



ARTIGO ORIGINAL



Alterações osteometabólicas em pacientes em tratamento antineoplásico: revisão de escopo

Osteometabolic changes in patients under antineoplastic treatment: scoping review

Lucas Dalvi Armond Rezende^{1,*} , Davi de Souza Catabriga³ , Karielly Gasperazzo Pansini³ , Mateus Gonçalves Prata dos Reis³ , Paula de Souza Silva Freitas^{2,4} , Bruno Henrique Fiorin^{2,4} 

¹Departamento de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina (Endocrinologia), Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

²Departamento de Enfermagem, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, Espírito Santo, Brasil.

³Departamento de Medicina, Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória. Vitória, Espírito Santo, Brasil.

⁴Programa de Pós-Graduação em Enfermagem - PPGENFUFES (Mestrado Profissional), Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, Espírito Santo, Brasil.

Submetido em 22 de junho de 2023, aceito em 22 de agosto de 2023, publicado em 19 de setembro de 2023.

PALAVRAS-CHAVE

Antineoplásicos
Doenças ósseas
metabólicas
Oncologia
Ossos
Quimioterapia

RESUMO

Objetivo: sintetizar as principais evidências acerca das alterações osteometabólicas presentes nos pacientes em tratamento antineoplásico.

Métodos: trata-se de uma revisão de escopo, seguindo a metodologia do Instituto Joanna Briggs, nas bases de dados PubMed/MedLine, Cochrane Library, LILACS, The British Library e Google Scholar. A revisão está protocolada no Open Science Framework.

Resultados: muitos antineoplásicos possuem efeito na arquitetura óssea, reduzindo sua densidade, tais como moduladores seletivos de receptores de estrogênio, inibidores da aromatase, terapia de privação androgênica, e glicocorticoides. Para evitar tais desfechos, o tratamento e prevenção podem ser realizados pela suplementação de cálcio e vitamina D, exercícios físicos, uso de bifosfonatos, denosumab, e moduladores seletivos do receptor de estrogênio.

Conclusão: pessoas com maior risco de desenvolver câncer também possuem maior risco de osteopenia e osteoporose, quando processo já estabelecido e em tratamento antineoplásico, devido ao compartilhamento de fatores de risco. Torna-se evidente a necessidade da densitometria óssea nos pacientes em tratamento contra o câncer para de prevenção e promoção de saúde óssea nesses pacientes, além de mais pesquisas com alto nível de evidência para subsidiar tal uso.

*Autor de correspondência:

Departamento de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina (Endocrinologia) Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro

End.: R. Prof. Rodolpho Paulo Rocco, 255. 9º andar. Rio de Janeiro, RJ, Brasil | CEP: 21.941-617

E-mail: lucas.dalviar@gmail.com (Rezende LDA)

Este estudo foi realizado na Universidade Federal do Espírito Santo.

<https://doi.org/10.21876/rcshci.v13i3.1442>

Como citar este artigo: Rezende LDA, Catabriga DS, Pansini KG, Reis MGP, Freitas PSS, Fiorin BH. Osteometabolic changes in patients under antineoplastic treatment: scoping review. Rev Cienc Saude. 2023;13(3):56-65. <https://doi.org/10.21876/rcshci.v13i3.1442> 2236-3785/© 2023 Revista Ciências em Saúde. Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob uma licença CC BY-NC-SA (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.pt_BR)



KEYWORDS

Antineoplastics
Bones
Chemotherapy
Metabolic bone
diseases
Oncology

ABSTRACT

Objective: To summarize the main evidence regarding osteometabolic changes in patients undergoing antineoplastic treatment.

Methods: This is a scoping review, following the methodology of the Joanna Briggs Institute, using PubMed/MedLine, Cochrane Library, LILACS, The British Library, and Google Scholar. This review is registered in the Open Science Framework.

Results: Many antineoplastics affect bone architecture by reducing its density, such as selective estrogen receptor modulators, aromatase inhibitors, androgen deprivation therapy, and glucocorticoids. To avoid such outcomes, treatment and prevention can be achieved by calcium and vitamin D supplementation, physical exercise, use of bisphosphonates, denosumab, and selective estrogen receptor modulators.

Conclusion: people at a higher risk of developing cancer also have a higher risk of osteopenia and osteoporosis when the process is already established and undergoing antineoplastic treatment because of the grouping of risk factors. The need for bone densitometry in patients undergoing cancer treatment to prevent and promote bone health in these patients is evident, in addition to more research with a high level of evidence to support such use.

INTRODUÇÃO

O câncer está entre a primeira causa de morte em cerca de 112 países, refletindo o declínio nas taxas de mortalidade por acidente vascular encefálico e doenças cardiovasculares. A Agência Internacional de Pesquisa do Câncer (AIPC), publicou estimativas de cerca de 19,3 milhões de casos e 10 milhões de mortes ocasionadas pelo câncer em 2020, revelando uma verdadeira crise de saúde pública, sendo demandado de maneira urgente novas terapias eficientes que reduzam a mortalidade¹.

As alterações esqueléticas presentes nos pacientes oncológicos já são conhecidas antes mesmo da introdução das terapias antineoplásicas devido ao efeito direto da neoplasia subjacente³. Contudo, as atuais terapêuticas empregadas apresentam efeito sinérgico na redução da matriz mineral óssea (MMO). Além disso, o osso se mostra como sítio frequente de metástases, que ocasionalmente, podem acarretar fraturas e dores crônicas². Independentemente do tipo de neoplasia maligna apresentada, a redução da MMO pode evoluir para a alterações do padrão de mineralização; no entanto, a literatura não aponta programas específicos de triagem para tal distúrbio³.

Assim, a perda de mineralização óssea em pacientes oncológicos reflete tanto os efeitos da carcinogênese como as respostas às terapias usadas para o tratamento do câncer, como glicocorticoides, inibidores da aromatase e terapia de privação de andrógenos. Os agentes antineoplásicos estão associados a uma ampla variedade de efeitos adversos musculoesqueléticos, incluindo artralguas, neuropatias periféricas, rigidez articular, miosite, osteopenia e fraturas por fragilidade⁴. Quando visto pela ótica do aumento de sobrevida, os esforços para minimizar as perdas ósseas podem aumentar significativamente a qualidade de vida do paciente, de forma a maximizar seu tratamento e prevenir complicações^{2,3,5,6}.

