



REPOSIÇÃO HORMONAL NA MENOPAUSA E RISCO DE CÂNCER DE MAMA

Rev bras Mastol 1996; 6:129-132

Laurival A. De Luca
Tereza L.R. Pinaffi
Regina P. Zambotti
Heloísa M. De Luca

*Trabalho realizado na Faculdade
de Medicina de Botucatu.*

UNITERMOS

Reposição hormonal;
Câncer de mama;
Menopausa.

RESUMO

Os autores tecem considerações sobre a polêmica associação entre a terapêutica de reposição hormonal e a maior incidência do câncer de mama. Em sucinta revisão da literatura apontam os principais argumentos contrários e favoráveis, tanto do ponto de vista biológico como epidemiológico. Em face às estimativas imprecisas do risco relativo, todas as conclusões dos estudos epidemiológicos atuais são aceitas com reservas. Considerando riscos e benefícios, a reposição hormonal não deve ser negada às mulheres climatéricas. No entanto, o uso indiscriminado de hormônios e a sua prescrição sem orientação médica são criticáveis.

Só em décadas futuras poderão cessar as controvérsias envolvendo apologistas e detratores da terapia de reposição hormonal (TRH) na menopausa. Aceitar ou negar a associação dos esteróides sexuais com o aumento da incidência do câncer de mama, tem como base argumentos emocionais, muitas vezes, desprovidos de raízes científicas. Numerosas opiniões^{1,2} apontam os hormônios ovarianos, endógenos e exógenos, como possíveis fatores de risco. Entretanto, evidências biológicas parecem inocentá-los. Citaremos, entre outras, as mais importantes. Mulheres jovens portadoras de câncer de mama em estádios I e II não são, habitualmente, submetidas à ooforectomia profilática. Aceita-se que o prognóstico não é alterado mediante esta conduta³. O câncer de mama aumenta de incidência a cada década de vida, na razão inversa da con-

centração plasmática de estrogênios e de progesterona, como mostra o quadro 1¹⁰.

Sugere-se que os contraceptivos hormonais orais aumentam o risco em certos sub-grupos de mulheres jovens, fato nem sempre aceito^{7,15}. Entretanto, jamais se cogitou de eliminar a contracepção hormonal, reconhecendo-se que os seus benefícios superem, de muito, riscos mal definidos. Ainda mais, não é lícita a comparação entre os esteróides sintéticos de alta potência farmacológica contidos nas "pílulas" e os semi-naturais de dosagem fisiológica usados na reposição hormonal. As sugestões apontando menor incidência de câncer de mama em mulheres jovens ooforectomizadas¹⁴ devem ser aceitas com reservas, porque o seu número é pequeno e não tem sido comparado a grupos controles⁶.

Quadro 1
Risco de desenvolvimento do câncer da
mama em relação à idade

aos 25 anos:	1 em 19.608
aos 30 anos:	1 em 2.525
aos 35 anos:	1 em 622
aos 40 anos:	1 em 217
aos 45 anos:	1 em 93
aos 50 anos:	1 em 50
aos 55 anos:	1 em 33
aos 60 anos:	1 em 24
aos 65 anos:	1 em 17
aos 70 anos:	1 em 14
aos 75 anos:	1 em 11
aos 80 anos:	1 em 10
aos 85 anos:	1 em 9

Alguns sub-grupos têm maior chance de apresentar câncer de mama. Por exemplo, a sua forma hereditária (síndrome de Lynch) dependente de transmissão autossômica dominante¹¹. As portadoras destes genes deveriam ser excluídas da reposição hormonal? Não temos resposta para esta indagação. O número destas pacientes é muito pequeno na população, e não sabemos se as células dos ductos mamários, nestes casos, tem proliferação anormal hormônio-dependente. Das mulheres com antecedentes de lesões proliferativas da mama, só causam preocupação as que apresentavam nódulos com hiperplasia ductal atípica, ou as que tinham carcinoma "in situ" e foram tratadas com cirurgia conservadora. Há possibilidade de permanecerem lesões residuais de risco para invasão sob estímulo hormonal.

A constatação da ação mitogênica da progesterona, na segunda metade do ciclo menstrual, aumentou a legião de sofistas temerosos da sua ação carcinogênica. A placenta inunda o organismo materno de progesterona e nem por isso a gravidez, em si, piora o prognóstico do câncer de mama. Aliás, não existe outra condição biológica na qual se observe tão avassaladora estimulação hormonal traduzida pelas modificações lactacionais da mama. As células ductais devem proliferar a partir de células germinativas de reserva que, possivelmente, seguem padrão de proliferação que é determinado por influência genética. Naturalmente, estaríamos sofismando se, por estas razões, considerássemos a gravidez como fator de risco. Ao contrário, investigações epidemiológicas nebulosas tem sugerido que a gravidez em idade mais precoce protegeria contra o câncer de mama¹⁴.

O aumento de incidência desta neoplasia maligna nos últimos 15 anos tem sido associado à maior e mais intensa utilização da reposição hormonal. É preciso ponderar, entretanto, que esta constatação se deve ao maior número de diagnósticos de carcinomas em estádios iniciais e de carcinoma "in situ". É natural que o tratamento hormonal do climatério determine busca semiológica mais adequada, permitindo diagnóstico mais precoce. Há, também, evidências indicando que o câncer de mama descoberto na vigência da reposição hormonal tem melhores índices de sobrevida⁸. Esta possibilidade seria descartada fossem estrogênios e progesterona agentes de piora do prognóstico. Não deixa de ser curiosa a constatação que na Itália, onde não é grande o entusiasmo pela reposição hormonal, a incidência de câncer da mama parece maior do que a Alemanha, país com ampla aceitação deste tratamento⁸.

