

Prevenção da Saúde da Mulher Climatéria: Reflexões sobre o Futuro

Antônio Frasson ^{1, 2, 3}; Mariangela Badalotti ^{1, 3}; Alvaro Petracco ^{1, 3};
Mauro Bertuol ³; Gustavo Py Gomes da Silveira ^{2, 4, 5}.

1 - Professor Assistente da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da PUC-RS.

2 - Setor de Oncologia Ginecológica e Mamária - Hospital Santa Rita - Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, RS.

3 - Serviço de Ginecologia do Hospital Universitário da PUC-RS.

4 - Professor Titular da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da PUC e da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre.

5 - Chefe do Serviço de Ginecologia do Hospital da PUC-RS e da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

R. Bras. Mast. Vol. 3 - nº 2; 21 a 23 1993

Introdução

A observação da literatura recente permite verificar duas grandes tendências no mundo ocidental, voltadas para a prevenção e a valorização da saúde da mulher. Uma, enfatiza a importância das alterações consequentes à falência ovariana e os distúrbios do climatério decorrentes do hipoestrogenismo. A outra, o início de estudos clínicos controlados com o uso de substâncias anti-estrogênicas que objetivam reduzir a incidência do câncer de mama. Estas duas tendências podem criar no clínico uma sensação de ambigüidade e um reflexo imobilista, criando um impasse sobre a tendência a seguir.

USO DO ESTROGÊNIO NA PREVENÇÃO DOS DISTÚRBIOS DO CLIMATÉRIO

Mesmo que agravadas por outros fatores, as alterações surgidas no climatério são consequência direta do hipoestrogenismo. A importância da terapia de reposição hormonal neste período é hoje universalmente reconhecida ^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7}

Evita o surgimento de fogachos, presentes em cerca de 85% das pós-menopáusicas, experiência muito mal tolerada por 61% delas ⁸. Por causarem desconforto e estresse, são também encarados como fator desencadeante de alterações psicológicas, principalmente depressão e irritabilidade.

É a única forma de prevenir (e tratar) a atrofia do trato gênito-urinário. A incidência de incontinência urinária em mulheres pós-menopáusicas varia de 11 a 49% ⁹. Muitas pacientes desenvolvem sua vida na dependência deste problema, que traz repercussões negativas sobre a vida social, profissional e de relação. A atrofia vaginal pode exercer uma influência negativa sobre a resposta sexual, implicando dispareunia e diminuição da libido.

No período pré-menopáusico a incidência de infarto do miocárdio (IAM) é 10-20 vezes maior nos homens que nas mulheres, ao passo que a partir da menopausa a relação cai, e ao redor dos 70 anos é de 1:1 ¹⁰. Mulheres ooforectomizadas antes dos 35 anos têm risco para IAM 7 vezes maior que as pré-menopáusicas ¹. A ação direta do estrogênio sobre o metabolismo lipídico, diminuindo o colesterol total, os triglicerídeos e o LDL e aumentando o HDL ¹¹, bem como sua ação direta sobre os vasos ^{12, 13} faz diminuir o risco e a incidência de doença cardiovascular. Existe redução de mortalidade por infarto do miocárdio em até 50% entre as usuárias de estrogênio quando comparadas às não tratadas ⁷.

Suas ações direta e indireta sobre o osso, levando à diminuição da reabsorção e aumento da formação, previnem o surgimento da osteoporose, a qual é responsável por um risco de fratura da ordem de 30% em mulheres ¹⁴. Até os 45 anos de idade a incidência de fratura de Colles é a mesma tanto em homens quanto em mulheres; aos 50 anos, o risco feminino é de 15% ao passo que o masculino é de 2% ¹⁵; aos 60 anos é 10 vezes mais frequente nas mulheres que nos homens ¹. A partir dos 50 anos, a proporção de fraturas de colo de fêmur entre mulheres e homens é de 2.5 : 1 ¹⁵; a mortalidade secundária a esta fratura após 1 ano é de 12%, sendo que 25% das pacientes não conseguem mais deambular após a cirurgia ¹⁶.

