

Revisão

# Prevalência de Fraturas Ósseas em Mulheres com Câncer de Mama: Uma Revisão Sistemática sobre o Impacto do Uso de Inibidores da Aromatase

Adrielle Godgienski <sup>1</sup>, Emanuela Lando <sup>2, #</sup>, Julia Pastorello <sup>3</sup>, Rosana Martins <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Atitus Educação, Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil.

<sup>2</sup> Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, São Paulo, Brasil.

<sup>3</sup> Departamento de Oncologia Clínica, Hospital de Clínicas de Passo Fundo – HCPF, Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil.

\* Correspondência: manu.lando@hotmail.com.

**Resumo:** A prevalência de fraturas ósseas em pacientes com câncer de mama em tratamento com inibidores da aromatase (IAs) está associada a um aumento substancial do risco de fraturas osteoporóticas e perda de densidade mineral óssea (DMO), devido à supressão dos níveis de estrogênio no organismo, especialmente em pacientes pós-menopáusicas. O presente estudo tem como objetivo avaliar a prevalência e a gravidade das fraturas ósseas em pacientes com câncer de mama tratadas com IAs, bem como identificar os fatores de risco relacionados. Foi realizada uma revisão sistemática da literatura utilizando as bases de dados científicas PubMed e Scielo, com as palavras-chave inibidores da aromatase, câncer de mama, densidade mineral óssea e fraturas. Foram incluídas publicações entre junho de 2002 e fevereiro de 2021. Um total de 176 estudos foi identificado (PubMed: n = 120; Scielo: n = 56), dos quais 126 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade. No final, 15 estudos foram incluídos na análise, sendo 13 do PubMed e 2 do Scielo. Os IAs têm um impacto significativo na DMO em pacientes pós-menopáusicas, especialmente em comparação às pacientes tratadas com tamoxifeno, o que é evidente em estudos que analisaram a transição do tamoxifeno para o IA. Esse efeito negativo na DMO está relacionado ao aumento do risco de fraturas em pacientes com câncer de mama receptor hormonal positivo, principalmente naquelas com T-score de DMO inferior a -1,5. É relevante destacar que diferentes IAs têm efeitos variados sobre a saúde óssea; o anastrozol está associado a uma redução mais pronunciada da DMO do que o letrozol e o exemestano. Além da preservação da saúde óssea, a inclusão de agentes bisfosfonatos e a suplementação de vitamina D demonstraram eficácia na redução do risco de perda de DMO.

**Palavras-chave:** Oncologia; Câncer de mama; Inibidores da aromatase; Densidade mineral óssea.

Citação: Godgienski A, Lando E, Pastorello J, Martins R. Prevalência de Fraturas Ósseas em Mulheres com Câncer de Mama: Uma Revisão Sistemática sobre o Impacto do Uso de Inibidores da Aromatase. Brazilian Journal of Clinical Medicine and Review. 2025;Jan-Dec; 03(1):bjcmr33.

<https://doi.org/10.52600/2763-583X.bjcmr.2025.3.1.bjcmr33>

Recebido: 24 Janeiro 2025

Aceito: 5 Abril 2025

Publicado: 28 Abril 2025



Copyright: This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

## 1. Introdução

O câncer de mama é uma das neoplasias malignas mais diagnosticadas em mulheres em todo o mundo, exigindo abordagens terapêuticas multifacetadas para melhorar a sobrevida e a qualidade de vida das pacientes [1]. No contexto da terapia hormonal, os inibidores da aromatase (como anastrozol, exemestano e letrozol) desempenham um papel crucial. Esses agentes impedem a conversão de andrógenos em estrogênios, reduzindo assim os níveis circulantes de estrogênio, o que é essencial para o crescimento de células de câncer de mama receptoras de estrogênio [2,3]. No entanto, à medida que mais

mulheres são tratadas com inibidores da aromatase, cresce a preocupação em relação aos efeitos dessas drogas sobre a saúde óssea [2-5]. A osteoporose e o risco de fraturas tornam-se preocupações significativas, especialmente porque muitas pacientes são diagnosticadas em idades em que a saúde óssea já está comprometida [2-5].

