

Intervenções não farmacológicas nos eventos adversos secundários a hormonioterapia em sobreviventes ao câncer de mama

Bernardo Caetano Novaes¹; 0000-0002-2510-504X
Thiago Napumuceno Pereira ¹; 0009-0007-3124-5990
Samuel José Feres Ozava ¹; 0009-0000-6655-926X
Gabriela Alana Lima Ferreira Calil ¹; 0009-0003-6964-3119
Ana Catarina Moura Costa Groetaers ¹; 0009-0000-9221-3510
Lucas Calzavara Rodrigues¹; 0009-0005-4001-6773
Heloisa Magda Resende ¹; 0000-0003-4692-3743

1 – UniFOA, Centro Universitário de Volta Redonda, Volta Redonda, RJ.
bernardo16.novaes@gmail.com (contato principal)

Resumo: Para o câncer de mama, o segundo mais comum no mundo, foram registrados 2,3 milhões de novos casos em 2022, representando 23,8% dos cânceres femininos. No Brasil, são esperados 73.610 novos casos entre 2023 e 2025. Os principais tipos histológicos são carcinoma ductal e lobular. As opções terapêuticas variam conforme o tumor e o paciente, incluindo cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal e terapias-alvo. Cerca de 90% das pacientes apresentam sequelas físicas e emocionais, como dor crônica, linfedema, fadiga, disfunção cognitiva, depressão e alterações na imagem corporal, relacionadas a alguma das terapias empregadas. O subtipo hormônio-receptor positivo, o mais comum, exige terapia prolongada com bloqueio hormonal, como tamoxifeno ou inibidores da aromatase (IAs) por até 10 anos. Embora necessários para reduzir a recorrência e aumentar a sobrevida, essa terapia provoca eventos adversos, como ondas de calor e disfunção sexual. Este estudo revisa a literatura, em relação as intervenções não farmacológicas para mitigar tais eventos em sobreviventes ao câncer de mama. Uma busca no PubMed (2007-2024) com os descritores "Breast Cancer", "Cancer Survivors", "Aromatase Inhibitors" e "Side Effects" identificou ensaios clínicos randomizados sobre essas intervenções. Dos oito artigos analisados, quatro foram detalhados. Um estudo sobre exercícios de resistência e aeróbicos mostrou aumento de massa magra, redução de gordura corporal e diminuição do IMC em mulheres pós-menopáusicas. Outro relatou melhorias na qualidade de vida e redução da fadiga. Yoga melhorou a qualidade de vida em sobreviventes com artralgia, e acupuntura reduziu a dor e melhorou a qualidade de vida. Conclui-se que exercícios, yoga e acupuntura podem aliviar os eventos adversos da hormonioterapia, melhorando a qualidade de vida e bem-estar geral. Essas intervenções complementam o tratamento convencional e podem aumentar a adesão terapêutica, promovendo melhor cuidado integral.

Palavras-chave: câncer de mama; sobreviventes; inibidores de aromatase; intervenções não farmacológicas; qualidade de vida.

INTRODUÇÃO

Atualmente, o câncer de mama, tem a segunda maior incidência global, representando 11,6% do total de casos, dentre os cânceres, somente no ano de 2022 ocorreram aproximadamente 2,3 milhões de novos casos em todo o mundo, representando 23,8% de todos os cânceres em mulheres, excluindo o de pele não melanoma, correspondendo a um risco estimado de 56,17/100.00 mulheres (BRAY et al, 2024) . Já no Brasil, não considerando os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama feminina é o que possui a maior incidência no país e em todas as suas Regiões, e apenas para o triênio de 2023 a 2025, estima-se 73.610 novos casos, resultando em um risco relativo estimado de 66,54/100.000 mulheres (INCA, 2023).

Os tipos histológicos mais comuns são o carcinoma ductal e o carcinoma lobular, que divididos em subtipos moleculares, tornando essa doença bastante heterogênea. O tratamento do câncer de mama varia de acordo com o estágio da doença e classificação molecular que atualmente desempenha papel fundamental também como fator prognóstico. O manejo desta neoplasia pode incluir cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal e terapia-alvo. A abordagem terapêutica é individualizada, considerando as características específicas de cada paciente e do tumor, visando a melhor eficácia e qualidade de vida (HARBECK; GNANT, 2016).

