



CÂNCER DE MAMA COM METÁSTASE ÓSSEA EM TRATAMENTO COM BISFOSFONATOS: FATOR DE RISCO E SUAS MANIFESTAÇÕES

Valéria Cristina Siqueira Leal; Delbora Carvalho Batista; Stephany Farias Gonçalves;
Thereza Cristina de Lima Pereira; Tereza Isabel de Araújo Batista

Faculdade Mauricio de Nassau-Campina Grande; Email: valerialeal_enfermagem@outlook.com.

INTRODUÇÃO: A elevação da incidência do câncer de mama no Brasil é um fato marcante no quadro de saúde pública. As pesquisas brasileiras relativas ao câncer de mama realizadas por enfermeiros têm contribuído para a compreensão de aspectos vivenciados pela mulher. O câncer de mama é considerado de bom prognóstico se diagnosticado e tratado oportunamente, sendo o principal fator que dificulta o tratamento o estágio avançado em que a doença é descoberta. **OBJETIVO GERAL:** O objetivo do estudo é identificar mulheres portadoras de câncer de mama com metástase óssea que fazem uso de bisfosfonatos, avaliando fatores de riscos e suas manifestações clínicas. **METODOLOGIA:** Este estudo caracteriza-se como uma pesquisa de característica bibliográfica de caráter exploratória, com abordagem quantitativa, tendo como objetivo avaliar pacientes portadores de câncer de mama com metástase óssea em tratamento com bisfosfonatos destacando seus fatores de risco e suas manifestações. **RESULTADOS E DISCUSSÕES:** Os bisfosfonatos têm-se mostrado eficazes na redução da dor da metástase óssea do câncer da mama, da incidência de novas metástases, fraturas patológicas, compressão da medula, desenvolvimento e progressão de dor óssea, bem como da necessidade de irradiação ou cirurgia óssea em mulheres com câncer da mama avançado e com evidência clínica de metástases. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** Os pacientes com câncer e portadores de doenças metastáticas ósseas frequentemente exibem complicações que incluem dor, fratura patológica, compressão da medula espinhal e hipercalcemia, que causam piora da qualidade de vida, grande morbidade e mortalidade.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer, Metástase, Bisfosfonatos.

INTRODUÇÃO

A elevação da incidência do câncer de mama no Brasil é um fato marcante no quadro de saúde pública de sua população, onde está neoplasia já ocupa a primeira causa de câncer em mulheres no país com um todo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2000).

As pesquisas brasileiras relativas ao câncer de mama realizadas por enfermeiros têm contribuído para a compreensão de alguns aspectos da experiência vivenciada pela mulher e melhorar a qualidade da assistência a essas mulheres (MAMEDE, 1991).

Segundo Koch (2000), além de insuficientes em número, os mamógrafos existentes no Brasil encontram-se mal distribuídos, estando a sua grande maioria (76,7%) instalados em



clínicas radiológicas privadas e com maior concentração nas regiões sudeste e sul do país.

A terapia farmacológica com bisfosfatos é indicada em casos de câncer de mama (CM) e câncer de próstata (CP) com metástases ósseas, em casos de mielomas múltiplo, osteoporose, doença de Paget, hipercalcemia maligna e osteogênese imperfeita. Na terapia do CM os bisfosfonatos são indicados visando redução da dor e diminuição da incidência de novas metástases (PAVLKISL, 2005).

Considerando-se a alta incidência do câncer de mama, a grande possibilidade de uma longa sobrevida e a desestruturação que o diagnóstico e tratamento do câncer de mama acarretam na vida da mulher, tem ocorrido uma maior demanda para se investir na qualidade de vida da paciente. (SALES, 2001)

Os pacientes com câncer e portadores de doenças metastáticas ósseas frequentemente exibem complicações que incluem dor, fratura patológica, compressão da medula espinhal e hipercalcemia, que causam piora da qualidade de vida, grande morbidade e mortalidade (HORTOBAGYI, 1998).