Nesta revisão sistemática, examinamos a relação entre o uso prolongado de inibidores da aromatase e a prevalência de fraturas ósseas em mulheres com câncer de mama. Por meio da análise de estudos observacionais recentes e ensaios clínicos, identificamos padrões específicos de fraturas e fatores de risco associados. Esta compreensão é crucial para o desenvolvimento de estratégias de manejo aprimoradas e abordagens de tratamento personalizadas, visando, em última instância, melhorar o cuidado e a segurança das pacientes ao longo do tratamento e da sobrevivência.

## 2. Materiais e Métodos

Foi realizada uma busca abrangente da literatura utilizando as bases de dados PubMed e SciELO. Os termos de busca incluíram 'inibidores da aromatase', 'câncer de mama', 'densidade mineral óssea' e 'fraturas', abrangendo publicações de fevereiro de 2001 a junho de 2022. Foram estabelecidos critérios pré-definidos de inclusão e exclusão. Foram incluídos apenas estudos clínicos, ensaios controlados e estudos de coorte que analisaram os efeitos dos inibidores da aromatase sobre a densidade mineral óssea (DMO) e o risco de fraturas em pacientes pós-menopáusicas com câncer de mama. Relatos de caso e estudos não relacionados foram excluídos.

Um total de 176 estudos foi identificado (PubMed: n = 120; Scielo: n = 56), dos quais 126 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade. No final, 15 estudos foram incluídos na análise, sendo 13 do PubMed e 2 do Scielo.

## 3. Resultados

A redução dos níveis de estradiol em mulheres está correlacionada com a diminuição da densidade mineral óssea (DMO) e o aumento do risco de fraturas. Inibidores da aromatase (IAs) de terceira geração, como anastrozol, letrozol e exemestano, são utilizados no tratamento do câncer de mama em estágios iniciais e avançados [2-5]. Esses agentes reduzem significativamente os níveis de estrogênio em mulheres pós-menopáusicas [6]. No entanto, devido aos seus mecanismos de ação, há preocupação quanto às implicações dessas drogas no tecido ósseo, especialmente quando usadas como tratamento adjuvante [2,6-7].

O estudo ATAC (Anastrozol e Tamoxifeno Isolados e em Combinação), que incluiu 9.366 mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama, avaliou a eficácia e segurança do anastrozol e do tamoxifeno isolados ou combinados. Após um seguimento médio de 68 meses, os resultados mostraram que o anastrozol esteve associado a uma maior incidência de fraturas em comparação ao tamoxifeno (11% vs 7,7%; razão de chances = 1,49; IC 95%, 2,25 a 1,77) [8].

O estudo ATAC, que comparou os efeitos da terapia antiestrogênica com anastrozol e tamoxifeno, incluiu um subprotocolo para avaliar o impacto dos tratamentos na saúde óssea das pacientes. Os resultados demonstraram que o anastrozol aumentou a atividade de remodelação óssea e prejudicou a DMO, enquanto o tamoxifeno e a combinação das duas drogas aumentaram a DMO [8-9]. Mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama foram incluídas em um estudo de DMO como parte do tratamento adjuvante. Pacientes com valores de T-score > -2,5, indicativos de osteoporose, foram incluídas no estudo arquivado, enquanto aquelas com valores de T-score entre -1 e -2,5, indicativos de osteopenia, foram incluídas nas classificações médicas. Mulheres não tratadas após a cirurgia de câncer de mama foram incluídas como grupo de referência. Critérios adicionais de exclusão foram aplicados aos participantes do estudo de DMO que não se aplicaram ao estudo principal [8-9].

A análise principal focou na mudança da DMO da coluna lombar e do quadril ao longo do tempo. As conclusões foram feitas no início e repetidas após 1, 2 e 5 anos de tratamento experimental. Para avaliar a DMO da coluna lombar, foram utilizados os valores médios das vértebras L1, L2, L3 e L4. Quanto à DMO total do quadril, esta foi calculada a partir da relação entre o conteúdo mineral ósseo global e a área óssea nas regiões trocantérica, intertrocantérica e colo femoral do quadril [8-9].