Com o tratamento concluído, cerca de 90% das pacientes apresentam sequelas relacionadas ao tratamento, portanto estas sobreviventes enfrentam uma série de desafios físicos, emocionais e psicossociais ao longo prazo, interferindo significativamente na sua qualidade de vida. Dentre os principais desafios físicos incluem: alterações anatômicas, dor crônica, síndrome da rede axilar, linfedema, diminuição da força e capacidade aeróbica, fadiga e disfunção cognitiva. Já em relação a parte emocional e psicossocial, as sobreviventes podem acabar desenvolvendo depressão, ansiedade, preocupações com a imagem corporal problemas de sexualidade e também o medo de recorrência da doença (LOVELACE; MC DANIEL; GOLDEN, 2019).

O subtipo hormônio-receptor positivo é o subtipo mais comum de câncer de mama, correspondendo a dois terços dos casos. Neste subtipo molecular, além do tratamento com radioterapia e quimioterapia, o uso de fármacos anti-estrogênicos se faz necessário para diminuir o risco de recorrência e morte nas pacientes (EBCTCG et al., 2011) (EBCTCG et al., 2015) (BRADLEY et al., 2022). Entretanto, essa terapia que pode ser usada por até 10 anos, tem potencial de causar eventos adversos que impactam na qualidade de vida, sendo esses: ondas de calor, disfunção sexual, ganho de peso, sintomas músculo esqueléticos, perda de densidade óssea, depressão, disfunção cognitiva e fadiga (AMIR et al., 2011) (HOWARD-ANDERSON et al., 2012).

O manejo das adversidades enfrentadas pelas sobreviventes do câncer de mama, compõem um espectro de necessidades não atendidas para estas pacientes, devendo os profissionais da saúde estar atentos a esses desafios e buscarem estratégias de cuidado multidisciplinar para abordar de forma adequada tais necessidades, visando melhorar a qualidade de vida e bem-estar geral. Assim, o objetivo deste artigo é revisar as intervenções não farmacológicas que possam auxiliar nas sequelas ocasionadas pelo hormônio terapia do câncer de mama, em suas sobreviventes, que possam ser implementadas pelos profissionais da assistência básica, ampliando o acesso das pacientes a estas terapias de suporte.

MÉTODOS

Foi realizada busca de artigos no PubMed usando os descritores “Breast Cancer”, “Cancer Survivors”, “Aromatase Inhibitors” e “Side Effects”, associados ao uso do operador booleano “AND”, em um período de 2007-2024, com o critério de inclusão ensaios clínicos randomizados e ensaios clínicos abordem intervenções não farmacológicas que possam auxiliar no manejo de eventos adversos secundários ao tratamento do câncer de mama, em suas sobreviventes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aproximadamente 70% dos cânceres de mama apresentam receptores hormonais positivos para o estrogênio, de modo que a terapia adjuvante com inibidores da aromatase (IAs) seja necessária para reduzir a recorrência do câncer e auxilie na sobrevida global destas pacientes (EBCTCG et al., 2011) (EBCTCG et al., 2015) (BRADLEY et al., 2022). Este tratamento, entretanto, pode causar eventos adversos como: ondas de calor, disfunção sexual, ganho de peso, sintomas músculo esqueléticos, perda de densidade óssea, depressão, disfunção cognitiva e fadiga (AMIR et al., 2011) (HOWARD-ANDERSON et al., 2012).

Foram resgatados 8 artigos nesse período de estudo, todas na língua inglesa. Todos os resumos foram avaliados na tentativa de buscar terapias não farmacológicas que ajudassem em algum dos efeitos colaterais causados pela terapia com IAs nas sobreviventes do câncer de mama. Após a análise, 4 artigos foram incluídos na presente revisão.