Associam-se a estes os efeitos positivos sobre a pele, sobre o bem-estar geral e sobre uma série de outros sintomas neurovegetativos e psicogênicos.

Portanto, corrigir o hipoestrogenismo prevenindo os distúrbios do climatério significa preservar a qualidade de vida, manter a saúde, aumentar a sobrevida e reduzir gastos com doenças.

A oportunidade da terapia de reposição estrogênica deve ser oferecida a toda paciente climatérica, à exceção das que têm contraindicações. Evidentemente o uso deve ser criterioso quanto à escolha do estrogênio a ser empregado (sempre os naturais), à via de administração, à associação com progesterona quando indicado (em presença

de útero) e ao seguimento da paciente.

ESTUDOS CLÍNICOS CONTROLADOS COM O USO DE ANTI-ESTROGÊNICOS

O câncer de mama é a neoplasia de maior frequência entre as mulheres. A mortalidade resultante da doença tem permanecido mais ou menos estável nos últimos quinze anos ²⁶. O câncer de mama é mais comum em mulheres de meia idade e idosas; a ocorrência abaixo dos 30 anos é menor que 5%. A curva de incidência do tipo "ocidental" tem dois picos e um platô. O primeiro pico, ao redor dos 45 anos de idade; o segundo, muito maior, ao redor dos 70 anos; um leve platô na idade da menopausa ¹⁸. O câncer de mama é, portanto, uma patologia própria do climatério.

A incidência do carcinoma de mama continua a aumentar em todo o mundo, variando de 0.2% a 8% ao ano de um país para outro (maior ou menor incidência respectivamente) ²⁴. Esta incidência aumentada pode ser explicada, de forma parcial, pela melhoria dos métodos de diagnóstico e pelos programas de rastreamento em massa.

Tem sido calculado que no ano de 2000 mais de 1 milhão de novos casos de carcinoma de mama serão diagnosticados no mundo, metade dos quais em países que atualmente são áreas de baixa incidência ²⁴.

A importância epidemiológica da doença e os recentes estudos experimentais sobre a possibilidade de alguma forma de prevenção química do tumor exercem uma pressão muito grande para que se viabilizem estudos nesta época. Estes estudos devem ser capazes de avaliar, em uma população suficiente de pacientes, a real possibilidade do uso de substâncias quimiopreventivas na diminuição da incidência do câncer de mama.

Um estudo deste porte, até pouco tempo atrás esbarrava no aspecto ético da

administração de drogas a mulheres saudáveis, por longo tempo. Como o resultado obtido nos estudos experimentais é o decréscimo na incidência de tumores na mama contralateral em pacientes tratadas com tamoxifen por câncer de mama, hoje a questão tem sido focalizada em torno de não ser ético não fazer isto, especialmente no caso do anti-estrogênico tamoxifen.

As conclusões de publicações internacionais mais recentes e de seminários como as "Reuniões Madison" ¹⁹ confirmam que o tamoxifen é a droga que melhor espelha os requisitos de efetividade, tolerabilidade e ausência de efeitos tóxicos imediatos ou tardios em relação à possível quimioprevenção de câncer de mama.

Um estudo piloto para prevenção com tamoxifen em 200 mulheres saudáveis foi recentemente concluído no Hospital Royal Marsden de Londres ²⁵, demonstrando sua viabilidade e ausência de efeitos colaterais a curto prazo.

Parece ser urgente, nos dias de hoje, verificar a validade da hipótese da quimioprevenção do carcinoma mamário, pela extrema importância que isto poderia ter para milhares de mulheres a cada ano. O tamoxifen, até o momento, demonstra ser a droga que melhor se enquadra para preencher esta finalidade.

