – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidada a participar do estudo “Avaliação da Densidade Mineral Óssea em mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama”, que será realizado sob a responsabilidade da Dra Priscila Ferreira Poloni e do Dr Jorge Nahas-Neto.

O objetivo deste estudo será verificar se há perda da quantidade de osso em mulheres que já realizaram o tratamento para o câncer de mama. Sua participação será de responder a um questionário com duração de 10 minutos. E será solicitado um exame de raio-X que avalia a quantidade de osso em seu quadril e sua coluna, que será agendado e demora 20-30 minutos. Suas respostas serão confidenciais e seus dados serão divulgados nas publicações em revistas científicas, sem identificação da sua pessoa. Os pesquisadores responsáveis estarão disponíveis para responder a quaisquer perguntas. Sua participação é voluntária e você tem o direito de receber informações adicionais sobre o estudo. Você pode se retirar deste estudo, sem prejuízos de cuidados médicos a qualquer momento. Caso você não se sinta satisfeita, poderá entrar em contato com o médico responsável pela pesquisa para esclarecer suas dúvidas ou ligar para Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (14) 38801608.

Eu..... declaro ter lido e compreendido este consentimento, em que me foram informados os dados importantes sobre este estudo. Foi me oferecida ampla oportunidade de fazer perguntas e recebi respostas que me satisfizeram totalmente. Estou ciente de que este consentimento será produzido em duas vias de igual teor, de forma que uma será entregue a mim e outra será arquivada pelo pesquisador. Tendo sido informada, concordo em participar deste estudo.

Botucatu, ____/____/____

Assinatura da Participante

Assinatura do Pesquisador

Priscila Ferreira: e-mail: priscilaferr2@yahoo.com.br e Tel 14-33540333

Jorge Nahas-Neto: e-mail: netonahas@fmb.unesp.br e Tel 14-38801372

5.2. Anexo II - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

FACULDADE DE MEDICINA DE
BOTUCATU -UNESP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIACAO DA DENSIDADE MINERAL OSSEA EM MULHERES NA POS
MENOPAUSA TRATADAS DE CANCER DE MAMA

Pesquisador: PRISCILA FERREIRA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 12858213.3.0000.5411

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 272.546

Data da Relatoria: 15/05/2013

Recomendações:

Os autores esclareceram as dúvidas da relatoria e realizaram modificações pertinentes. A dispensa do TCLE para o grupo controles é procedente.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Considero o projeto aprovado, sem necessidade de envio ao CONEP.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de Pesquisa aprovado em reunião extraordinária do CEP de 15 de maio de 2.013, sem a necessidade de envio à CONEP.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

CEP: 18.618-970

E-mail: capellup@fmb.unesp.br

5.3. Anexo III - Protocolo Clínico

Avaliação da Densidade Mineral Óssea em mulheres tratadas da Câncer de Mama

Identificação

Nome:

RG:

Idade:

Sexo feminino

Naturalidade:

Procedência:

Endereço:

Profissão:

Dados Pessoais

G P A C

Idade no primeiro parto:

Amamentação- Tempo:

Cumulativo:

Menopausa: anos

Tempo:

Uso de TRH- Qual:

Tempo:

Uso de Alcool- Dose diária:

Tempo:

Tabagismo: maço/ano

Drogas:

Tireopatia- Qual:

Medicação:

Outras Comorbidades:

Antecedente pessoal de fraturas (QUADRIL, VERTEBRA, PUNHO):

Uso de Corticoide:

Tempo:

Pratica de atividade física-Qual:

Tempo:

Dias:

Ingestão de Cálcio (mg/dia):

Dados familiares

Antecedente familiar de Câncer de mama:

Parentesco:

Idade:

Tipo de Tumor:

PESO:

ALTURA:

IMC:

Peso prévio (VER FICHA PRE ANESTESICA):

Características do Tumor

Tipo Histológico:

Estudo Imunohistoquímico:

Tempo de seguimento:

Tratamento adjuvante:

Tratamento coadjuvante (QTX, RTX, HORMONIOTERAPIA, TAMOXIFENO)

Qual:

Tempo:

Situação atual da doença:

DMO (últimos doses meses) – anexar à entrevista.