Tendo como base a incidência cada vez maior dos diagnósticos de câncer e a escassa evidência acerca das consequências musculoesqueléticas da terapêutica empregada, esse estudo tem como objetivo sintetizar as principais evidências sobre as alterações osteometabólicas presentes nos pacientes em tratamento antineoplásico, visando facilitar e

compreender melhor suas possíveis complicações e *clusters* de sintomas oncológicos.

MÉTODOS

Esta revisão de escopo teve o protocolo de pesquisa registrado no *Open Science Framework* (DOI: [10.17605/OSF.IO/HVWBY](https://doi.org/10.17605/OSF.IO/HVWBY)).

A estratégia de busca foi realizada no mês de novembro de 2022, em quatro base de dados eletrônicas: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* - MEDLINE/PubMed, *Cochrane Library*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), *The British Library* e *Google Scholar*. A sigla PECO (*population, exposure, comparison e outcomes*), foi utilizada para elaborar a questão norteadora da pesquisa, considerando P = (Pessoas em tratamento antineoplásico), E = (Sintomas e alterações osteometabólicas provenientes do tratamento antineoplásico), C = (Pacientes oncológicos sem uso de medicação osteotóxica) e O = (Prognóstico dos pacientes e conhecimento das principais alterações)⁷⁻⁹. Assim, a pergunta de pesquisa foi: “*Quais as evidências científicas disponíveis sobre o impacto do uso de antineoplásicos sob os sinais e sintomas do sistema osteometabólico?*”.

O Mendeley - *Reference Management Software*® foi usado para organizar e gerenciar os estudos encontrados nas bases de dados. A seleção dos estudos foi realizada por três pesquisadores de modo independente e duplo-cego, pelo aplicativo Rayyan®. Os operadores booleanos “AND” e “OR” foram empregados para obter combinações restritiva e aditiva, e combinar os *Descritores de Ciências em Saúde/Medical Subjectic Headings* (DeCS/MeSH) “Antineoplásicos”, “Quimioterapia”, “Oncologia”, “Doenças ósseas metabólicas” e “Ossos”, e traduzidos corretamente para o inglês e espanhol.

Critérios de elegibilidade

Foram incluídos todos os desenhos de estudos observacionais, experimentais, qualitativos, e revisões

de literatura publicados até o início de novembro de 2022, e estudos que abrangem o uso de antineoplásicos em pacientes oncológicos e suas alterações ósseas. Foram selecionadas produções nos idiomas: inglês, português, espanhol e francês.

Foram excluídos da revisão relatos de casos, artigos que abordaram mulheres menopausadas (por já poderem ter alguma alteração óssea), e casos de oncopediatria. Quanto ao critério temporal, foi realizado um corte de 5 anos para a busca nas bases eletrônicas. Devido à inovabilidade na temática em relação às alterações osteometabólicas, optou-se por limitar os artigos mais recentes na literatura, realizando uma revisão com as evidências mais recentes para prática clínica.

Seleção do estudo

De maneira inicial, todos os arquivos examinados das quatro bases de dados eletrônicas foram importados para o *Mendeley*, dessa forma, os estudos duplicados foram removidos. Três pesquisadores independentes pesquisaram e filtraram os registros por resumo e título por meio do aplicativo Rayyan®. Após a primeira triagem, os textos completos dos estudos recuperados foram avaliados para a inclusão ou exclusão, usando o mesmo aplicativo. Em caso de discordância entre os autores, foi consultado um quarto autor para realizar a escolha. A declaração *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR) foi utilizada para resumir o processo de seleção dos estudos e suas etapas¹⁰.

Extração e síntese de dados

Os dados extraídos incluíram: 1) tipo de estudo metodológico; 2) população, caso aplicável; 3) método de recrutamento; 4) tempo de medição/acompanhamento; 5) principais achados; 6) relevância para prática clínica^{9,11,12}.

Avaliação dos estudos incluídos

O nível de evidência (NE) foi identificado de acordo com a hierarquia de evidência, sendo uma estratégia escolhida por ser amplamente utilizada e eficaz para classificar as evidências para revisões de literatura. Tal sistema é dividido em sete níveis hierárquicos, conforme descrito na Tabela 1. Nesta revisão consideramos os níveis I a III como fortes, IV a VI como moderados e VII como fracos.

Quanto à síntese dos dados, as características dos estudos foram resumidas e apresentadas em tabelas e os resultados apresentados de acordo com o desenho do estudo. As tabelas que apresentam os resultados contêm a citação, país de origem, objetivo, resultados principais, NE e aplicabilidade clínica. A discussão foi subdividida em tópicos acerca dos principais achados desta revisão para melhor debate clínico.

Além disso, utilizou-se a ferramenta quantitativa de Law et al.¹³ (1998), que inclui 12 critérios de

avaliação de qualidade metodológica dos estudos selecionados para a revisão. Foi estabelecido pontuação de 1 ou 0 para cada critério avaliado pela ferramenta e convertido em porcentagem para interpretação. Dessa forma, um estudo com pontuação de 100% é considerado um estudo metodologicamente bom. Os escores de cada estudo foi avaliado por dois enfermeiros experientes na área de revisões, bem como em oncologia, de maneira independente e cega.

Tabela 1 – Nível hierárquico e design de estudos.

Nível de evidência	Design do estudo
I	Revisões sistemáticas ou meta-análises de ensaios clínicos randomizados
II	Ensaio clínico controlado randomizado bem projetado
III	Ensaio clínico controlado bem projetado sem randomização
IV	Estudo de coorte, caso-controle, estudo transversal bem desenhado
V	Revisão sistemática de estudos qualitativos e estudos descritivos
VI	Único estudo descritivo ou qualitativo
VII	Opinião de autoridade e/ou relatório de especialistas

RESULTADOS

Na etapa de busca identificou-se 58 produções nas seis bases de dados selecionadas. Destas, encontramos 2 duplicatas, sendo excluídas por meio do *Mendeley*. A fase de seleção seguiu com 56 artigos, dentre os quais 38 produções foram excluídas de acordo com o título, sendo analisados 18 para resumo e leitura completa. Após a leitura, foram excluídos 6 artigos por não contemplarem a questão norteadora, totalizando 12 artigos para a revisão. A Figura 1 demonstra os passos da seleção de artigos desta revisão de escopo.