Essas alterações são normalmente consequência do processo de metástase, que é resultado da ativação de osteoclastos, mediado por diferentes citocinas produzidas pelas células tumorais, o que ocasiona a reabsorção óssea permitindo o crescimento tumoral (CONTE, 1994).

Os bisfosfonatos têm sido amplamente empregados no tratamento do câncer da mama e próstata com metástases ósseas, do mieloma múltiplo e da osteoporose. Também, têm sido indicados na hipercalcemia maligna, em outras lesões ósseas metastáticas, na doença de Paget do osso, bem como em crianças com osteogênese imperfeita e osteoporose juvenil idiopática ou induzida por esteróides. Seu estudo, na redução da perda óssea associada à doença periodontal, também tem sido sugerido (TENENBAUM, 2002).

Os bisfosfonatos reduzem a reabsorção óssea de maneira dose-dependente, principalmente ao inibirem o recrutamento e promoverem a apoptose dos osteoclastos, além de estimularem a atividade osteoblástica (RANG, 2004).

Os bisfosfonatos têm-se mostrado eficazes na redução da dor da metástase óssea do câncer da mama, da incidência de novas metástases, fraturas patológicas, compressão da medula, desenvolvimento e progressão de dor óssea, bem como da necessidade de irradiação ou cirurgia óssea em mulheres com câncer da mama avançado e com evidência clínica de metástase (PAVLAKIS, 2004).

Diante desse contexto, o objetivo deste estudo é compreender, descrever e identificar



mulheres portadoras de câncer de mama com metástase óssea que fazem uso de bisfosfonatos, avaliando seus fatores de risco e suas manifestações clínicas

METODOLOGIA

Este estudo caracteriza-se como uma pesquisa de característica bibliográfica de caráter exploratória, com abordagem quantiqualitativa, tendo como objetivo avaliar pacientes portadores de câncer de mama com metástase óssea em tratamento com bisfosfonatos destacando seus fatores de risco e suas manifestações.

Como fontes de busca foram selecionadas as bases de dados eletrônicas da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), sendo elas: Scientific Electronic Library Online – SciELO, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde – LILACS e Base de Dados de Enfermagem-BDENF, dissertações e livros, tendo como limites de publicação no período de 2002 a 2015. Os descritores utilizados para realizar a busca de artigos serão: Câncer, Metástase, Bisfosfonatos. Todos os artigos serão selecionados através dos seguintes critérios de inclusão: leitura dos títulos e resumos dos artigos que possuíssem textos na íntegra, em português e de livre acesso. Foram excluídos aqueles que não tiverem relação com o tema proposto ou que estejam repetidos.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os bisfosfonatos são estruturalmente análogos ao pirofosfato, um produto normal do metabolismo humano que, quando sofre algumas modificações estruturais, dá origem a diferentes gerações de bisfosfonatos com distintos níveis de atividade. A primeira geração inclui o etidronato, a segunda compreende os aminobisfosfonatos, como o alendronato e o pamidronato, e a terceira geração possui uma cadeia cíclica, sendo seus representantes o risedronato e o zoledronato. As propriedades antireabsorptivas dos bisfosfonatos aumentam, aproximadamente, dez vezes entre as gerações da droga (GREENBERG, 2005).

Cerca de 50% da dose administrada acumula-se em locais de mineralização óssea, permanecendo nestes sítios por meses ou anos, até ocorrer a reabsorção. O fármaco, quando administrado por via oral, sofre pouca absorção, sendo esta ainda afetada pela alimentação, particularmente pelo leite. Uma vez livre no plasma, é excretado, em sua forma inalterada, pelo rim (RANG, 2004).



Os bisfosfonatos reduzem a reabsorção óssea de maneira dose-dependente, principalmente ao inibirem o recrutamento e promoverem a apoptose dos osteoclastos, além de estimularem a atividade osteoblástica. Com o decréscimo da atividade osteoclástica, ocorre inibição da liberação de fatores de crescimento como TGF- β e IGF-I e de outros peptídeos da matriz óssea. Inibição semelhante ocorre sobre as células endoteliais. Células tratadas com bisfosfonatos tiveram decréscimo da proliferação e aumento da taxa de apoptose. Diminuição da formação de tubos capilares e consequente redução do número de vasos sanguíneos, também, foram observadas (PAVLKISL, 2005).

