

Comentário da International Menopause Society, endossado pela Associação Brasileira de Climatério (Sobrac) sobre o artigo:*

“Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant metaanalysis of the worldwide epidemiological evidence.”

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.

The Lancet 29th August 2019

Há novas informações de que a terapêutica hormonal da menopausa (THM) aumenta substancialmente o risco de câncer de mama conforme sugerido por um artigo publicado no Lancet em agosto (1), e devem as mulheres se preocupar?

- Muitas das informações sobre risco de câncer de mama e THM relatadas neste artigo não são novas, embora os achados em relação à terapêutica apenas com estrogênio sejam diferentes dos relatados no estudo randomizado Women’s Health Initiative (WHI). É importante salientar que a maioria dos regimes de THM avaliados neste estudo são diferentes daqueles atualmente recomendados, em função do momento em que as informações foram coletadas.
- Este artigo fornece uma importante mensagem de saúde pública sobre obesidade e risco de câncer de mama.
- Os efeitos reportados da THM em mulheres com menopausa mais precoce (antes dos 45 anos) devem ser vistos no contexto do que é "normal" para mulheres dessa idade.
- O risco potencial de câncer de mama é um componente da análise de benefício:risco do uso de THM para cada mulher individualmente, e que precisa incluir a gravidade dos sintomas e os potenciais efeitos benéficos da THM no osso e saúde cardiovascular.

Os ensaios clínicos randomizados WHI contribuíram substancialmente para nossa compreensão dos benefícios e riscos da THM. Este novo artigo relata principalmente os resultados de grandes estudos observacionais para os quais mulheres foram recrutadas e acompanhadas por vários anos. Nestes estudos, o uso de THM, incluindo doses e formulação, foi uma escolha pessoal, em oposição aos ensaios clínicos randomizados onde as mulheres foram alocadas aleatoriamente em THM ou sem tratamento ativo (placebo). As mulheres que desenvolveram câncer de mama (casos) foram identificadas em grandes estudos prospectivos de coorte e, em seguida,

pareadas com múltiplos controles para cada caso. Os autores tentaram minimizar o viés em suas análises, mas é importante reconhecer que os estudos observacionais incluem efeitos de confusão não quantificáveis, para os quais não é possível fazer correções estatísticas, e, como em todos os estudos, existem limitações.

O estudo relata riscos ligeiramente maiores para a terapia com estrogênio + progestagênio em comparação com os achados dos ensaios clínicos randomizados que eles listaram em seu artigo (1). Risco menor, mas estatisticamente significativo, de câncer de mama também é relatado para uso de estrogênio isolado, enquanto os estudos randomizados não relataram um aumento no risco de câncer de mama com terapia apenas com estrogênio.

É extremamente importante notar que este documento não nos informa do impacto das atuais práticas recomendadas de prescrição de THM sobre o risco de câncer de mama.

O ano mediano do diagnóstico de casos de câncer de mama da América do Norte (25% dos dados incluídos) foi 1999, e para os estudos europeus, 2007, sendo um deles em 1981. Com um uso médio de 10 anos de THM em usuárias atuais no momento do diagnóstico e 7 anos em ex-usuárias, grande parte da exposição à THM precedeu a primeira publicação do estudo da *Women's Health Initiative*, após o qual as práticas de prescrição mudaram substancialmente. Conseqüentemente, virtualmente todas as informações incluídas pertencem a formulações e doses de THM conhecidas por apresentar efeitos adversos nas mamas e que não são mais recomendadas. Especificamente, o uso dos progestagênios acetato de medroxiprogesterona e noretisterona (noretindrona) é agora desencorajado por causa de seus efeitos adversos conhecidos, mas esses são responsáveis por quase todos os dados da terapêutica combinada estrogênio-progestagênio incluída no artigo. A análise de dados de estudos prospectivos sobre os efeitos de diferentes progestagênios fornece dados inadequados para tirar conclusões sobre os efeitos dos progestagênios preferidos, progesterona (50 casos incluídos) e didrogesterona (253 casos incluídos). Além disso, a maioria dos casos eram de mulheres que tomavam estrogênio oral, o que resulta em níveis sanguíneos elevados do hormônio estrona, o que não ocorre com a terapia transdérmica (2). A estrona é o principal estrogênio produzido por mulheres na pós-menopausa e seus níveis são mais altos em mulheres com sobrepeso/obesidade, de modo que a estrona pode ser um fator-chave que liga a obesidade ao câncer de mama.