Para detectar uma diferença de 2,5% na variação da densidade mineral óssea entre os grupos de anastrozol e tamoxifeno, com 90% de poder estatístico e um nível de significância de 5%, seriam necessários pelo menos 67 pacientes em cada grupo. Considerando possíveis recidivas da doença e resistências, recomendou-se recrutar 86 pacientes em cada grupo de tratamento [8-9]. Um total de 308 mulheres pós-menopáusicas de nove países participou do subprotocolo ósseo após serem randomizadas para tratamento no estudo ATAC. Dessas, 197 receberam monoterapia e 108 (55%) completaram o seguimento de 5 anos (57 com anastrozol e 51 com tamoxifeno) [8-9]. Além disso, 46 mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama que não aceitaram tratamento após a cirurgia primária foram recrutadas como grupo controle, das quais 30 foram elegíveis para análise de 5 anos.

No início, aproximadamente 45% das mulheres tratadas com anastrozol, 48% com tamoxifeno e 49% do grupo controle não apresentavam osteopenia na coluna lombar, enquanto 36% de cada grupo apresentavam osteopenia sem envolvimento do quadril. A densidade mineral óssea média basal da coluna lombar foi de 1,071 g/cm<sup>2</sup> para o grupo do anastrozol, 1,039 g/cm<sup>2</sup> para o grupo do tamoxifeno e 1,055 g/cm<sup>2</sup> para o grupo controle. A DMO média do quadril total foi de 0,942 g/cm<sup>2</sup> no grupo do anastrozol, 0,911 g/cm<sup>2</sup> no grupo do tamoxifeno e 0,927 g/cm<sup>2</sup> no grupo controle. É importante observar que mais pacientes no grupo do anastrozol estavam dentro de 1 ano da menopausa em comparação com os grupos do tamoxifeno e controle.

No geral, 59 pacientes (35,3%) que receberam monoterapia no estudo não completaram este subestudo (24 [29,6%] no anastrozol e 35 [40,7%] no tamoxifeno). Entre esses pacientes, oito no grupo do anastrozol e 14 no grupo do tamoxifeno foram descontinuados durante a análise de 2 anos e, portanto, foram arquivados da análise de 5 anos. As razões mais comuns para a descontinuação ao longo dos 5 anos foram eventos adversos e decisões dos investigadores. Notavelmente, mulheres que descontinuaram o estudo após 1 ano (mas não após 2 anos) apresentaram uma perda de densidade óssea mais rápida do que aquelas seguidas por 5 anos tanto com anastrozol ( $p=0,006$ ) quanto com tamoxifeno ( $p=0,05$ ) na coluna lombar (mas não no quadril total) [8-9].

No grupo de mulheres tratadas com anastrozol, observou-se uma redução mediana específica na densidade mineral óssea (DMO) tanto na coluna lombar (-6,08%) quanto no quadril total (-7,24%) ao longo de 5 anos. Em contraste, o grupo que recebeu tamoxifeno apresentou aumento mediano da DMO durante o mesmo período (coluna lombar, +2,77%; quadril total, +0,74%). Esse aumento foi mais acentuado nos primeiros 2 anos, sem variação adicional entre os anos 2 e 5. As diferenças entre os grupos de tratamento foram estatisticamente significativas em ambas as áreas ( $p<0,0001$ ). Já o grupo controle apresentou variações na DMO mediana ao longo de 5 anos (coluna lombar, +1,35%; quadril total, -2,97%). Os resultados mostraram que o grupo do anastrozol teve uma diminuição significativa da DMO na coluna lombar e no quadril total, enquanto o grupo do tamoxifeno teve um leve aumento da DMO na coluna lombar nos primeiros 2 anos. Pacientes do grupo controle não tratado apresentaram pouca mudança na DMO da coluna lombar e uma pequena diminuição da DMO no quadril total. Nenhuma das pacientes que apresentava DMO normal no início desenvolveu osteoporose após 5 anos. No entanto, mais mulheres recebendo anastrozol tornaram-se osteopênicas em comparação às tratadas com tamoxifeno, e algumas pacientes com osteopenia inicial desenvolveram osteoporose durante o tratamento. O estudo também constatou que o T-score crítico para o desenvolvimento de osteoporose era aproximadamente -1,5 [8-9].