Cinco produções (41,66%) eram revisões de literatura sem meta-análise dos resultados, os quais apenas discutiam os achados de forma superficial, sem análise da qualidade ou nível de evidência das produções. Obtiveram-se 3 estudos (25%) do tipo coorte, sendo 1 (33,3%) prospectivo e 2 (66,66%) retrospectivos. Quatro produções foram caracterizadas como ensaio clínico (33,33%); destes, apenas uma era ensaio clínico não randomizado, sendo os outros 3 randomizados e duplo-cegos (Tabela 2).

Ao analisar a população dos estudos, um (8,33%) abordou câncer pediátrico, correlacionando alterações renais e ósseas metabólicas após tratamento para câncer. A maioria (n = 11; 91,67%) contemplou câncer na idade adulta, envolvendo câncer de mama, próstata e linfoma. Quanto ao país de origem, a maioria dos estudos ocorreu em território europeu (n = 11; 91,67%) e apenas um nos EUA (8,33%). Com relação aos NE dos artigos selecionados, 5 (41,66%) foram classificados como NE V, 3 (25%) NE IV, 3 (25%) NE II e apenas 1 (8,33%) como NE

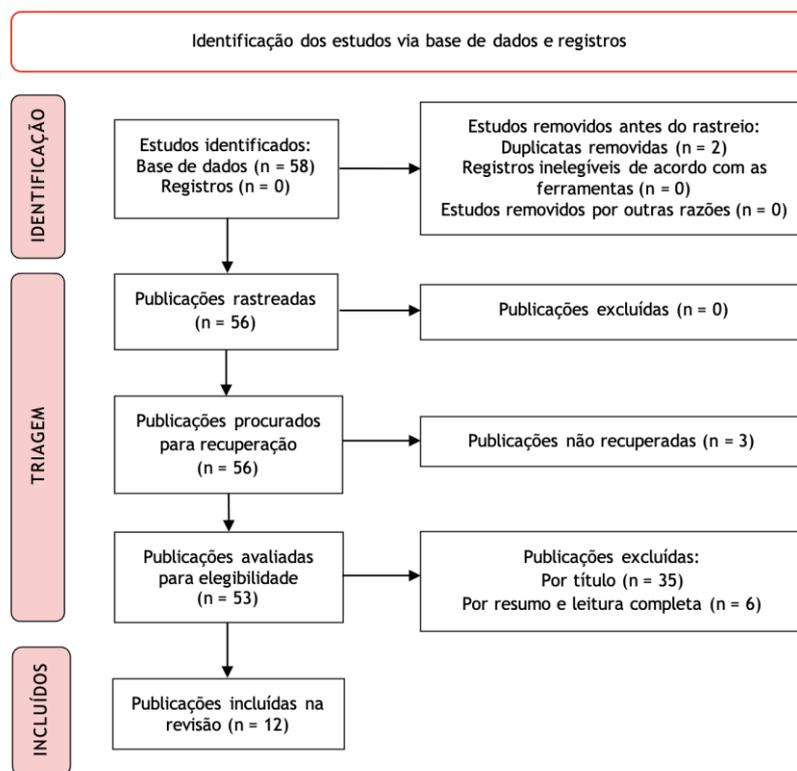


Figura 1 – Fluxograma de seleção bibliográfica.

Tabela 2 – Características dos estudos selecionados.

Autor e ano de publicação	País	Objetivos	Aplicabilidade clínica
Badri, Salawu, Brow ¹⁴ (2019)	Reino Unido	Compreender o impacto clínico e molecular da perda óssea em pacientes em tratamento quimioterápico para câncer de próstata.	Promove embasamento teórico e incentiva o desenvolvimento de diretrizes para triagem e prevenção de perda óssea.
Liuhto et al. ¹⁵ (2020)	Finlândia	Investigar o risco de morbidade em doenças do metabolismo ósseo e em doenças renais em sobreviventes de 5 anos de câncer pediátrico e juvenil.	Promove e instiga o planejamento de cuidados de acompanhamento à longo prazo, visando minimizar danos aos órgãos relacionados, pode ser possível reduzir os efeitos adversos.
Owen et al. ¹⁶ (2016)	Austrália	Revisar as diretrizes sobre os efeitos adversos ósseo-metabólico induzidos por terapia de privação andrógena.	Resume as principais diretrizes e acometimentos ósseos presentes em pacientes tratados com terapia de privação andrógena e sugere a necessidade de mais estudos.
Schyr et al. ¹⁷ (2017)	Suíça	Testar se existe correlação entre osteoporose e hematopoiese na hematopoiese de estresse antes e após quimioterapia adjuvante, no contexto de uma coorte de câncer de mama.	O estudo aponta uma diferença de valores explícita de neutrófilos e trombócitos em pacientes pré e pós QT. Tal alteração deve ser notada em prática clínica para prevenção de osteoporose pós QT.
Hellemond et al. ¹⁸ (2020)	Alemanha	Avaliar a relação entre uma DMO reduzida e a sobrevida livre de recorrência distante (DRFS) e avaliou o efeito dos bisfosfonatos na DRFS.	Após 5 anos de acompanhamento, não se notou associação à DRFS com osteopenia e osteoporose.
Seland et al. ¹⁹ (2017)	Noruega	Avaliar a DMO em seis locais esqueléticos diferentes e investigar associações entre fatores clínicos e DMO em sobreviventes de linfoma.	Recomenda-se a avaliação da DMO em sobreviventes de linfoma com fatores de risco adicionais, como hipogonadismo, disposição ou baixo peso corporal.
Sestak et al. ²⁰ (2019)	Inglaterra	Comparar o efeito do risedronato oral versus placebo em mulheres	Os resultados confirmam a perda óssea associada ao uso de anastrozol e mostram

Tabela 2 – Características dos estudos selecionados (cont.).