O Instituto Nacional de Tumores de Milão iniciou recentemente um estudo duplo-cego de quimioprevenção com tamoxifen, cujo principal objetivo é verificar a redução na incidência do câncer de mama. Este estudo pretende avaliar 20.000 pacientes histerectomizadas em um período de 5 anos. Este estudo está sendo realizado em colaboração com várias Instituições Latino-Americanas. No Brasil, dois grupos participam deste projeto, um em São Paulo (Disciplina de Ginecologia da USP) e outro em Porto Alegre (Hospital Universitário da PUC), coordenado pelo Brazil Eso Office e com o auxílio da

Fundação de Amparo à Pesquisa do RS. Nos Estados Unidos, o NSABO também iniciou recentemente um estudo duplo-cego que pretende avaliar os efeitos quimiopreventivos do tamoxifen em 16.000 mulheres de alto risco para câncer de mama. O terceiro grande estudo em quimioprevenção do câncer de mama está iniciando na Inglaterra e também será restrito a pacientes de alto risco.

Além da redução da incidência do câncer de mama, estes estudos pretendem verificar a incidência de infarto do miocárdio, de carcinoma de ovário e de osteoporose em função do uso da droga.

Além disso, uma série de publicações recentes abordam o uso de tamoxifen em condições clínicas diferentes do carcinoma de mama, como mastologia e tumores benignos. Estas têm levado ao uso indiscriminado e ocasional do tamoxifen, especialmente no tratamento das chamadas "mastopatias fibrocísticas" o que torna ainda mais urgente a regulação da prescrição desta droga e a obtenção de estatísticas consistentes e conclusivas sobre o assunto.

Conclusões

Enquanto que a tendência ao uso do estrogênio na prevenção dos distúrbios do climatério decorrentes da falência ovariana é fato estabelecido e aceito quase que com unanimidade, a perspectiva do uso de substâncias anti-estrogênicas que atualmente estão sendo testadas na prevenção primária do câncer de mama é algo que somente será definido no futuro, a partir dos resultados advindos dos estudos clínicos controlados ora em andamento. Estes resultados somente serão conhecidos nos próximos 5-10 anos, o que não nos impede de especular sobre o fato. Os estudos experimentais realizados em animais, e a própria verificação clínica em pacientes submetidas a terapia adjuvante com tamoxifen mostrar uma redução da incidência de câncer de mama contralateral.

A perspectiva do uso associado de ambas as drogas (estrogênio e tamoxifen) não pode ser descartada. Vários estudos sugerem como hipótese não apenas a prevenção do câncer de mama, mas também do de endométrio e de ovário, com o bloqueio completo da atividade ovariana. O estrogênio seria utilizado para prevenir as conseqüências do hipoestrogenismo. Neste modelo, um DIU contendo progesterona poderia ser utilizado na prevenção do câncer de endométrio.

A Medicina do final do século XX deverá ultrapassar a barreira do diagnóstico precoce e voltar-se para a prevenção. Os estudos de quimioprofilaxia do câncer de mama criam uma grande perspectiva, não apenas para a classe médica, mas também para a sociedade.