Um estudo conduzido por THOMAS et al. (2016) investigou os efeitos de um programa de exercícios combinados de resistência e aeróbica em sobreviventes pós-menopáusicas de câncer de mama em tratamento com IAs. Denominado Hormones and Physical Exercise (HOPE), o estudo randomizado recrutou 121 mulheres pós-menopáusicas com câncer de mama receptor de hormônios positivo. As participantes foram divididas em dois grupos: um grupo de intervenção de exercícios e um grupo de cuidados habituais. O programa de exercícios consistiu em treinamento de resistência supervisionado duas vezes por semana, além de atividades aeróbicas em casa, enquanto o grupo de cuidados habituais continuou com suas atividades usuais. Durante 12 meses, as participantes do grupo de exercícios demonstraram aumento da massa magra (0,32 vs -0,88 kg, $p = 0,03$), 1,4 % de redução da gordura corporal em oposição de 0,5% ao grupo de pacientes que estavam em cuidados habituais ($p=0,03$) e diminuição do índice de massa corporal (IMC) de $-0,73 \text{ kg/m}^2$ em comparação

com o grupo de cuidados habituais, que teve um aumento de 0,17 kg/m² (p= 0,03).

Embora não tenha sido observada alteração na densidade mineral óssea (DMO) geral, houve uma tendência ao aumento da DMO em mulheres que estavam tomando bisfosfonatos e participavam do programa de exercícios. Esses achados sugerem que o exercício regular, especialmente quando combinado com treinamento de resistência e aeróbico, pode beneficiar a composição corporal e possivelmente a saúde óssea de sobreviventes pós-menopáusicas de câncer de mama em tratamento com inibidores de aromatase. No entanto, estudos adicionais são necessários para avaliar o impacto a longo prazo dessas intervenções e seu efeito sobre outros desfechos clínicos (THOMAS et al., 2016).

Outro estudo derivado do ensaio clínico randomizado HOPE, conduzido por BAGLIA et al. (2019), teve como objetivo avaliar o impacto do exercício na qualidade de vida relacionada ao sistema endócrino entre essas mulheres. Os participantes foram randomizados para receber uma intervenção de exercícios ou cuidados habituais, com visitas clínicas realizadas no início, aos 6 e 12 meses. A qualidade de vida foi medida usando vários questionários, incluindo o Questionário de Avaliação Funcional do Câncer (FACT) e a Pesquisa de 36 Itens sobre a Forma Física (SF-36). O grupo de exercícios mostrou maiores melhorias na qualidade de vida relacionada ao sistema endócrino, na qualidade de vida geral e na fadiga em comparação com o grupo de cuidados habituais.

No estudo conduzido por Galantino et al. (2011), foram observados os efeitos da prática de yoga por 90 minutos durante 8 semanas em 10 sobreviventes de câncer de mama utilizando inibidores de aromatase (IAs) com artralgia associada. A coleta de dados foi qualitativa, baseada em relatos das participantes. Segundo as participantes, houve melhora na qualidade de vida e na artralgia.

O estudo realizado por CREW et al. (2007) investigou o efeito da acupuntura no tratamento da dor causada pelos efeitos colaterais dos inibidores de aromatase

(IAs). Os resultados mostraram melhorias significativas nos escores do Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) (de 5,3 para 3,3, $p = 0,01$), na intensidade da dor (de 3,7 para 2,5, $p = 0,02$) e na interferência funcional relacionada à dor (de 3,1 para 1,7, $p = 0,02$). Além disso, houve uma melhora na qualidade de vida das pacientes, evidenciada pelos questionários WOMAC (de 113,5 para 78,8, $p = 0,145$) e FACT-G de bem-estar físico (de 19,9 para 23,4, $p = 0,03$). No entanto, no grupo em que a acupuntura foi adiada, algumas medidas pioraram antes do início do tratamento, resultando em benefícios menos duradouros comparados ao grupo que recebeu acupuntura imediatamente.

O tratamento adjuvante com inibidores da aromatase é uma estratégia fundamental para reduzir a recorrência do câncer de mama em pacientes com receptores hormonais positivos para o estrogênio. No entanto, esses agentes podem estar associados a uma variedade de efeitos colaterais que afetam significativamente a qualidade de vida das pacientes. Este estudo buscou avaliar terapias não farmacológicas para mitigar esses efeitos adversos e melhorar a qualidade de vida das sobreviventes do câncer de mama em tratamento com inibidores da aromatase.