A análise estatística revelou que o tratamento teve impacto significativo nas mudanças da DMO da coluna lombar ( $p < 0,0001$ ) e que a interação entre tratamento e anos desde a menopausa afetou a DMO da coluna ( $p = 0,03$ ), mas não a DMO do quadril. Este estudo de cinco anos indicou uma perda significativa de DMO na coluna lombar e no quadril em pacientes tratadas com anastrozol em comparação com tamoxifeno. No entanto, houve uma desaceleração da perda óssea na coluna lombar entre o segundo e o quinto ano em comparação ao primeiro ano. A influência do anastrozol foi mais notável nos primeiros quatro anos após a menopausa. Os grupos controle não foram comparadores ideais, e o tamoxifeno apresenta efeito protetor sobre o osso devido à sua ação parcial nos receptores ósseos. Inibidores da aromatase de terceira geração, incluindo o anastrozol, têm sido associados a um risco aumentado de fraturas [8-9].

Mulheres com T-scores de DMO abaixo de -1,5 apresentam maior risco de desenvolver osteoporose durante o tratamento. Isso significa que muitas pacientes não são submetidas a monitoramento adicional, exceto aquelas com osteopenia pré-existente ou outros fatores de risco. Nestes casos, o monitoramento regular da DMO e estratégias de proteção óssea podem ser viáveis. No geral, o estudo sugere que o anastrozol pode levar a uma perda óssea acelerada em mulheres com câncer de mama pós-menopáusicas. No entanto, esse risco parece estar restrito às pacientes que já apresentam osteopenia no início. A perda óssea pode ser controlada com testes regulares de DMO e o uso de bisfosfonatos, tornando este aspecto manejável e não um obstáculo ao uso de inibidores da aromatase em mulheres com câncer de mama [8-9].

No estudo MA.17, realizado pelo National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, mulheres ( $N = 5.187$ ) inicialmente receberam tamoxifeno por 5 anos. Posteriormente, foram avaliadas para mais 5 anos de tratamento e divididas em dois grupos: um recebendo letrozol ( $n = 2.593$ ) e outro recebendo placebo ( $n = 2.594$ ). Durante um período de acompanhamento de 30 meses, pacientes que receberam letrozol apresentaram incidência significativamente aumentada de osteoporose recém-diagnosticada (8,1%) em comparação com o grupo placebo (6%) [10].

Dois ensaios clínicos avaliaram o impacto dos inibidores da aromatase na densidade mineral óssea (DMO) e no risco de fraturas em mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama. O estudo BIG 1-98 mostrou que o letrozol aumentou o risco de fratura em 42% em comparação ao tamoxifeno em 8.010 pacientes [11]. O estudo Exemestane Intergroup comparou o exemestano ao tamoxifeno em 4.724 pacientes que já haviam recebido tamoxifeno por 2-3 anos. O exemestano foi associado a um aumento de 27% no risco de fraturas e a uma perda de 4% na DMO lombar aos 24 meses [11].

O ensaio clínico BIG 1-98, um estudo de fase 3, foi conduzido de março de 1998 a maio de 2003. Seu objetivo foi investigar os efeitos do letrozol em comparação ao tamoxifeno no tratamento pós-operatório de 8.010 mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama invasivo receptor hormonal positivo [11]. As participantes foram randomizadas em quatro grupos de tratamento, consistindo de monoterapia com tamoxifeno (20 mg/dia) por 5 anos, monoterapia com letrozol (2,5 mg/dia) por 5 anos, terapia sequencial com tamoxifeno por 2 anos seguido de letrozol por 3 anos, ou terapia sequencial com letrozol por 2 anos seguido de tamoxifeno por 3 anos. A alocação dos participantes nos grupos de dois braços ocorreu de março de 1998 a março de 2000, enquanto a alocação nos grupos de quatro braços foi realizada entre abril de 1999 e maio de 2003. Nesta análise específica, focamos nos resultados obtidos a partir dos dados de 4.895 pacientes randomizadas para os grupos de monoterapia (tanto nos dois quanto nos quatro braços) no contexto do estudo BIG 1-98 e que receberam pelo menos alguma medicação relacionada ao estudo [11].