Autor e ano de publicação	País	Objetivos	Aplicabilidade clínica
Park et al. ⁴ (2019)	Estados Unidos da América	osteopênicas no estrato II que foram randomizadas para anastrozol no estudo principal. Compreensão das classes comuns de drogas quimioterápicas e seus potenciais efeitos adversos para o sistema musculoesquelético.	que a perda de DMO induzida por anastrozol na coluna pode ser controlada com o tratamento com risedronato. A diminuição da DMO é um efeito adverso dos regimes quimioterápicos, incluindo moduladores seletivos dos receptores de estrogênio, aromatase em inibidores e ADT usados no tratamento de neoplasias comuns e cânceres cervicais, mamários e de próstata.
Bedatsova, Drake ² (2019)	Inglaterra	Demonstrar o impacto das terapias antineoplásicas no esqueleto e nos dados disponíveis para limitar a perda óssea e fraturas em pacientes com câncer tratados com essas terapias.	Há evidências bem estabelecidas de que os eventos adversos incluem riscos aumentados para perda óssea e fraturas. Dadas essas preocupações, é fundamental que os profissionais de saúde e os pacientes reconheçam que a atenção à saúde do esqueleto é fundamental para manter os resultados da qualidade de vida.
Castaneda et al. ²¹ (2022)	Espanha	Revisão da fisiopatologia da comorbidade óssea metabólica em pacientes com câncer.	Ainda há conhecimento limitado sobre o risco de osteoporose associado a uma ampla gama de tratamentos médicos e cirúrgicos para o câncer. Nesse contexto, a DMO é atualmente uma das ferramentas mais importantes no diagnóstico e acompanhamento desses pacientes.
Majithia et al. ²² (2016)	Alemanha	Explicitar se o ácido zoledrônico pode prevenir a perda esperada de DMO em mulheres na pós-menopausa com osteopenia ou osteoporose preexistentes que estavam iniciando a terapia adjuvante com letrozol para câncer de mama primário.	O acompanhamento de 5 anos deste estudo de braço único apoia a noção de que a perda de DMO em mulheres com osteopenia ou osteoporose é estabilizada com o início simultâneo de duas drogas.
Livi et al. ²³ (2019)	Itália	Avaliar o impacto do tratamento com ibandronato na densidade mineral óssea (DMO) em mulheres osteopênicas em uso de inibidores de aromatase.	Ibandronato adjuvante de dois anos em comparação com placebo melhorou a alteração da DMO em mulheres osteopênicas tratadas com IA adjuvante.

III (Tabela 3). Em relação à qualidade metodológica dos 12 estudos, com base na ferramenta genérica de avaliação quantitativa, obtivemos 8 produções consideradas de boa qualidade e 4 produções de qualidade moderada (Tabela 4).

DISCUSSÃO

A osteoporose é uma doença óssea caracterizada pelo comprometimento da resistência óssea e deterioração da microarquitetura. A densidade mineral óssea (DMO) pode ser avaliada por meio da absorciometria de raios X de dupla energia, a chamada densitometria óssea (DXA). O resultado diagnóstico é definido por meio de um T-score abaixo de -2,5 desvios padrão. Além disso, há a avaliação do escore de osso trabecular (TBS), o qual é um índice de textura em nível de cinza, derivado das imagens da DXA da coluna lombar, sendo relacionado com a microarquitetura óssea. Um TBS baixo está diretamente correlacionado a um risco aumentado de fraturas. Dessa forma, entende-

se que a composição óssea pode ser deduzida pelo T-score e o TBS^{17,19,23,24}.

Ao nível celular, a osteoporose apresenta uma atividade desequilibrada de osteoblastos e osteoclastos. Tal processo resulta em um aumento da função reabsortiva representada pelos osteoclastos em detrimento da renovação da matriz cuja função é realizada pelos osteoblastos. Há inúmeros mediadores relacionados ao funcionamento do mecanismo fisiológico de reabsorção, formação e função óssea, entretanto, em pacientes oncológicos, há um desbalanço. A osteoclastogênese possui uma mediação importante para o seu funcionamento através das citocinas receptor ativador do fator nuclear *kappa*-B (RANK), seu ligante (RANKL), e fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF), vias as quais são importantemente moduladas com os quimioterápicos^{17,25}.

Outro fator importante na gênese da desregulação da matriz óssea é a intensa presença de citocinas como IL-1, IL-5, IL-6, IL-7 e TNF- α . Tais fatores são amplamente secretados por neoplasias avançadas que criam um estado pró-inflamatório sistêmico

Tabela 3 – Características metodológicas dos estudos selecionados.

Referência	Metodologia	Nível de evidência	Fator de Impacto (2020)
14	Revisão de literatura sem metanálise com 17 estudos incluídos	V	5,163
15	Coorte retrospectiva com 13.860 pessoas	IV	7,39
16	Revisão de literatura sem metanálise com 5 estudos incluídos	V	4,996
17	Coorte retrospectiva com 143 pacientes	IV	3,67
18	Ensaio clínico randomizado com 1.860 pacientes	II	4,62
19	Ensaio clínico não randomizado com 228 pacientes	III	3,31
20	Ensaio clínico randomizado com 258 mulheres	II	4,26
4	Revisão de literatura sem metanálise e sem especificação de número de estudos	V	3,02
2	Revisão de literatura sem metanálise e sem especificação de número de estudos	V	3,716
21	Revisão de literatura sem metanálise e sem especificação de número de estudos	V	3,340
22	Coorte prospectiva com 53 pacientes	IV	0,49
23	Ensaio clínico randomizado com 561 pacientes	II	9,162

Tabela 4 – Avaliação quantitativa dos estudos incluídos na revisão.

Referência	Critérios*												Pontuação	%
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
14	S	S	S	S	N	NA	NA	N	S	S	NR	S	7/10	70
15	S	S	S	S	N	NA	NA	S	S	S	S	S	9/10	90
16	S	S	S	NR	N	NA	NA	N	S	S	NR	S	6/10	60
17	S	S	S	S	N	NA	NA	S	S	S	S	S	9/10	90
18	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	11/12	91,6
19	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	11/12	91,6
20	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	11/12	91,6
4	S	S	NR	S	N	NA	NA	N	S	S	NR	S	6/10	60
2	S	S	NR	S	N	NA	NA	N	S	S	NR	S	6/10	60
21	S	S	NR	S	N	NA	NA	N	S	S	NR	S	6/10	60
22	S	S	S	S	N	NA	NA	S	S	S	NR	S	8/10	80
23	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	11/12	91,6

* Critérios: 1 = Objetivo do estudo; 2 = Histórico relevante; 3 = Descrição da amostra; 4 = Justificativa do tamanho da amostra; 5 = Confiabilidade e Validade das medidas de resultado; 6 = Descrição da intervenção; 7 = Contaminação e co-intervenção; 8 = Significância estatística; 9 = Análises adequadas; 10 = Significado Clínico-Epidemiológico; 11 = Desistências relatadas; 12 = Conclusões apropriadas. *N = Não; NA= Não Aplicável; NR= Não Informado; S= Sim. Classificação do estudo: $\geq 70\%$ = Boa qualidade; $\geq 50\%$ e $< 70\%$ = Qualidade moderada; $< 50\%$ = Má qualidade.

contribuindo tanto para osteoporose quanto para sarcopenia, por meio do estímulo a osteoclastogênese, sendo agravado com o uso de quimioterápicos depletos ósseos^{19,25}.