Os estudos de THOMAS et al. (2016) e BAGLIA et al. (2019) fornecem evidências significativas sobre os benefícios do exercício em sobreviventes pós-menopáusicas de câncer de mama em tratamento com inibidores de aromatase. Enquanto o primeiro estudo destaca os efeitos positivos do exercício combinado de resistência e aeróbica na composição corporal e sugere um possível impacto benéfico na saúde óssea, especialmente em mulheres que também estão tomando bisfosfonatos, o segundo estudo destaca melhorias na qualidade de vida relacionada ao sistema endócrino, qualidade de vida geral e redução da fadiga. Esses resultados ressaltam a importância do exercício como uma intervenção complementar no tratamento do câncer de mama.

O conduzido por Galantino et al. (2011) investigou os efeitos do yoga em sobreviventes de câncer de mama utilizando inibidores de aromatase. Embora os resultados tenham sido baseados em relatos qualitativos e em uma amostra

pequena, as participantes relataram melhorias na qualidade de vida e na artralgia. Embora sejam necessárias mais pesquisas para confirmar esses resultados, o yoga representa uma opção para mitigar os efeitos adversos dos inibidores da aromatase.

Além disso, a acupuntura também tem demonstrado benefícios significativos. O estudo de CREW et al. (2007) revelou melhorias tanto na dor quanto na qualidade de vida das pacientes tratadas com acupuntura. No entanto, é importante observar que o momento do início da acupuntura pode influenciar a duração e a magnitude desses benefícios. Pacientes que receberam acupuntura imediatamente experimentaram melhorias mais duradouras em comparação com aqueles cuja acupuntura foi adiada. Essa descoberta destaca a importância de considerar não apenas a eficácia das terapias complementares, mas também o momento ideal para sua implementação.

REFERÊNCIAS

Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 103, n. 17, p. 1299–1309, 22 ago. 2011.

BAGLIA, M. L. et al. Endocrine-related quality of life in a randomized trial of exercise on aromatase inhibitor-induced arthralgias in breast cancer survivors. **Cancer**, v. 125, n. 13, p. 2262–2271, 6 mar. 2019.

BRADLEY, R. et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. **The Lancet Oncology**, v. 0, n. 0, 3 fev. 2022.

BRAY, F. et al. Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **A Cancer Journal for Clinicians**, v. 74, n. 3, 4 abr. 2024.

CREW, K. D. et al. Pilot study of acupuntura for the treatment of joint symptoms related to adjuvant aromatase inhibitor therapy in postmenopausal breast cancer patients. **Journal of Cancer Survivorship**, v. 1, n. 4, p. 283–291, 12 out. 2007.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. **The Lancet**, v. 378, n. 9793, p. 771–784, ago. 2011.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. **The Lancet**, v. 386, n. 10001, p. 1341–1352, out. 2015.

GALANTINO, M. L. et al. A Qualitative Exploration of the Impact of Yoga on Breast Cancer Survivors with Aromatase Inhibitor-Associated Arthralgias. **EXPLORE**, v. 8, n. 1, p. 40–47, 1 jan. 2012.

HARBECK, N.; GNANT, M. Breast cancer. **The Lancet**, v. 389, n. 10074, p. 1134–1150, mar. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27865536/>

HOWARD-ANDERSON, J. et al. Quality of Life, Fertility Concerns, and Behavioral Health Outcomes in Younger Breast Cancer Survivors: A Systematic Review. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, v. 104, n. 5, p. 386–405, 23 jan. 2012.

Instituto Nacional do Câncer. Síntese de Resultados e Comentários – Câncer de Mama. Rio de Janeiro: **Instituto Nacional do Câncer**, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios>. Acesso em 02 de mar. De 2024

LOVELACE, D. L.; MCDANIEL, L. R.; GOLDEN, D. Long-Term Effects of Breast Cancer Surgery, Treatment, and Survivor Care. **Journal of Midwifery & Women's Health**, v. 64, n. 6, p. 713–724, 19 jul. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31322834/>

THOMAS, G. A. et al. The effect of exercise on body composition and bone mineral density in breast cancer survivors taking aromatase inhibitors. **Obesity**, v. 25, n. 2, p. 346–351, 27 dez. 2016.