Em relação à incidência de fraturas ósseas e fraturas múltiplas, observou-se que, de forma geral, a ocorrência de fraturas ósseas foi mais pronunciada em pacientes que foram tratadas com letrozol [Letrozol: 228 de 2.448 mulheres (9,3%)], em comparação com aquelas que receberam tamoxifeno [Tamoxifeno: 160 de 2.447 mulheres (6,5%)]. A incidência de fraturas, quando estratificada por gravidade, mostrou uma tendência seme-

lhante entre os grupos de tratamento. No que diz respeito às fraturas ósseas múltiplas durante o tratamento, também foi observado um aumento na ocorrência entre as pacientes que receberam letrozol [Letrozol: 23 de 2.448 mulheres (0,9%)] em comparação com aquelas que receberam tamoxifeno [Tamoxifeno: 10 de 2.447 mulheres (0,4%)] [11]. No grupo que recebeu letrozol, as fraturas ocorreram com mais frequência nos seguintes locais: punho (registrado em 68 pacientes), fêmur (33 pacientes), coluna torácica (27 pacientes), úmero (25 pacientes) e tornozelo (21 pacientes). Em contraste, no grupo tratado com tamoxifeno, os locais mais comuns de fraturas foram o punho (observado em 34 pacientes), a coluna torácica (22 pacientes), a costela (22 pacientes) e o tornozelo (14 pacientes) [11]. O tratamento com letrozol demonstrou uma maior incidência de fraturas ósseas ( $p=0,002$ ) em comparação com o tamoxifeno [11].

Comparado com os resultados do recente relatório do International Exemestane Study (IES), que avaliou o uso de exemestano após dois ou três anos de tratamento com tamoxifeno antes da randomização, verificou-se que a incidência de lesões ósseas no presente estudo, com pacientes designadas para o letrozol, foi de 27,08 por 1000 mulheres-ano, maior que os 19,2 por 1000 mulheres-ano relatados no grupo do exemestano no IES [12]. Outra discrepância notável entre o IES e o BIG 1-98 foi a ocorrência de fraturas de quadril, punho e coluna, que foram raras e não relatadas no IES. O Cohort Study of Women on Long-Term AI Therapy foi um estudo observacional que examinou o risco de fraturas em mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama em tratamento prolongado com inibidores de aromatase (IAs). Os resultados sugerem que, na linha de base, as mulheres em uso de inibidores de aromatase apresentavam características que compensavam os potenciais efeitos adversos da exposição aos IAs, como índice de massa corporal mais elevado e maior densidade mineral óssea. Assim, essas pacientes não apresentaram risco significativamente maior de fraturas em comparação com a população geral [11,12].

Dados de seis estudos amplos e rigorosos demonstram que os inibidores de aromatase (IAs), com ou sem esteroides, causam perda óssea e mais fraturas em pacientes com câncer de mama. Por exemplo, no estudo ATAC, as mulheres que usaram anastrozol apresentaram quase o dobro de fraturas em comparação com mulheres saudáveis da mesma idade com osteopenia (2,2% vs. 1,3% ao ano) [8,9]. Cada estudo contribuiu para a compreensão do impacto dos IAs na saúde óssea e no risco de fraturas em pacientes pós-menopáusicas com câncer de mama, enfatizando a importância de monitorar a saúde óssea durante o tratamento com esses agentes [8-9].

**Tabela 1.** Efeitos dos inibidores da aromatase associados ao tamoxifeno na saúde óssea em pacientes com câncer de mama com receptores hormonais positivos.

| Comparação de Fármacos                | Ano  | Tamanho da Amostra              | Dose                     | Duração (anos) | Desfecho / Resultados  | Referência  |
|---------------------------------------|------|---------------------------------|--------------------------|----------------|--|-------------|
| Anastrozole vs. Tamoxifen (ATAC)      | 2008 | 57 vs. 51                       | 1 mg/dia vs. 20 mg/dia   | 5              | DMO Coluna lombar:<br>-6.8% vs. +2.7%<br>Hip:-7.4%vs.+0.74%  | [5]         |
| Exemestane vs. Continue Tamoxifen     | 2007 | 4274 (randomized); 206 assessed | 25 mg/dia vs. 20 mg/dia  | 5              | BMD change: Year 2:<br>-1% vs. -0.8% (hip)<br>Sem diferença na taxa de fraturas no ano 5:<br>7% vs. 5% | [13]<br>[2] |
| Letrozole vs. Tamoxifen (GRANDE 1-98) | 2009 | 2,448 vs. 2,477                 | 2.5 mg/dia vs. 20 mg/dia | 5              | Porcentagem das fraturas: 93% vs. 3.5%   | [16]        |
| Anastrozole vs. Exe-                  | 2014 | 153 vs. 147                     | 1 mg/dia vs. 25 mg/dia   | 2              | BMD: -2.39% vs. -0.92%   | [14]        |