Uma mensagem deste artigo para levar para casa deveria ser que a obesidade é um importante fator de risco para o câncer de mama

Os autores estimaram que, a partir dos 50 anos, o aumento do risco de câncer de mama relacionado à obesidade não diferem substancialmente do impacto estimado da

THM com estrogênio isolado no risco de câncer de mama [risco de câncer de mama em 20 anos de 7,4% para estrogênio isolado, 6,3% para mulheres com sobrepeso não usuárias de THM e 7,2% para mulheres obesas não usuárias de THM]. O aumento do risco de câncer de mama com terapia com estrogênio e progestagênio foi de 9-10%.

Se a obesidade fosse uma droga, estaríamos recomendando que as pessoas não a usassem.

Considerando a alta proporção de mulheres acima de 50 anos com sobrepeso ou obesidade, e o aumento progressivo que vemos na prevalência da obesidade, essa é uma importante mensagem de saúde pública.

Resultados da pesquisa em contexto para mulheres com menopausa precoce / prematura

Uma preocupação particular com a possível interpretação dos resultados deste artigo refere-se à análise para mulheres que iniciaram a THM antes dos 45 anos.

Menopausa antes dos 45 anos é apresentada por 10% das mulheres. Contudo, a “norma” para mulheres com menos de 45 anos é estar na menacme. Neste estudo, as usuárias de THM com menos de 45 anos foram comparadas com mulheres na pós-menopausa com menos de 45 anos e que não usavam THM, enquanto que, em termos de risco de câncer de mama, o comparador clinicamente relevante seria mulheres na menacme de mesma idade.

Como os autores deste artigo relataram anteriormente, mulheres que se tornam pós-menopáusicas antes da idade de 45 anos têm risco 30% menor de câncer de mama em comparação com mulheres que permanecem na menacme até os 45 anos (3). No presente artigo, os autores relatam que mulheres jovens na pós-menopausa que usam THM têm um aumento no risco de câncer de mama em comparação com mulheres jovens na pós-menopausa que não estão usando THM. Entretanto, os autores não destacam é que, para as mulheres jovens, a THM restaura o risco de câncer de mama para aproximadamente o que teria sido se elas não tivessem apresentado menopausa precoce. Isso é extremamente importante, pois a menopausa antes dos 45 anos está associada a maior risco de morte prematura por todas as causas, incluindo morte prematura por doença cardiovascular (4), bem como risco substancialmente maior de osteoporose e de fratura por fragilidade no futuro. Portanto, a menopausa precoce/prematura é um estado de deficiência hormonal relativa, e nessas mulheres jovens, a THM é uma terapia restauradora de hormônios.

A média etária da menopausa é de 51,5 anos, com a maioria das mulheres passando pela menopausa entre as idades de 45 e 55 anos. Mulheres de 45 a 54 anos na menacme têm maior risco de câncer de mama do que aquelas na mesma idade que se

tornaram pós-menopáusicas (RR aos 45-54 anos 1,43, 1,33–1,52, p <0,001). No entanto, para mulheres nessa faixa etária que se tornaram na pós-menopáusicas, a THM também restaura (reduz) os riscos de condições, tais como perda óssea, diabetes e doença cardiovascular, para aqueles de mulheres de mesma idade que ainda estão na menacme. Deve ser também considerado na ponderação da relação benefício-risco para cada mulher individualmente, o alívio dos sintomas vasomotores.

Recomendações da IMS

As mulheres entram na menopausa em várias faixas etárias, com diversos sintomas e perfis de risco à saúde. A *International Menopause Society* defende a avaliação abrangente das mulheres, incluindo a atenção em modificar fatores de risco para doenças crônicas, tal como excesso de peso ou obesidade, cuja importância foi destacada neste artigo da Lancet. Os benefícios e riscos da THM diferem de acordo com o momento da menopausa, de modo que a individualização da terapia é essencial. Como as práticas de prescrição mudaram significativamente na última década, são necessárias mais pesquisas para determinar o impacto dos regimes atualmente recomendados.

Referências

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant metaanalysis of the worldwide epidemiological evidence. Lancet 2019.
2. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. Climacteric 2005;8 Suppl 1:3-63.
3. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. Lancet Oncol 2012;13:1141-51.
4. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JS, Fauser BC, Chowdhury R *et al*. Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Cardiol 2016;1:767-76.

*Nota: análise realizada pela International Menopause Society, traduzida e endossada pela Associação Brasileira de Climatério (Sobrac)