

## E agora, José? Como ficam os riscos do câncer de mama e do infarto do miocárdio nas usuárias da terapia hormonal após a menopausa?

VILMAR MARQUES DE OLIVEIRA<sup>1</sup>, JOSÉ MENDES ALDRIGHI<sup>2</sup>, OTAVIO C.E. GEBARA<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Professor-assistente Doutor da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; Chefe da Clínica de Mastologia da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP

<sup>2</sup> Professor Titular da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; Chefe da Clínica de Endocrinologia Ginecológica e Climatério da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP

<sup>3</sup> Professor Livre-docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

©2011 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

O uso da terapia hormonal (TH) após menopausa ainda é motivo de muitas polêmicas, uma vez que as primeiras investigações observacionais tinham revelado significativa redução da mortalidade em suas usuárias, quando comparadas com as não usuárias<sup>1</sup>.

Entretanto, após a publicação do *WHI (Women's Health Initiative)*<sup>2</sup>, constatou-se exatamente o contrário, ou seja, a TH se associava à maior taxa de morbimortalidade independente da faixa etária, o que culminou na orientação de que sua prescrição só deveria ser feita para curtos períodos e exclusivamente para sintomas menopausais<sup>3,4</sup>.

A partir daí, muitas mulheres suspenderam abruptamente a TH, resultando em uma significativa piora na qualidade de vida<sup>5</sup>.

Por isso, tentando esclarecer a questão sobre o efeito da TH em diferentes idades, foram publicadas duas metanálises envolvendo estudos randomizados, cujos resultados surpreendentemente constataram redução do número de eventos cardiovasculares e da mortalidade em mulheres mais jovens, mas não nas mais idosas<sup>5</sup>.

Em 2009, Salpeter *et al.* publicaram interessante artigo no *The American Journal of Medicine*<sup>6</sup>, versando sobre a controversa questão da TH após a menopausa, e, dessa vez, analisaram seu impacto sobre o custo e a qualidade de vida em dois grupos de mulheres após a menopausa. Para tanto, utilizaram um modelo matemático com o qual avaliaram a relação custo-efetividade em diferentes faixas etárias. Os resultados mostraram expressivo avanço na hipótese da janela de oportunidade para o uso da TH, pois o estudo comparou dois grupos de mulheres, um mais jovem após a menopausa (até 59 anos) e outro mais idoso (> 60 anos). O modelo matemático se baseou em metanálise de estudos clínicos randomizados e controlados realizados até março de 2008, sendo avaliado o *QALY (quality-adjusted-life years)*, que representa a relação custo-benefício da TH sobre qualidade de vida de mulheres após a menopausa.

Como conclusão, o estudo relatou custo-benefício favorável no grupo de TH mais jovem e isso não ocorria no grupo mais idoso; de fato, o grupo jovem apresentou ganho de 1,49 *QALYs*, a um custo de \$2.438 dólares (valores < \$10.000 são considerados significativamente custo-efetivo). Por outro lado, no grupo mais idoso, o ganho de *QALY* foi de apenas 0,11, a um custo de \$27.953

dólares. Além disso, nos primeiros 9 anos de tratamento, constatou-se piora na qualidade de vida das mulheres mais idosas e somente a partir daí observou-se melhora. No grupo jovem, a melhora de *QALY* foi evidenciada teoricamente com período de tratamento que se estendeu por até 30 anos.

Esses mesmos autores já haviam demonstrado em metanálise de estudos clínicos controlados a ocorrência de redução da mortalidade em mulheres mais jovens que fizeram uso de TH, sem qualquer benefício para o grupo que iniciou a TH tardiamente.

Assim, os resultados obtidos nesse estudo coincidem com os relatados anteriormente nos desenhos observacionais - que tinham incluído mulheres mais jovens e que iniciaram a TH logo após a menopausa, ou seja, demonstraram melhora na qualidade de vida e redução de eventos cardíacos. Ademais, corrobora os resultados obtidos de estudos clínicos controlados que avaliaram mulheres mais idosas, como o *Women's Health Initiative*, que não demonstrou redução de mortalidade.

Com base em todos esses estudos, as Diretrizes Brasileiras e internacionais têm recomendado, até o presente momento, o uso de TH em mulheres com sintomas menopausais, como ondas de calor, insônia e secura vaginal, a partir do estágio da transição menopausal e desaconselham seu início muitos anos após a idade da menopausa.

Entretanto, dois estudos recentes referentes ao risco do câncer de mama desvelam resultados surpreendentes.