Os bisfosfonatos têm-se mostrado eficazes na redução da dor da metástase óssea do câncer da mama, da incidência de novas metástases, fraturas patológicas, compressão da medula, desenvolvimento e progressão de dor óssea, bem como da necessidade de irradiação ou cirurgia óssea em mulheres com câncer da mama avançado e com evidência clínica de metástases (TENENBAUM, 2002).

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais freqüente no mundo entre as mulheres. Dados do Instituto Nacional de Câncer revelam que o número de casos novos de câncer de mama esperados para o Brasil em 2008 é de 49.400, com um risco estimado de 51 casos a cada 100 mil mulheres (RANG, 2004).

Apesar de ser considerada uma neoplasia com um prognóstico relativamente bom, se diagnosticada e tratada oportunamente, as taxas de mortalidade continuam elevadas no Brasil. Como um fator provável do alto índice de mortes entre essas mulheres destaca-se o diagnóstico tardio da doença. A sobrevida média após cinco anos é de 61%, o que acarreta uma série de conseqüências, entre as quais, a presença de metástases (GREENBERG, 2005).

Estudos apontam que até 90% das pacientes com carcinoma de mama avançado apresentam envolvimento metastático esquelético, o que implica na implementação de ações integradas por parte da equipe multiprofissional, de modo a reduzir os danos causados por essa complicação (GIL, 2004).

O ácido zoledrônico é administrado em dose única de 4 mg, em infusão endovenosa por 15 minutos, com intervalo de três a quatro semanas. As dosagens séricas de cálcio, magnésio, fosfato e creatinina devem ser monitoradas a cada administração (INCA, 2005).

Os bisfosfonatos são drogas geralmente bem toleradas e associadas a efeitos colaterais mínimos, que incluem distúrbios gastrointestinais, de leves a graves, como ulceração péptica e, ocasionalmente, dores óssea. No entanto, casos de osteonecrose de mandíbula têm sido relatados na literatura como um evento adverso grave e de difícil manejo (MARTINS, 2004).



O manejo de pacientes, sob terapia medicamentosa, pode ser dificultado pela ocorrência de reações adversas às drogas, locais ou sistêmicas. Tal fato requer conhecimento farmacológico e trabalho multidisciplinar, acarretando, muitas vezes, troca ou suspensão do medicamento. Em algumas situações, pode ser difícil estabelecer a associação da manifestação com o fármaco administrado, em função da diversidade de medicamentos usados por alguns pacientes (PEREIRA, 2004).

Os bisfosfonatos têm sido amplamente empregados no tratamento do câncer da mama e próstata com metástases ósseas, do mieloma múltiplo e da osteoporose. Também, têm sido indicados na hipercalemia maligna, em outras lesões ósseas metastáticas, na doença de Paget do osso, bem como em crianças com osteogênese imperfeita e osteoporose juvenil idiopática ou induzida por esteróides. Seu estudo, na redução da perda óssea associada à doença periodontal, também tem sido sugerido (INCA, 2008).

Os bisfosfonatos são estruturalmente análogos ao pirofosfato, um produto normal do metabolismo humano que, quando sofre algumas modificações estruturais, dá origem a diferentes gerações de bisfosfonatos com distintos níveis de atividade. A primeira geração inclui o etidronato, a segunda compreende os aminobisfosfonatos, como o alendronato e o pamidronato, e a terceira geração possui uma cadeia cíclica, sendo seus representantes o risedronato e o zoledronato. As propriedades antireabsortivas dos bisfosfonatos aumentam, aproximadamente, dez vezes entre as gerações da droga (ALMEIDA, 2004).