Os mais bem conduzidos estudos epidemiológicos não estão isentos de erros metodológicos. Não há por enquanto quem, baseado neles, possa associar ou refutar a associação entre reposição hormonal e aumento da incidência do câncer de mama^{1,5,17}. Até 1993, a maioria das estatísticas, em estudos isolados ou metanalíticos, não demonstraram maior risco de até 10 anos de duração da reposição hormonal⁴. Em 1995, agravando a perplexidade frente aos estudos epidemiológicos, sugeriu-se que o risco aumentava mesmo só com 5 anos de hormonioterapia na menopausa². Um mês depois da divulgação destes resultados, surgiram outros estudos demonstrando que, até 8 anos de duração da TRH, o risco relativo era menor do que na população geral¹⁶. Estudos individuais, com pequeno número de casos, não mostram indícios da temida associação. Dois deles merecem citação. Entre usuárias da TRH, por 10 anos, nenhuma delas apresentou câncer de mama; enquanto entre as não usuárias surgiram 4 casos. Em 22 anos, entre 116 usuárias não se observou qualquer caso; enquanto entre 52 não usuárias surgiram 6 casos¹³. Outra investigação comparou 76 não usuárias com 96 usuárias da TRH. Constatou-se 4 casos de câncer de mama no grupo controle e 3 casos no grupo que usou TRH¹⁷. Em que pese o pequeno número de casos, em ambos estudos, não permitindo conclusões definitivas, eles tem o mérito da observação pessoal de longa duração. Talvez estejam menos sujeitos a erros metodológicos, habituais nos grandes estudos de casos controles, ou mesmo, prospectivos sem randomização.

Evidências mais nítidas da associação entre aumento do risco relativo do câncer de mama e TRH, estão a cargo da duração do tratamento por mais de 15 anos¹⁷. Nestes casos, o dobro do risco observado na população geral não deixa de preocupar. Entretanto, são poucas as mulheres que aderem à TRH por tanto tempo. Mais ainda, este grupo é obrigatoriamente submetido a semiologia mais detalhada e

permanente, tendo chance de revelar tumores iniciais e de melhor prognóstico.

Considerando, afinal, riscos e benefícios, a reposição hormonal não deve ser negada para mulheres climatéricas,

pelo temor do maior risco de câncer de mama. Por outro lado, não é aconselhável a indiscriminada recomendação da TRH quando não necessária, principalmente frente a subgrupos de alto risco.

KEY WORDS

Hormonal replacement;
Breast cancer;
Menopause.

ABSTRACT

HORMONAL REPLACEMENT THERAPY IN MENOPAUSE AND RISK OF BREAST CANCER

Despite the availability of many epidemiological studies the association between hormone replacement therapy and increased risk of breast cancer is yet a unsolved problem. Biological criterias and statistical methodology are controversial. There are not sufficient data for a definite assessment of the potential risk of breast cancer both for temporarily and long-term hormone replacement therapy. Therefore, a benefit-risk analysis should always be made. There is no scientific basis to avoid hormonal therapy for climateric women but it should be prescribed under close medical obervation.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARMSTRONG BK. Oestrogen therapy after the menopause: boon or bane? *Med J Austr* 1988; 148: 213-214.
2. COLDITZ GA, EGAN KM, STAMPFER MJ. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: results from epidemiological studies. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 168: 1473-1480.
3. CREASMAN WT. Estrogen replacement therapy: is previously treated cancer a contraindication? *Obstet Gynec* 1991; 77: 308-311.
4. DUPONT WD. HRT and breast cancer. Wyeth Ayerst Int Latin-American Advocates Meeting. Santiago, Chile. 1994; 13-15.
5. DUPONT WT, PAGE LD. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Int Med* 1991; 151: 67-72.
6. HENDERSON BE, ROSS RK, PIKE MC. Hormonal chemoprevention of cancer in women. *Science* 1993; 259: 618-621.
7. KUHL H. Risiko der Brustkrebsentstehung durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva. *Der Fraunartz* 1994; 35: 99-106.
8. KUHL H, RUNNEBAUM B, SCHNEIDER HPG. Long term hormone replacement therapy and risk of breast cancer. Newsletter nº 37 Enclosure 3 Int Menopause Society. 1996.
9. LAFFERTY FW, FISK ME. Postmenopausal estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *Am J Med* 1994; 97: 66-77.
10. MARSHALL E. Search for a killer: focus shifts from fat to hormones. *Science* 1993; 259: 633-638.
11. MEIJER WJ, VAN LINDERST JW. Prophylatic oophorectomy. *Eur J Obstet Gynec Reprod Biol* 1992; 47: 59-65.
12. MILLER BA, FEUER EJ, HANKEY BF. Recent incidence trends for breast cancer in women and the relevance of early detection: an update. *C A Can J Clin* 1993; 43: 27-41.
13. NACHTIGALL MJ, SMILEN SM, NACHTIGALL RD, NACHTIGALL RH, NACHTIGALL LE. Incidence of

breast cancer in a 22-year study of women receiving estrogen-progestin replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 827-830.

14. PINOTTI JA, CARVALHO FM, MELO NR. Reposição hormonal e câncer de mama. *GO* 1994; 3: 13-27.

15. STAFFA JA, NEWSHAFFER CJ, JONES JK, MILLER V. Progestins and breast cancer: an epidemiologic review. *Fertil Steril* 1992; 57: 473-491.

16. STANFORD JL, WEISS NJ, VOIGT LF, DALING JM, HABEL LA, ROSSING MA. Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to

risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA* 1995; 274: 137-142.

17. STEINBERG KK, TRAEKER SB, SMITHS J. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 1985-1990.

Endereço para correspondência:

Laurival A. De Luca

Praça Isabel Arruda, 157

18602-270 - Botucatu - SP