O primeiro estudo, publicado em fevereiro de 2011 por Beral *et al.*<sup>7</sup>, do *Million Women Study*, analisou o risco relativo (RR) de câncer de mama em usuárias e não usuárias de TH em uma população do Reino Unido envolvendo 1.129.025 mulheres após a menopausa, a partir de informações prospectivas, por meio de regressão de Cox ajustado. Os autores observaram que o risco relativo de câncer de mama nas usuárias de TH foi maior quando iniciada antes ou logo após a menopausa do que quando após um longo período de tempo ( $p$  heterogeneidade < 0,001, para ambos os grupos de usuárias de TH: estrogênio com progestógeno e só estrogênio). Entre as usuárias exclusivas de formulações estrogênicas, o aumento do risco foi discreto ou nenhum quando o esteroide tinha sido usado 5 ou mais anos após

a menopausa (RR = 1,05, IC 95% = 0,89-1,24); entretanto, quando o uso do estrogênio isolado teve início antes ou em um prazo inferior a 5 anos da menopausa, o risco foi estatisticamente maior (RR = 1,43, IC 95% = 1,35-1,51).

Padrão semelhante foi observado entre as usuárias da associação estrogênio com progestógeno (RR = 1,53, IC 95% = 1,38-1,70, e RR = 2,04, IC 95% = 1,95-2,14, respectivamente).

Nas pacientes entre 50-59 anos de idade, as taxas anuais de incidência para câncer de mama foram 0,30% (IC 95% = 0,29%-0,31%) nas não usuárias de TH e 0,43% (IC 95% = 0,42%-0,45%) e 0,61% (IC 95% = 0,59-0,64%), respectivamente, nas usuárias de estrogênio isolado e da associação estrogênio com progestógeno que tinham iniciado a TH antes de 5 anos após a menopausa. A partir desses resultados os autores concluíram que o risco de câncer de mama entre as usuárias de terapia hormonal foi maior naquelas da associação estrogênio-progestógeno do que nas que usaram as formulações contendo apenas estrogênios e que o início da terapia hormonal antes ou logo após o início da menopausa foi associado a maior risco do que se iniciado após 5 anos. Do exposto se depreende que o momento do início da terapia hormonal com relação à menopausa parece ser um importante modulador de risco associado ao câncer de mama.

Um dado interessante que foi comentado no editorial que acompanha o estudo refere-se ao fato de o risco do câncer de mama nos dois grupos de usuárias de TH ter sido atenuado pelo sobrepeso e obesidade, resultado que já tinha sido observado em outros estudos. No entanto, quando as taxas de incidência, em vez do risco relativo, foram calculadas, ficou claro que essa atenuação é aparente e foi impulsionada pela maior incidência de câncer de mama nas não usuárias de TH com adiposidade. De fato, entre as não usuárias, mas não entre as usuárias de terapia hormonal, a incidência de câncer de mama foi maior com o aumento da adiposidade. Assim, o incremento proporcional no risco de câncer de mama entre as usuárias de hormônios foi menor naquelas com sobrepeso e obesas do que entre as magras. A elevação das concentrações sanguíneas de estrogênios endógenos, pelo incremento do índice de massa corporal entre as não usuárias de terapia hormonal, explica, mas não totalmente, o maior risco de câncer de mama após a menopausa com o aumento da adiposidade. Como as concentrações sanguíneas de estrogênio endógeno normalmente aumentam com a adiposidade em mulheres após a menopausa, parece plausível que a terapia hormonal possa alterar a exposição aos hormônios sexuais de forma mais abrangente nas mulheres mais magras do que nas obesas. De fato, entre as mulheres obesas usuárias só de estrogênio, as taxas de incidência de câncer de mama não diferiram estatisticamente das não usuárias.

As evidências epidemiológicas demonstram consistentemente que o risco de câncer de mama entre as usuárias

de terapia hormonal retorna ao das não usuárias tão logo cesse seu uso. O declínio observado nas taxas de incidência de câncer de mama nos Estados Unidos e em muitos outros países depois de 2002, que se seguiu à redução na prevalência do uso da terapia hormonal, fornece apoio independente para os dados epidemiológicos.