Devido sua característica heterogênea, a osteoporose possui diversos fatores de risco, variando desde riscos não modificáveis como idade, sexo, etnia e genética, e fatores de risco modificáveis como o uso de

glicocorticóides, terapia específica para tratamento de câncer (inibidores da aromatase, moduladores seletivos de receptores de estrogênio e terapia de privação androgênica); ainda assim, tais fatores de risco também se aplicam para pacientes pediátricos^{15,21}. Para o melhor entendimento, a discussão subdividiu-se em principais tratamentos encontrados e maneiras de prevenção e tratamento.

Principais fármacos utilizados para tratamento de câncer e depleção óssea

Moduladores Seletivos de Receptores de Estrogênio (SERMs)

As drogas moduladoras seletivas do receptor de estrogênio, como o tamoxifeno, são amplamente utilizadas para tratamento de câncer de mama em mulheres na pré- e pós-menopausa. Tais fármacos demonstram eficácia no controle de células tumorais em tecidos mamários.

Mulheres na pré-menopausa possuem maior resistência óssea quando comparado ao grupo de mulheres pós-menopausa. Contudo, durante o tratamento com SERMs, há um bloqueio do hormônio liberador de gonadotropina que, embora tal mecanismo seja eficaz no tratamento do câncer de mama, pode levar a uma redução significativa na DMO e gerar osteoporose na pré-menopausa. Isto vai em contraponto a outra população estudada por Smith et al.,²⁶ (2004), que evidenciou que em homens com câncer de próstata, os SERMs apresentam significativa proteção contra a perda óssea e redução de fraturas^{2,4,26}.

Inibidor de aromatase (IA)

Os IAs são utilizados principalmente como tratamento adjuvante padrão para mulheres na pós-menopausa com câncer de mama receptor hormonal positivo, uma vez que os cânceres que requerem estrogênio respondem a um crescimento mais lento com níveis baixos desse hormônio^{20,26}.

Em mulheres na pré-menopausa, a regulação da massa óssea é feita pelos níveis fisiológicos de estradiol que atuam inibindo a formação de osteoclastos, reduzindo a remodelação óssea. Os IAs têm capacidade de suprimir os níveis endógenos de estradiol pela inibição da enzima aromatase, que converte os andrógenos em estrógenos em tecidos moles, especialmente gordura. Durante o tratamento, ocorre reduções prolongadas e sustentadas desses níveis de estradiol, resultando em uma rápida perda óssea, aumento na porosidade cortical e deterioração trabecular, contribuindo para o aumento do risco de perda de DMO e, portanto, de fraturas. Os sintomas musculoesqueléticos mais relatados durante o tratamento com IAs são as artralguas, dores ósseas, tendinites, tendinopatias, síndrome do túnel do carpo, dedo em gatilho e rigidez articular^{2,4,20}.

As terapias que reduzem os níveis de estradiol endógeno têm sistematicamente demonstrado uma superior eficácia clínica no câncer de mama responsivo ao hormônio. Com isso, as terapias adjuvantes com IAs são consideradas primeira linha quando utilizadas nesse câncer de mama em comparação com os SERMs. Entretanto, os IAs apresentam uma perda óssea adicional e aumento do risco de fraturas em mulheres pós-menopausa por reduzirem ainda mais os baixos níveis de estradiol. De acordo com vários estudos, o tratamento com IAs resulta em declínio maior da DMO no quadril e coluna vertebral quando comparado ao SERMs².

Os agentes anti-reabsortivos têm ganhado destaque na terapia farmacológica para redução da perda óssea induzida por IAs, visto que o aumento da atividade dos osteoclastos ocorre quando há supressão dos níveis de estradiol^{2,4}.

Terapia de privação androgênica (ADT)

A terapia de privação androgênica tornou-se uma forma estabelecida de terapia para o câncer de próstata em vários estágios: homens que apresentaram ou progrediram com metástase, que receberam radioterapia radical para doença localizada ou localmente avançada, e que evoluem com a doença e não são aptos ao tratamento radical^{4,14}.

O tratamento baseado na privação hormonal reduz os níveis de testosterona para 20% abaixo da linha de base após 2 a 4 semanas. Logo, esses pacientes apresentam perdas rápidas na DMO, que podem ser detectadas de 6 a 9 meses após início do tratamento. Estima-se um aumento de 5 a 10 vezes na taxa de perda óssea em todos os locais do esqueleto. Nota-se que fraturas por fragilidade aparecem em até 20% dos pacientes nos primeiros 5 anos e aumenta de 10 a 40% para 80% o risco de osteoporose após 10 anos de exposição à ADT, além de que 35% dos pacientes sofrem fraturas esqueléticas. Vale ressaltar que a ADT tem efeito a nível muscular também; sendo assim, evidencia-se sarcopenia com rápida perda de massa muscular e aumento do risco de quedas nesses pacientes^{4,21,23}.

Ademais, estudos demonstraram que, mesmo antes do início da ADT, homens com câncer de próstata tem maior incidência de osteoporose e osteopenia em comparação ao grupo sem a doença. Assim, após início da ADT, os homens com alto risco de complicações esqueléticas desenvolveram mais fraturas¹⁴.

Glicocorticoides

Outra classe utilizada amplamente são os glicocorticoides. Tais fármacos promovem queda da reabsorção de cálcio, inibição da via osteoformadora e aumentando os níveis de RANKL, sendo importante para a ocorrência de fraturas patológicas²⁵.