CONCLUSÃO

Os pacientes com câncer e portadores de doenças metastáticas ósseas frequentemente exibem complicações que incluem dor, fratura patológica, compressão da medula espinhal e hipercalemia, que causam piora da qualidade de vida, grande morbidade e mortalidade. Essas alterações são normalmente consequência do processo de metástase, que é resultado da ativação de osteoclastos, mediado por diferentes citocinas produzidas pelas células tumorais, o que ocasiona a reabsorção óssea permitindo o crescimento tumoral.

Com o intuito de controlar essas complicações, nos últimos anos, os oncologistas vêm utilizando medicamentos denominados bisfosfonatos (BFs), que são análogos dos pirofosfatos, não metabolizados, capazes de se depositarem no osso e inibir a função osteoclástica. Esses medicamentos fazem parte do protocolo de tratamento para pacientes com moderada a severa hipercalemia associada com câncer; pacientes com lesões osteolíticas



associadas ao câncer de mama e mieloma múltiplo em conjunto com quimioterapia antineoplásica e para lesões osteolíticas originárias de qualquer tumor sólido.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA

ALMEIDA, A. M. **Vivendo com a incerteza da doença: a experiência de mulheres com câncer de mama.** [Tese. Doutorado]. Ribeirão Preto, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 1997. 153;

ALMEIDA, J. P.; SOARES, A. L.; PINHEIRO, M. C., et. al. Osteonecrose de maxila associada a exodontia concomitante ao tratamento quimioterápico. **Anais do XII Congresso Brasileiro de Estomatologia**; 2004 Jul 18-22; Cabo Frio, RJ. Cabo Frio: FAPERJ; 2004. p. 79-80. 2;

ALMEIDA, A. M. **Câncer de mama: análise dos fatores de risco sob a perspectiva da teoria de Kurt Lewin.** [Dissertação. Mestrado]. Rio de Janeiro, Escola de Enfermagem ANNA NERY, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1991. 67p. 8;

GIL, R. A.; ARAÚJO, B. C. B.; PIRES, F. R.; Necrose avascular de mandíbula por bisfosfonatos. **Rev Bras Oncologia Clínica**. 2004;1:25-6;

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Produção ambulatorial do SUS. Datasus 1999. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>;

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Incidência de Câncer no Brasil [Internet]. Brasília (DF): INCA; c2008;
KOCK, H. A.; PEIXOTO, J. E.; NEVES, A. L. E.; Análise da infra-estrutura para a mamografia. **Radiol Bras** 2000; 33:23-9. 3;

MARTINS, M. A. T.; CURI, M. M.; COSSOLIN, G. S. I.; Lesão bucal decorrente de tratamento oncológico: osteomielite de Mandíbula pelo uso de bisfosfonados (Zometa). **Anais do XII Congresso Brasileiro de Estomatologia**; 2004 Jul 18-22; Cabo Frio, RJ. Cabo Frio: FAPERJ; 2004. p. 15-6. 3;

MAMEDE, M. V.; et al. Câncer: um conceito social. **Ciênc cult** 1984;43:73-4. 5;

MAMEDE, M. V.; **Reabilitação de mastectomizadas: um novo enfoque assistencial.** [Tese. Livre Docência]. Ribeirão Preto, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 1991. 140p;

PAVLAKIS, N.; STOCKLER, M.; Bisphosphonates for breast cancer [Cochrane review]. **Cochrane Database Syst Rev**. 2004;(2);

PEREIRA, C. M.; FREGNANI, E. R.; CORRÊA, M. E. P., et. al.; Osteonecrose intra-oral induzida por drogas em paciente portador de mieloma múltiplo. **Anais do XII Congresso Brasileiro de Estomatologia**; 2004 Jul 18-22; Cabo Frio, RJ. Cabo Frio: FAPERJ; 2004. p. 73;

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; **Farmacologia**. 5a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004;

SILVA, R. M. O conviver com a mastectomia. [Tese. Doutorado]. Ribeirão Preto, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 1994. 156p. 9;