A obesidade e o intervalo entre a menopausa e o início da terapia hormonal parecem ser fatores importantes. Assim, no *Womens Health Initiative (WHI)*<sup>2</sup>, 80% da participantes apresentavam sobrepeso ou obesidade e, aproximadamente, 90% foram randomizadas para terapia hormonal com duração de cinco ou mais anos após a menopausa. Entre as usuárias de estrogênio, o *Million Women Study* observou pouco ou nenhum aumento no risco de câncer de mama nas mulheres com sobrepeso ou obesas que iniciaram a terapêutica hormonal com cinco ou mais anos após a menopausa (RR = 0,91, IC 95% = 0,73-1,14), consistente com os resultados da *Womens Health Initiative* (RR = 0,77, IC 95% = 0,59-1,01). Os valores para as usuárias de estrogênio-progestógeno (RR = 1,39, IC 95% = 1,18-1,64) também foram consistente com os resultados do *Womens Health* (RR = 1,26, IC 95% = 1,00-1,59). Além disso, no *Million Women Study (MWS)*, as taxas de incidência de câncer de mama com a associação estrogênio com progestógeno nas usuárias a partir de cinco ou mais anos após a menopausa foram semelhantes com as observadas no *Womens Health Initiative* (0,46% ao ano contra 0,43% ao ano) e 0,3% por ano nas não usuárias de TH, tanto no *MWS* como no *WHI*. No entanto, as taxas de incidência do câncer da mama no *MWS* foram maiores entre as usuárias de estrogênio-progestógeno que iniciaram a associação hormonal antes de cinco anos após a menopausa (0,61% ao ano), e tal resultado não foi ao acaso, pois a maioria das mulheres tinha sido aleatoriamente designada a usar o estrogênio após cinco anos de menopausa. Assim, os resultados de estudos randomizados de terapia hormonal com relação ao risco de câncer de mama, como o *WHI*, podem não se aplicar às mulheres que começaram a terapia hormonal próximo à época da menopausa.

O segundo estudo, publicado em 2011 por Andrea Z Lacroix *et al.*<sup>8</sup>, do *WHI*, avaliou após 10,7 anos as usuárias de estrogênio conjugado equino (ECE) isolado submetidas à histerectomia, quanto ao risco de doença coronariana, câncer de mama invasivo, AVC, trombose venosa profunda (TVP), câncer colorretal, fraturas de quadril e morte. Deve ser recordado que esse braço do *WHI* em mulheres histerectomizadas tinha sido suspenso após 7,1 anos de *follow-up* em função do maior risco de AVC, apesar da pouca probabilidade de alterar a relação risco/benefício do uso da TH. Os resultados desse braço, pós-intervenção, ainda não tinham sido publicados e se referem a uma população de 10.739 mulheres histerectomizadas, entre 50 e 79 anos e usuárias de ECE na dose 0,625 mg/dia. O *follow-up* desse estudo continuou até agosto de 2009 com 7.645 participantes sobreviventes (78%).

Os resultados obtidos, quanto ao risco anual após a intervenção entre as usuárias de ECE, comparados ao grupo-placebo foram respectivamente: para doença coronariana [0,64% vs. 0,67% (HR, 0,97; 95% CI, 0,75-1,25)]; câncer de mama [0,26% vs. 0,34% (HR, 0,75; 95% CI, 0,51-1,09)]; e AVC [0,36% vs. 0,41% (HR, 0,89; 95% CI, 0,64-1,24)]. Com o risco de TVP não se mantendo elevado após a intervenção [0,17% vs. 0,27% (HR, 0,63; 95% CI, 0,410-0,98)]; o risco de fatura de quadril após a intervenção sendo menor [0,36% vs. 0,28% (HR, 1,27; 95% CI, 0,88-1,82)]; e o risco de mortalidade total não diferindo [1,47% vs. 1,48% (HR, 1,00; 95% CI, 0,84-1,18)].

É importante destacar que durante todo o período de *follow-up* a incidência de câncer de mama foi persistentemente menor no grupo ECE ao ser comparado com o placebo, ou seja, foi respectivamente 0,27% vs. 0,35% (HR, 0,77; 95% CI, 0,62-0,95), além do que todos os resultados restantes observados foram mais favoráveis em mulheres mais jovens (50 a 59 anos) do que nas mais idosas (70 a 79 anos), como na doença coronariana ( $p = 0,05$  para a interação), no infarto do miocárdio ( $p = 0,007$  para a interação), câncer colorretal ( $p = 0,04$  para a interação), na mortalidade total ( $p = 0,04$  para a interação) e no índice global para doenças crônicas ( $p = 0,009$  para a interação). Dessa forma, os autores concluíram que em uma análise geral dos resultados, o uso de ECE, em mulheres hysterectomizadas, após a menopausa, seguidas por 10,7 anos e tendo usado em média 5,9 anos de ECE, não provocou aumento nem redução no risco de doença arterial coronária, trombose venosa profunda, AVC, fratura de quadril, câncer colorretal ou mortalidade total, enquanto o risco de câncer de mama permaneceu reduzido.

Entretanto, em análise segmentar por faixa etária, os autores observaram que, no tocante ao risco de infarto do miocárdio, câncer de intestino grosso e todas as causas de mortalidade, as usuárias de ECE mais jovens (50 a 59 anos no início do estudo) exibiram resultados muito mais favoráveis do que as mais idosas (70 a 79 anos).