|  |      |                       |  |   |  |      |
|--|------|-----------------------|--|---|--|------|
| mestane                                  |      |                       |  |   | Hip: -2.71% vs. -1.93%   |      |
|  |      |                       |  |   | Fratura: 8% vs. 9.3%   |      |
| Anastrozole vs. Letrozole                | 2017 | 2075 vs. 2061         | 1 mg/dia vs. 2 mg/dia                  | 5 | Osteoporose: 10.9% vs. 10.9%   | [18] |
| Anastrozole vs. Letrozole vs. Exemestane | 2018 | 1175 vs. 1175 vs. 177 | 1 mg/dia vs. 2.5 mg/dia vs. 2.5 mg/dia | 5 | Osteoporose: 4% (Anastrozole) vs. 5% (Letrozole) vs. 5% (Exemestane) | [4]  |

#### 4. Discussão

O câncer de mama é uma condição caracterizada por uma dermatose descontrolada das células mamárias [1]. Em muitos casos, isso ocorre devido à presença de receptores de estrogênio (RE) nas células tumorais; o estrogênio, hormônio feminino, normalmente estimula o crescimento celular nas glândulas mamárias. No entanto, em tumores mamários que expressam receptores de estrogênio (RE+), o estímulo hormonal resulta na progressão do câncer [2-4].

Os inibidores de aromatase são medicamentos que atuam inibindo a aromatase, uma enzima responsável pela conversão de andrógenos em estrogênios nos tecidos periféricos do corpo [2-5]. A redução dos níveis de estrogênio é benéfica para conter o crescimento das células cancerígenas em tumores RE+; contudo, essa redução do hormônio feminino impacta a homeostase óssea [2-5]. Assim, há uma diminuição da densidade mineral óssea, tornando os ossos mais frágeis e suscetíveis a fraturas [15,16]. O estrogênio desempenha um papel fundamental na regulação do equilíbrio entre a formação óssea pelos osteoblastos e a reabsorção óssea pelos osteoclastos [16].

A deficiência de estrogênio, resultante do uso de inibidores de aromatase, perturba esse equilíbrio, levando à diminuição da densidade mineral óssea e à fragilidade óssea. A privação de estrogênio que ocorre com a menopausa natural ou associada ao tratamento oncológico aumenta o remodelamento ósseo e a atividade osteoclástica, fazendo com que a reabsorção óssea ultrapasse a formação, comprometendo a microarquitetura e o grau de mineralização óssea [12-18]. A qualidade óssea tem sido cada vez mais reconhecida como um importante determinante da saúde óssea global, e estudos mostram que uma deterioração substancial da microarquitetura óssea pode ocorrer antes mesmo de a densidade mineral óssea ser afetada [12-16].

Existem diferentes gerações de inibidores de aromatase, essenciais no tratamento do câncer de mama [2-5]. A primeira geração inclui substâncias como iminoglutetimida, ofedrazol e fornestano. Já os inibidores de terceira geração, como anastrozol, letrozol e exemestano, são atualmente considerados os mais relevantes. Os inibidores de aromatase se dividem em duas categorias: inibidores e inativadores. Os inibidores são compostos não esteroidais, como anastrozol e letrozol, que atuam temporariamente, competindo com a enzima aromatase [2-5]. Por outro lado, os inativadores, como o exemestano, ligam-se permanentemente à enzima, desativando-a de forma definitiva. Todos esses medicamentos são chamados de inibidores de aromatase e desempenham um papel crucial no bloqueio da aromatase, responsável pela produção de estrogênio, sendo, portanto, essencial o controle dos níveis de estrogênio no tratamento do câncer de mama, especialmente nos casos em que o tumor é estimulado por esse hormônio [1-4]. Diferentes tipos de inibidores oferecem aos médicos a possibilidade de personalizar o tratamento conforme as necessidades individuais [1-4].