A perda óssea mediada por glicocorticóides tem como fundamento os efeitos diretos nos osteoblastos maduros. Essa droga aumenta a taxa de apoptose dos osteócitos e osteoblastos, aumento inicial na vida útil dos osteoclastos e levam à diminuição da osteoclastogênese, suprimindo a atividade osteoblástica. Além disso, os glicocorticóides atuam na diminuição da absorção intestinal de cálcio, no aumento das perdas urinárias de cálcio, pode induzir o hipogonadismo e produzir fraqueza muscular proximal^{2,14}.

Com isso, nota-se um prejuízo à saúde óssea pela indução de perda mineral óssea e aumento do risco de quedas e fraturas, sendo necessário a abordagem com terapia anti-reabsortivas e anabólicas². Os mecanismos de perda óssea promovidos pelas terapias específicas discutidas neste artigo são representados na Figura 2.

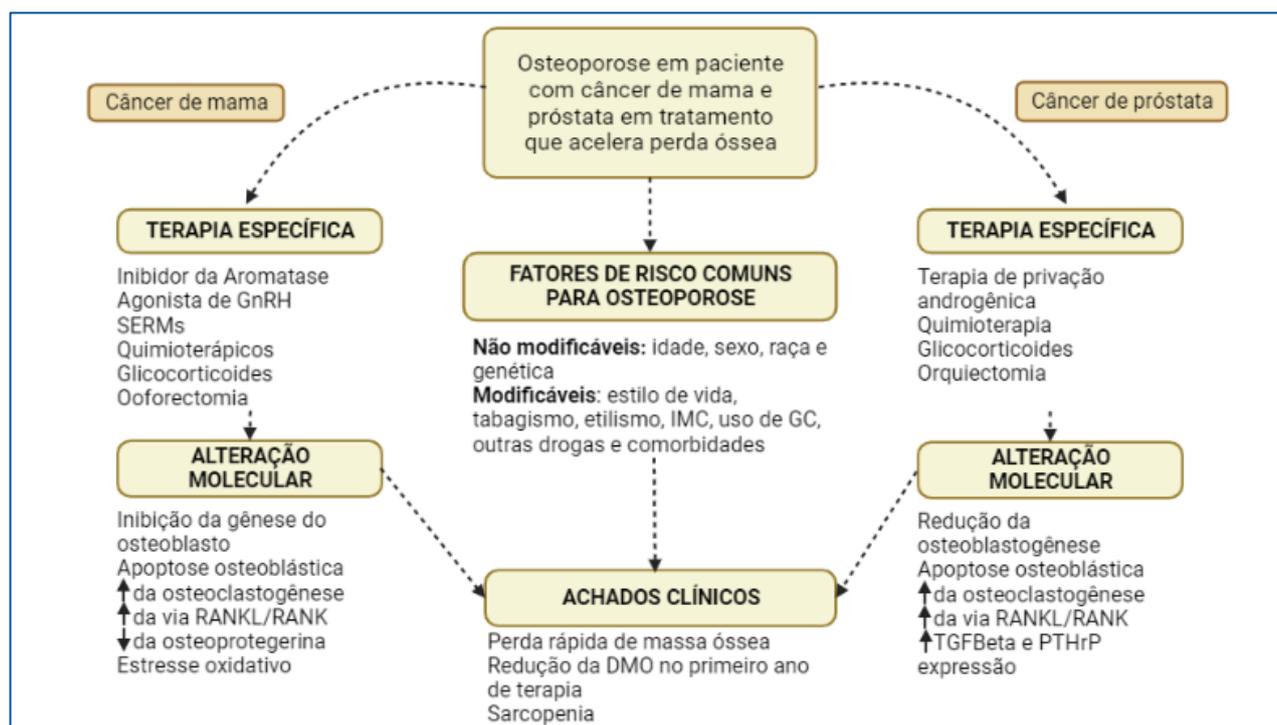


Figura 2 – Fatores de risco e mecanismos fisiopatológicos para osteoporose em pacientes com câncer. Densidade mineral óssea (DMO), Índice de massa corporal (IMC), Glicocorticoides (GC) Proteína relacionada ao hormônio paratireoide (PTHrP) e fator de crescimento transformante beta (TGFB). Desenvolvido com o software BioRender.

Avaliação da densidade óssea

Embora altamente específica, a avaliação por DXA da DMO tem baixa sensibilidade para prever fraturas por fragilidade ocorrendo em indivíduos que não têm diagnóstico de osteoporose, uma vez que vários outros fatores contribuem para o risco de fratura, incluindo idade avançada, sexo, risco de quedas, história de fraturas anteriores, história familiar de fraturas e outros fatores de estilo de vida. Todavia, esse exame continua sendo o padrão-ouro para avaliar a DMO na população^{14,28}.

Por outro lado, outras ferramentas possuem validação para avaliação do risco de fratura, como FRAX®, que calcula a probabilidade de 10 anos de uma grande fratura osteoporótica e de uma fratura de quadril, tendo sido aprovado pela *Food and Drug Administration* e *National Institute for Clinical Excellence*¹⁴.

Prevenção e tratamento

Em decorrência dos prejuízos na matriz óssea pós quimioterapia, é imprescindível a utilização de medidas para prevenção e tratamento dessas complicações. Nessas perspectivas, pode-se citar a suplementação de cálcio e vitamina D, a realização frequente de exercícios físicos, uso de terapia medicamentosa, como bifosfonatos, agonistas do paratormônio, inibidores da RANKL, tamoxifeno (em mulheres menopausadas) e até mesmo o tratamento clínico e cirúrgico de fraturas⁴. Nessa perspectiva, urge-se a importância da avaliação da DMO por meio da DXA¹⁴.

Suplementação de cálcio, vitamina D e exercícios físicos

Entre as medidas comportamentais que podem ser realizadas a fim de se evitar a perda óssea pós-tratamento quimioterápico do câncer, estão as alterações do estilo de vida como estratégias para evitar ganho de peso, aumento da atividade física, suspensão de condições como alcoolismo e tabagismo, e alta ingestão de cálcio na dieta¹⁶.