Referências Bibliográficas

1. Aloysio D, Altieri P, Bottiglioni F: Dieci anni di esperienza clinica sulla terapia sostitutiva con estrogeni coniugati equini nella postmenopausa. Bol Università degli Studi di Bologna, 1989.
2. Brincat M, Versi E, Moniz CF, et al: Collagen changes in postmenopausal women receiving different regimens of estrogen therapy. Obstet Gynecol, 7:840-845, 1987.
3. Sarrel P: Genital blood flow and ovarian secretion. Clinical Practice in Sexuality, Special issue: 14-15, 1990.
4. Lindsay R, Hart DM, Clark DN: The minimum effective dose of estrogen for prevention of postmenopausal bone loss. Obstet Gynecol, 63:759, 1984.
5. Lobo RA: Cardiovascular implication of estrogen replacement therapy. Obstet Gynecol 75: 185-255, 1990.
6. Gambrell RDK (Jr): Estrogen replacement therapy. 2ª Ed. EMIS Dallas, 1990.
7. Henderson BE, Paganini-Hell A, Ross RK: Estrogen replacement therapy and protection from acute myocardial infarction. A J Obstet Gynecol, 159:312-317, 1988.
8. Filella MC: Aspectos clínicos en la menopausia. In Palacios S (E): Climaterio Y Menopausia, Mirpal, Madrid, 1992, pp:64-68.
9. Thomas TM, Plymat KR, Blannin J, Meade TW: Prevalence of urinary incontinence. Br Med J, 281:1243-1245, 1980.
10. Stein JH: Alteraciones de los lípidos y de las lipoproteínas. Medicina Interna - Tomo II - 2ª ed. Salvat, 1987, pp:2117-2134.
11. Kannel W, Hjorthand MC, McNamara Pm, Gordon T: Menopause and risk of cardiovascular disease: The Framingham Study. Ann Intern Med, 85:447-452, 1976.
12. Steinleitner A, Stanczik FZ, Levin JH et al: Decrease in vitro of production of 6-keto-prostaglandin F1-alfa by uterine arteries from postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol, 161:1677-1981, 1989.
13. Sarrel PM: Ovarian hormones and the circulation. Maturitas, 590:287-298, 1990.
14. Lewis AF: Fracture of neck of the femur: Changing incidence. Br Med J, 283:1217-1220, 1981.
15. Gil - Antuñano SP, Ceño CM: Epidemiología, clínica, diagnóstico y screening de la osteoporosis postmenopausica. In: Palacios S (Ed) Climaterio y Menopausia, Mirpal, Madrid, 1992. pp:129-136.
16. Selby PL, Francis RM: Endocrinology and osteoporosis. J. Endocrinol, 117:1-3, 1988.
17. Berrino F, Crosignani P, Gatta G, Macaluso M, Pisani P, Viganò C. Incidenza dei tumori e cause di morte in Lombardia, March 1986.
18. Bonadonna G. Neoplasie della mammella. In: Manuale di Oncologia Medica. Bonadonna G and Robustelli G. (Eds.) Masson Italia, 3ª Ed, chapter 30, pp: 419-446, 1987.
19. Costa A, Love R. R. The Madison Meetings. Breast cancer prevention with Tamoxifen. Eur. J. Cancer 26:657-659, 1990.
20. Cuzick J, Wang DY, Bulbrook RD. The prevention of breast cancer. Lancet I:83-86, 1986.
21. Fentiman I. S. The endocrine prevention of breast cancer. Br. J. Cancer 60: 12-14, 1989.
22. Fischer B, Constantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J et al. A randomized clinical trial evaluating Tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have oestrogen-receptor-positive tumours. New England J. Med, 320 (8): 479-484, 1989.
23. Love R. R. Prospects for antioestrogen chemoprevention of breast cancer. J. N. C. I, 82 (1): 18-21, 1990.
24. Miller A. B, Bulbrook R. D. UICC multidisciplinary project on breast cancer: The epidemiology and prevention of breast cancer. Int. J. Cancer 37:173-177, 1986.
25. Powles TJ, Hardy JR, Ashley SE, Farrington GM, Cosgrove D, Davey J B et al. A pilot trial to evaluate the acute toxicity and feasibility of Tamoxifen for prevention of breast cancer. Br J. Cancer 60:126-131, 1989.
26. Vorherr H. Breast Cancer. Epidemiology, Endocrinology, Biochemistry and Pathobiology, Urban - Schwarzenberg. (Eds). Baltimore, USA 1990.
27. Pike MC, Ross RK, Lobo RA et al. LHRY agonists and the prevention of breast and ovarian cancer. Br J. Cancer, 60:1:142, 1989.