Os resultados desses estudos indicam claramente que o uso de inibidores de aromatase, como anastrozol, letrozol e exemestano, tem um impacto significativo na densidade mineral óssea (DMO) em mulheres pós-menopáusicas [9-14]. Houve uma redução notável na DMO em pacientes submetidas a esses tratamentos, em comparação com aquelas que receberam terapia com tamoxifeno. Esse efeito negativo na DMO é uma preocupação importante, pois está diretamente relacionado ao aumento do risco de fraturas em pacientes com câncer de mama receptor hormonal positivo [9-16].

É interessante observar que diferentes inibidores de aromatase podem ter efeitos variados sobre a saúde óssea. Por exemplo, o anastrozol parece estar associado a uma redução mais acentuada da DMO do que o letrozol ou o exemestano [6-11]. Isso sugere que a escolha do inibidor de aromatase pode desempenhar um papel crucial na gestão do risco de perda óssea em pacientes com câncer de mama. Além da diminuição da DMO, o risco de fraturas é uma preocupação significativa. Os dados indicam que pacientes tratadas com inibidores de aromatase apresentam uma incidência substancialmente maior de fraturas em comparação com aquelas que continuaram com tamoxifeno. Isso é particularmente evidente em estudos que analisaram a transição do tamoxifeno para os inibidores de aromatase [16].

A compreensão desse risco é essencial para a tomada de decisões clínicas e para o aconselhamento adequado das pacientes. Os resultados desses estudos levantam questões sobre a necessidade de estratégias de mitigação para preservar a saúde óssea em pacientes com câncer de mama em tratamento com inibidores de aromatase. Isso pode incluir a consideração de agentes terapêuticos adicionais, como os bisfosfonatos, que demonstraram ser eficazes na redução do risco de fraturas em pacientes tratadas com esses medicamentos. Além disso, destaca-se a importância do monitoramento regular da DMO durante o tratamento com inibidores de aromatase, permitindo intervenções precoces. É crucial considerar que nem todas as pacientes apresentam o mesmo risco de perda óssea e fraturas. Além do tipo de inibidor de aromatase utilizado, fatores individuais, como o índice de massa corporal e a densidade mineral óssea inicial, influenciam a suscetibilidade à perda óssea. Portanto, a abordagem clínica deve ser personalizada, levando essas características em conta.

## 5. Conclusão

Os inibidores de aromatase (IAs), incluindo anastrozol, letrozol e exemestano, mostraram-se eficazes na redução da recorrência do câncer de mama em pacientes pós-menopáusicas. No entanto, também estão associados a uma perda significativa da densidade mineral óssea e a um risco significativamente maior de fraturas em comparação ao tamoxifeno, um modulador seletivo do receptor de estrogênio. Esse efeito negativo na DMO está relacionado ao aumento do risco de fraturas em pacientes com câncer de mama receptor hormonal positivo, especialmente naquelas com escores T da DMO inferiores a -1,5.

É relevante destacar que diferentes IAs apresentam efeitos variados sobre a saúde óssea; o anastrozol está associado a uma redução mais pronunciada da DMO do que o letrozol e o exemestano. Além de preservar a saúde óssea, a inclusão de agentes bisfosfonados e a suplementação com vitamina D demonstraram ser eficazes na redução do risco de perda óssea. Além disso, enfatiza-se a importância do monitoramento regular da DMO durante o tratamento com IAs para possibilitar intervenções precoces.

**Financiamento:** Nenhum.

**Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa:** Nenhum.

**Agradecimentos:** Nenhum.

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram não haver conflito de interesse.