A suplementação de cálcio e vitamina D em homens com câncer de próstata que realizam tratamento com privação androgênica é controversa, uma vez que possuem um risco maior de fratura e nenhum estudo até o momento avaliou a relação risco-benefício dessa terapia neste grupo. Por outro lado, sabe-se que as doses atualmente recomendadas de suplementação de cálcio e vitamina D para prevenção da osteoporose são inadequadas na prevenção da perda de densidade óssea neste grupo, porém deve ser sempre realizada para melhor manejo do quadro clínico^{16,25}.

Uso de bifosfonatos e denosumab

Os bifosfonatos, além da suplementação de vitamina D e cálcio, são fundamentais para o tratamento da osteoporose. Além de prevenir a perda óssea e fraturas, o uso desta classe em um cenário coadjuvante demonstrou melhorar resultados de prevenção de perda óssea em pacientes com câncer de mama na pós-menopausa^{18,29}.

A metanálise do *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group*³⁰ (2015) evidenciou melhoras significativas em grupos com uso de bifosfonato, sendo impulsionada por uma redução em recorrências ósseas, reduzindo mortalidade por câncer de mama e

melhorando a qualidade de vida relacionada à saúde destas pacientes.

O estudo de Majithia et al.²² (2015) fez um acompanhamento por 5 anos, o qual investigou o uso do ácido Zoledrônico, um bifosfonato, no tratamento da osteopenia e osteoporose em mulheres com câncer de mama em tratamento com inibidor da aromatase adjuvante. Seus resultados demonstraram benefício significativo na redução da perda óssea, sendo um tratamento eficaz e seguro para a prevenção de alterações ósseas em mulheres com câncer de mama em estágio inicial.

O uso dos bifosfonatos demonstraram um benefício na redução da perda de DMO entre pacientes com câncer de próstata em terapia de privação androgênica, de acordo com o estudo RADAR³⁰, tendo efeito significativo na prevenção de fraturas e de osteoporose, sem causar efeitos colaterais importantes¹⁴.

O denosumab é um medicamento que proporciona um aumento significativo na DMO e uma diminuição na incidência de novas fraturas. Atualmente, o denosumab é o único agente regularizado para o tratamento da perda óssea em homens tratando câncer de próstata com terapia de privação androgênica^{14,31}. Uma das produções mais importantes é um grande ensaio clínico randomizado³², onde foram randomizados 1.468 pacientes para receber injeções mensais da medicação em dosagem de 60 mg por via subcutânea por 3 anos. Seus resultados demonstraram importante aumento da DMO e qualidade de vida dos pacientes submetidos ao procedimento.

Moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERMs)

Os moduladores seletivos do receptor de estrogênio foram investigados em homens recebendo terapia antiandrogênica, bem como seu papel de

prevenção de perda de DMO. Tal produção evidenciou que essa classe medicamentosa promove aumento da DMO e uma redução significativa do risco de fratura, contudo, há aumento dos riscos de eventos tromboembólicos, sendo necessário contrabalancear suas indicações e fatores de riscos pessoais de cada paciente^{14,31,32}.

Essa revisão possui algumas limitações. O limite temporal estabelecido e as restrições de idiomas podem ter influenciado no número final de artigos selecionados para a revisão, ainda, não se apropriou de literaturas cinzentas e *preprints*. Além disso, a maioria das evidências reunidas foram classificadas como NE V, considerando-se revisão de literatura sem meta-análise, e muitas vezes sem classificar a qualidade metodológica dos estudos selecionados. Para isso, recomendamos novos estudos bem delineados com maior robustez (NE I, II, III) para conduzir fortemente recomendações de prática clínica. Entretanto, por meio desta revisão, evidencia-se a necessidade de prevenção e promoção de saúde óssea em pacientes em tratamento antineoplásico; portanto, é recomendado o uso da DXA nos pacientes em tratamento anticâncer.

CONCLUSÃO

Diversos fatores contribuem para o mecanismo fisiopatológico do câncer em pessoas adultas, variando desde condições genéticas hereditárias, bem como exposição a agentes cancerígenos, tais como irradiação, poluição do ar, estilo de vida sedentário e condições intrínsecas como obesidade, diabetes e comportamentos de risco habitual para o câncer. Visto isso, as pessoas com maior risco desenvolveram o câncer também são aqueles que possuem maior risco de desenvolvimento de osteopenia e osteoporose, quando processo já estabelecido e em tratamento antineoplásico devido ao compartilhamento de fatores de risco.

REFERÊNCIAS

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Can Clin J*. 2021;71(3):209-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Bedatsova L, Drake MT. The skeletal impact of cancer therapies. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(6):1161-8. <https://doi.org/10.1111/bcp.13866>
- Reuss-Borst M, Hartmann U, Scheede C, Weiß J. Prevalence of osteoporosis among cancer patients in Germany. *Osteoporos Int*. 2011;23(4):1437-44. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1724-9>
- Park SH, Knobf MT, Sutton KM. Etiology, assessment, and management of aromatase inhibitor-related musculoskeletal symptoms. *Clin J Oncol Nurs*. 2012;16(3):260-6. <https://doi.org/10.1188/12.CJON.260-266>
- Van Poznak C, Somerfield MR, Barlow WE et al. Role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer: an american society of clinical oncology-cancer care ontario focused guideline update. *J Clin Oncol*. 2017;35(35):3978-86. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.4614>
- Rachner TD, Coleman R, Hadji P, Hofbauer LC. Bone health during endocrine therapy for cancer. *Lancet Diabetes Amp Endocrinol*. 2018;6(11):901-10. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30047-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30047-0)
- Morgan RL, Whaley P, Thayer KA, Schünemann HJ. Identifying the PECO: a framework for formulating good questions to explore the association of environmental and other exposures with health outcomes. *Environ Int*. 2018;121:1027-31. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.07.015>
- Melnik BM, Ellen Fineout-Overholt E. Evidence-Based Practice in Nursing & Healthcare: A Guide to Best Practice (4th ed). LWW: Philadelphia, PA; 2018.
- Lopes-Júnior LC, Bomfim E, Olson K, et al. Effectiveness of hospital clowns for symptom management in paediatrics: systematic review of randomised and non-randomised controlled trials. *BMJ*. 2020;371:m4290. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4290>
- Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA extension for scoping reviews (Prisma-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
- Lopes-Júnior LC, Rosa MA, Lima RA. Psychological and psychiatric outcomes following PICU admission. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(1):e58-67. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001390>
- Casemiro LK, Lopes-Júnior LC, Jardim FA, Sulino MC, de Lima RA. Telehealth in outpatient care for children and adolescents with chronic conditions during the COVID-19 pandemic: a