Sem dúvida, o resultado mais significativo refere-se aos desfechos da doença cardíaca coronariana, em que o risco de infarto do miocárdio apresentou redução de 40% a 50% nas usuárias de ECE com relação ao grupo-placebo da mesma faixa etária, porém maior nas mulheres entre 70 e 79 anos. Assim, em números absolutos, para cada 10.000 usuárias/ano de ECE na faixa etária entre 50 e 59 anos ocorreu redução de 12 casos de ataques cardíacos, de 13 mortes e de 18 eventos adversos, diferentemente das mulheres entre 70 e 79 anos, nas quais para cada 10.000 usuárias de ECE constatou-se aumento de 16 ataques cardíacos, 19 mortes e 48 eventos adversos (valores de  $p$  para interação com a idade foram estatisticamente significantes).

Esses resultados agregam ainda mais suporte para a chamada “janela de oportunidade” (*timing hypothesis*) quando da prescrição da TH. Entretanto, não se sabe se

esses resultados de redução do risco de câncer de mama invasivo podem ser aplicados a todas as mulheres na menopausa, bem como às usuárias de estradiol ou de outras formulações de estrogênio, e se essa redução persistirá com maior tempo de uso.

Do exposto nesses dois estudos depreende-se que eles poderão causar grande impacto e, possivelmente, modificar os posicionamentos da *American Heart Association*, da *United States Preventive Services Task Force* e da Sociedade Brasileira de Cardiologia, que, em conjunto com a Sociedade Brasileira de Climatério, haviam emitido pareceres desaconselhando a utilização da TH com o objetivo isolado de prevenção de eventos cardiovasculares, pois, até então, a indicação da TH estava restrita ao controle de sintomas da menopausa em mulheres relativamente jovens (ou de poucos anos após a menopausa) e seu uso deve ser exclusivo a alguns anos, fato que também já tinha sido confirmado por revisão sistemática da *Cochrane* envolvendo 19 estudos clínicos com 41.904 mulheres.

Então, o estudo de LaCroix<sup>8</sup> se antecipou em confirmar recentes evidências de ensaios clínicos controlados que já mostravam benefícios da TH em mulheres mais jovens (entre 50 e 59 anos), como redução de eventos cardíacos e de calcificação coronária, e que ressaltavam a necessidade de mais investigações controladas, como o *Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS)*, iniciado em 2005 e com término previsto para este ano e cujo principal objetivo era exatamente o de avaliar em mulheres saudáveis, mais jovens (entre 42 e 58 anos), o impacto da TH sobre a espessura da camada íntima-média de carótida e o conteúdo de cálcio coronário.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, com o conhecimento científico disponível, a TH está indicada para o tratamento das ondas de calor e atenuação da atrofia genital, mas não para a prevenção primária ou secundária da doença cardiovascular. No entanto, no período de menopausa recente, se já existiam evidências de que a TH poderia reduzir a progressão da aterosclerose e a incidência de infarto do miocárdio, mas não de acidentes vasculares encefálicos, esse estudo finalizado do *WHI* mostra, de forma evidente, que as usuárias de estrogênio conjugado equino, na faixa etária entre 50 e 59 anos, apresentaram nítida redução do risco de infarto de miocárdio, sem incremento no risco de acidentes vasculares encefálicos e do câncer de mama.

Esses achados, apesar de relevantes, devem ser criticamente considerados dentro do atendimento global à saúde da mulher no climatério, ressaltando que a TH representa apenas uma das intervenções e que, quando indicada, deve sempre estar agregada a mudanças no estilo de vida, como a prática regular de exercícios, dieta equilibrada e abolição do tabagismo, entre outras.

## REFERÊNCIAS

1. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133(12):933-41.
2. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321-33.
3. Majumdar SR, Alamas EA, Stafford RS. Promotion and prescribing of hormone therapy after report of harm by the Women's Health Initiative. *JAMA* 2004; 292(16):1983-8.
4. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a metaanalysis. *J Gen Intern Med* 2004;19(7):791-804.
5. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Brief report: coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006;21(4):363-6.
6. Salpeter SR, Buckley NS, Liu H, Salpeter EE. The cost-effectiveness of hormone therapy in younger and older postmenopausal women. *Am J Med* 2009;122(1):42-52.
7. Beral V, Reeves G, Bull D, Green J For the Million Women Study Collaborators. Breast Cancer Risk in Relation to the Interval Between Menopause and Starting Hormone Therapy. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(4):296-305.
8. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, Aragaki AK, Johnson KC, Martin L *et al.* WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305(13):1305-14.