**Materiais Suplementares:** Nenhum.

## Referências

1. Agoff SN, Lamps LW, Philip AT, Amin MB, Schmidt RA. Thyroid transcription factor-1 is expressed in extrapulmonary small cell carcinomas but not in most extrapulmonary non-small cell carcinomas. *Mod Pathol*. 2000;13(3):238–242.
2. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med*. 2004 Mar 11;350(11):1081–92. doi: 10.1056/NEJMoa040331. Erratum in: *N Engl J Med*. 2004 Dec 2;351(23):2461. Erratum in: *N Engl J Med*. 2006 Oct 19;355(16):1746.
3. Dal L, et al. Tratamento adjuvante do câncer de mama em estágios iniciais. *Rev Bras Oncol Clin*. 2006;3.
4. De Placido S, Gallo C, De Laurentiis M, Bisagni G, Arpino G, Sarobba MG, et al. Adjuvant anastrozole versus exemestane versus letrozole, upfront or after 2 years of tamoxifen, in endocrine-sensitive breast cancer (FATA-GIM3): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Apr;19(4):474–485.
5. 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 Mar 1;26(7):1051–1057.
6. Eastell R, Adams JE, Coleman RE, et al. Long-term effects of anastrozole on bone mineral density: 7-year results from the ATAC trial. *Ann Oncol*. 2011 Apr;22(4):857–862.
7. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Gnant M, Brufsky A, Coleman R, et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol*. 2008 Aug;19(8):1407–1416.
8. Leslie WD, Morin SN, Majumdar SR, Lix LM, Johansson H, Oden A, et al. Fracture risk in women with breast cancer initiating aromatase inhibitor therapy: a registry-based cohort study. *Oncologist*. 2019 Jul 10;24(11):1432–1438.
9. Lu H, O'Connor M, Wende M, Mitri Z, Wang Y, Ellis MJ. Bone mineral density at the time of initiating aromatase inhibitor therapy is associated with decreased fractures in women with breast cancer. *J Bone Miner Res*. 2021 Feb 16.
10. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2003 Jun 1;21(11):2101–2109.
11. Muss HB, Tu D, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Pater JL, et al. Efficacy, toxicity, and quality of life in older women with early-stage breast cancer treated with letrozole or placebo after 5 years of tamoxifen: NCIC CTG intergroup trial MA.17. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 20;26(12):1956–1964. doi: 10.1200/JCO.2007.12.6334. Epub 2008 Mar 10.
12. Perez EA, Weilbaecher K. Aromatase inhibitors and bone loss. *Oncology (Williston Park)*. 2006 Sep;20(9):1029–1039; discussion 1039–40, 1042, 1048.
13. Coleman RE, Banks LM, Girgis SJ, Kilburn LS, Vrdoljak E, Fox J, Cawthorn SJ, Patel A, Snowdon CF, Hall E, Bliss JM, Coombes RC; Intergroup Exemestane Study group. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. *Lancet Oncol*. 2007 Feb;8(2):119–27. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70003-7. PMID: 17267326.
14. Goss PE, Hershman DL, Cheung AM, Ingle JN, Khosla S, Stearns V, Chalchal H, Rowland K, Muss HB, Linden HM, Scher J, Pritchard KI, Elliott CR, Badovinac-Crnjevic T, St Louis J, Chapman JA, Shepherd LE. Effects of adjuvant exemestane versus anastrozole on bone mineral density for women with early breast cancer (MA.27B): a companion analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014 Apr;15(4):474–82. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70035-X. Epub 2014 Mar 11. PMID: 24636210; PMCID: PMC4352316.
15. Radominski SC, Bernardo W, Paula FJ, Albergaria B, Moreira C, Castro CH, et al. Osteoporose em mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Reumatol*. 2004 Dec;44:426–434.
16. Rabaglio M, Sun Z, Price KN, Castiglione-Gertsch M, Thürlimann B, Mouridsen H, et al. Bone fractures among postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer treated with 5 years of letrozole or tamoxifen in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol*. 2009 Sep;20(9):1489–1498.
17. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev*. 2002 Jun;23(3):279–302.
18. Smith I, Yardley D, Burris H, De Boer R, Amadori D, McIntyre K, et al. Comparative efficacy and safety of adjuvant letrozole versus anastrozole in postmenopausal patients with hormone receptor-positive, node-positive early breast cancer: final results of the randomized phase III Femara versus Anastrozole Clinical Evaluation (FACE) trial. *J Clin Oncol*. 2017 Apr 1;35(10):1041–1048.