- scoping review protocol. *PLoS One*. 2022;17(6):e0269821 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269821>
13. Law M. Guideline for Critical Review Form - Quantitative Studies. McMaster University Occupational Therapy Evidence-Based Practice Research Group; Canadá.1998. Available from: <https://bit.ly/3EzQm00>
 14. El Badri S, Salawu A, Brown JE. Bone health in men with prostate cancer: review article. *Curr Osteoporos Rep*. 2019;17(6):527-37. <https://doi.org/10.1007/s11914-019-00536-8>
 15. Liuhto N, Grönroos MH, Malila N, Madanat-Harjuoja L, Matomäki J, Lähteenmäki P. Diseases of renal function and bone metabolism after treatment for early onset cancer: a registry-based study. *Int J Cancer*. 2019;146(5):1324-32. <https://doi.org/10.1002/ijc.32687>
 16. Owen PJ, Daly RM, Livingston PM, Fraser SF. Lifestyle guidelines for managing adverse effects on bone health and body composition in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer: an update. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017;20(2):137-45. <https://doi.org/10.1038/pcan.2016.69>
 17. Schyrr F, Wolfer A, Pasquier J, Nicoulaz AL, Lamy O, Naveiras O. Correlation study between osteoporosis and hematopoiesis in the context of adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Hematol*. 2017;97(2):309-17. <https://doi.org/10.1007/s00277-017-3184-6>
 18. van Hellemond IEG, Smorenburg CH, Peer PGM, Swinkels ACP, Seynaeve CM, van der Sangen MJC, et al. Breast cancer outcome in relation to bone mineral density and bisphosphonate use: a sub-study of the DATA trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;180(3):675-85. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05567-9>
 19. Seland M, Smeland KB, Bjørø T, Falk RS, Fosså SD, Gjesdal CG, et al. Bone mineral density is close to normal for age in long-term lymphoma survivors treated with high-dose therapy with autologous stem cell transplantation. *Acta Oncol*. 2017;56(4):590-8. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2016.1267870>
 20. Sestak I, Blake GM, Patel R, Coleman RE, Cuzick J, Eastell R. Comparison of risedronate versus placebo in preventing anastrozole-induced bone loss in women at high risk of developing breast cancer with osteopenia. *Bone*. 2019;124:83-8. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.04.016>
 21. Castañeda S, Casas A, González-Del-Alba A, Martínez-Díaz-Guerra G, Nogués X, Ojeda Thies C, et al. Bone loss induced by cancer treatments in breast and prostate cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2022;24(11):2090-106. <https://doi.org/10.1007/s12094-022-02872-1>
 22. Majithia N, Atherton PJ, Lafky JM, Wagner-Johnston N, Olson J, et al. Zoledronic acid for treatment of osteopenia and osteoporosis in women with primary breast cancer undergoing adjuvant aromatase inhibitor therapy: a 5-year follow-up. *Support Care Cancer*. 2015;24(3):1219-26. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2915-2>
 23. Livi L, Scotti V, Desideri I, Saieva C, Cecchini S, Francolini G, et al. Phase 2 placebo-controlled, single-blind trial to evaluate the impact of oral ibandronate on bone mineral density in osteopenic breast cancer patients receiving adjuvant aromatase inhibitors: 5-year results of the single-centre BONADIUV trial. *Eur J Cancer*. 2019;108:100-110. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.005>
 24. Harvey NC, Glüer CC, Binkley N et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone*. 2015;78:216-24. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.05.016>
 25. Lane NE. Glucocorticoid-Induced osteoporosis: new insights into the pathophysiology and treatments. *Curr Osteoporos Rep*. 2019;17(1):1-7. <https://doi.org/10.1007/s11914-019-00498-x>
 26. Smith MR, Fallon MA, Lee H, Finkelstein JS. Raloxifene to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Amp Metab*. 2004;89(8):3841-6. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032058>
 27. Gao Q, López-Knowles E, Cheang MC et al. Impact of aromatase inhibitor treatment on global gene expression and its association with antiproliferative response in ER+ breast cancer in postmenopausal patients. *Breast Cancer Res*. 2019;22(1):2. <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1223-z>
 28. Schyrr F, Wolfer A, Pasquier J, Nicoulaz AL, Lamy O, Naveiras O. Correlation study between osteoporosis and hematopoiesis in the context of adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Hematol*. 2017;97(2):309-17. <https://doi.org/10.1007/s00277-017-3184-6>
 29. Paterson AH, Anderson SJ, Lembersky BC et al. Oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-34): a multicentre, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(7):734-42. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70226-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70226-7)
 30. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9935):2127-35. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60488-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60488-8)
 31. Denham JW, Joseph D, Lamb DS, Spry NA, Duchesne G, Matthews J, et al. Short-term androgen suppression and radiotherapy versus intermediate-term androgen suppression and radiotherapy, with or without zoledronic acid, in men with locally advanced prostate cancer (TROG 03.04 RADAR): 10-year results from a randomised, phase 3, factorial trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(2):267-81. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30757-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30757-5)
 32. Clarke BL. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *Yearb Med*. 2010;2010:487-9. [https://doi.org/10.1016/S0084-3873\(10\)79797-2](https://doi.org/10.1016/S0084-3873(10)79797-2)

Conflitos de interesse: Os autores informam não haver conflitos de interesse relacionados a este artigo.

Contribuição individual dos autores:

Concepção e desenho do estudo: LDAR, DSC, KGP, MGPR, PSSF, BHF
 Análise e interpretação dos dados: LDAR, DSC, KGP
 Coleta de dados: LDAR, DSC, KGP
 Redação do manuscrito: LDAR, DSC, KGP
 Revisão crítica do texto: LDAR, PSSF, BHF
 Análise estatística: LDAR, BHF
 Aprovação final do manuscrito*: LDAR, DSC, KGP, MGPR, PSSF, BHF
 Responsabilidade geral pelo estudo: LDAR

*Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito submetido para publicação da Rev Cienc Saude.

Informações sobre financiamento: não se aplica.