

O risco de câncer ainda está aumentado ao longo de dois anos após a interrupção da terapia hormonal

DESENHO DO ESTUDO

Desenho: Ensaio clínico aleatorizado controlado por placebo (*Women's Health Initiative* [WHI] trial).

Encobrimento de alocação: {encoberta}* †

Ocultação: cego (participantes, clínicos, {coletores de dados, assessores de desfecho e o comitê de segurança})* †

QUESTÕES DO ESTUDO

Localização: 40 centros clínicos nos EUA.

Pacientes: 16 608 mulheres pós-menopausadas com 50-79 anos com útero intacto. 15 730 mulheres (idade média de 63 anos) foram incluídas na fase pós-intervenção.

Intervenção: estrógeno equino conjugado (EEC), 0,625 mg/dia, mais acetato de medroxiprogesterona (AMP), 2,5 mg/dia (n = 8052) ou placebo (n = 7678).

Desfechos: incluíram mortalidade por todas as causas; eventos cardiovasculares (CV; doença cardíaca coronariana [DCC], revascularização, acidente vascular cerebral [AVC] e tromboembolismo); câncer (de mama invasivo, endometrial, colorretal e qualquer); fraturas e um índice global.

Período de seguimento: média de 2,4 anos após a interrupção da terapia.

Seguimento dos pacientes: 95% (análise pela intenção de tratar).

RESULTADOS PRINCIPAIS

Durante a fase de pós-intervenção, o grupo de EEC mais AMP apresentou risco maior para qualquer câncer do que o grupo placebo (tabela). Os grupos não diferiram em relação à mortalidade por todas as causas, eventos CV, câncer de mama invasivo, câncer colorretal ou no índice global (tabela); DCC, tromboembolismo, câncer endometrial ou fraturas.

CONCLUSÃO

Mulheres na pós-menopausa apresentam risco aumentado de câncer, mas não risco cardiovascular ou risco global maior após 3 anos da interrupção da terapia de estrógeno e progesterona.

***Rossouw JE**, Anderson GL, Prentice RL, et al. *JAMA* 2002;**288**:321–33.

†veja o glossário.

O resumo e o comentário também apareceram no “ACP Journal Club: The Best Evidence for Patient Care” no *Annals of Internal Medicine*.

RESUMIDO DE

Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008;**299**:1036–45.

Correspondência para: Dr G Heiss, University of North Carolina School of Public Health, Chapel Hill, NC, USA; gerardo_heiss@unc.edu

Fontes de financiamento: *National Heart, Lung, and Blood Institute*.

► Escores de impacto clínico: Atenção primária/CG/CF 6/7; Endócrino 6/7; Psiquiatria 6/7; Ginecologia 6/7; Oncologia/Mama 6/7; Cardiologia 5/7

Estrógeno equino conjugado (EEC) mais acetato de medroxiprogesterona (AMP) v placebo em mulheres na pós-menopausa*

Desfechos em 2,4 anos em média após a interrupção da terapia	Taxas de incidência anualizadas			
	EEC + AMP	Placebo	ARR (IC 95%)	NNL (IC)
Mortalidade por todas as causas	1,2%	1,1%	15% (-5 a 39)	Não significante
Eventos cardiovasculares†	2,0%	1,9%	4,0% (-11 a 21)	Não significante
Todos os cânceres	1,6%	1,3%	24% (4,0 a 48)	334 (167 a 1998)
Câncer de mama invasivo	0,4%	0,3%	27% (-9 a 78)	Não significante
Câncer colorretal	0,2%	0,2%	8,0% (-34 a 77)	Não significante
Índice global‡	2,7%	2,4%	11% (-3,0 a 27)	Não significante

*Abreviaturas definidas no glossário. ARR, NNL e IC calculados a partir das frequências de eventos controle e as razões de danos no artigo.

†Doença cardíaca coronariana, AVC, trombose venosa profunda, embolia pulmonar ou revascularização.

‡Doença cardíaca coronariana, câncer de mama, câncer endometrial, câncer colorretal, AVC, embolia pulmonar, fratura de costela e mortalidade por todas as causas.

Após a liberação dos resultados iniciais do estudo WHI, que mostraram que a terapia hormonal (TH) aumentou os riscos de eventos CV e tromboembolismo e câncer de mama invasivo,¹ muitas mulheres na pós-menopausa interromperam a TH. Em 2003, Ravdin et al² descreveram um declínio na incidência de câncer de mama coincidindo com a diminuição nas prescrições de TH; entretanto, Heiss et al encontraram que o risco de câncer aumentava após a interrupção da TH. Mais diagnósticos de câncer de mama foram feitos no grupo de EEC mais AMP no período pós-intervenção, talvez um resultado do risco tardio da exposição à TH, embora houvesse uma tendência para uma diminuição do risco ao longo do tempo. Esta mudança não foi estatisticamente significante, provavelmente, devido ao curto período de seguimento e à amostra relativamente pequena do estudo. Da mesma maneira,

o efeito protetor inicial do EEC mais AMP no câncer colorretal se perdeu no período de seguimento. Este aumento relativo nos casos de câncer colorretal, em conjunto com o aumento residual persistente nos casos de câncer de mama, explica o resultado marginalmente significante de risco de câncer em geral aumentado. Um período de seguimento adicional é necessário para confirmar a tendência descendente de risco de câncer de mama com a interrupção da TH.

Riscos CV, tromboembólico e global aumentados desapareceram com a interrupção da TH. Portanto, o risco de câncer marginalmente aumentado associado com a interrupção da TH não exige mudanças nas diretrizes clínicas atuais. As mulheres na menopausa devem pesar os prós e os contras da TH e usar a menor dose pelo menor tempo possível para alívio dos sintomas. Após interromper

a TH, eles devem continuar com a triagem de rotina recomendada para câncer de mama e colorretal.

Angela M Cheung, MD, PhD

University of Toronto
Toronto, Ontario, Canada

- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators.** 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**:321–33.
- Ravdin PM**, Cronin KA, Howlader N, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007;**356**:1670–4.