

2018



Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa

EDITORES

Luciano de Melo Pompei
Rogério Bonassi Machado
Maria Celeste Osório Wender
César Eduardo Fernandes

Realização



Apoio



2018



Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa

EDITORES

Luciano de Melo Pompei
Rogério Bonassi Machado
Maria Celeste Osório Wender
César Eduardo Fernandes

Realização



Apoio



Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa
Copyright © 2018 – Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC)

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio ou sistema,
sem prévio consentimento da editora, ficando os infratores sujeitos às penas previstas em lei.

Todos os direitos desta edição reservados aos autores.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Pompei, Luciano de Melo; Machado, Rogério Bonassi; Wender, Maria Celeste Osório; Fernandes, César Eduardo
Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa – Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC) –
São Paulo: Leitura Médica, 2018.

Bibliografia
ISBN 978.85.84940.30.1

1. Consenso 2. Menopausa
3. Terapêutica hormonal 4. Consenso brasileiro
I. Título II. Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC)

Índice para catálogo sistemático:

1. Menopausa : Terapêutica hormonal : Ginecologia : Medicina

Impresso no Brasil
2018





Prefácio

Novamente, com muita satisfação, recebi o convite para elaborar o prefácio do *Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal - 2018*, do ilustre professor Luciano Pompei.

Após minuciosa leitura dos vários capítulos, concluí que foram abordados todos os múltiplos aspectos da hormonioterapia da peri e da pós-menopausa. Verifiquei, outrossim, que mais capítulos foram adicionados aos do Consenso 2014, por certo para atualizar a obra. Esses novos capítulos dizem respeito à androgenioterapia, ao tratamento da síndrome urogenital (hidratantes, *laser* e radiofrequência) e, por fim, a novos fármacos, como TSEC e estetrol, que serão recomendados para medicar situações clínicas especiais.

Os capítulos foram redigidos de forma simples, são fáceis de serem lidos e sempre fundamentados em medicina baseada em evidência, o que, indubitavelmente, confere à obra mais consistência e veracidade.

Difícilmente encontrar-se-á publicação semelhante na literatura, daí aconselho sua leitura a todos os profissionais que se interessam pelo tema.

Gostaria de parabenizar os editores e todos os colegas que se responsabilizaram pelo laborioso levantamento dos dados, sua interpretação, exposição e conclusões.

Muito obrigado!

Prof. Dr. Geraldo Rodrigues de Lima

Professor aposentado do Departamento de Ginecologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo





Apresentação

Parece que foi ontem, mas, ao olhar o calendário, percebe-se que se passaram quatro anos desde a publicação do último Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa pela SOBRAC.

O conhecimento médico avança em velocidade geométrica e, após quatro anos, a Diretoria da SOBRAC entendeu que chegou o momento de atualizá-lo. É claro que muito de 2014 continua atual, nem tudo é novidade, mas, mesmo assim, é importante revisitar cada tema e checar se novas pesquisas surgiram em cada tópico e o que precisa ser atualizado. Tudo isso sempre objetivando que o colega tenha informações práticas e claras para aplicar no dia a dia, nas decisões perante cada paciente, com toda a segurança.

Além de rever os temas já existentes, muitos foram aprofundados e alguns novos foram acrescentados com o objetivo de ampliar o leque de cobertura do consenso. Novidades que estão por vir são apresentadas para que o leitor possa estar bem atualizado.

Cada tópico foi preparado por um ou mais relatores, que foram responsáveis pela elaboração do texto com base em uma revisão cuidadosa da literatura médica. Posteriormente, esse material foi avaliado por um grande grupo de revisores de várias partes do país, reconhecidos por seu conhecimento na área do climatério. Em sessão plenária, todo o conteúdo foi revisto e discutido, gerando conclusões. Por meio de consenso, ao final de cada capítulo, tais conclusões representam a posição final de todo o grupo reunido e, portanto, a posição oficial da SOBRAC.

Sabemos que está longe de se esgotar o assunto, mas permanece a convicção de que a atualização 2018 do Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa contempla provavelmente a maioria das situações e das dúvidas na prática diária. Nossa expectativa é que possa ajudar e orientar colegas na tomada das condutas apropriadas e seguras para a atenção às mulheres climatéricas brasileiras.

Luciano de Melo Pompei
Rogério Bonassi Machado
Maria Celeste Osório Wender
César Eduardo Fernandes



Índice

- 1.** Quais as indicações para a terapêutica hormonal da menopausa?..... 17
Lúcia Helena Simões da Costa Paiva, Luiz Francisco Cintra Baccaro
- 2.** Quais os benefícios reconhecidos da terapêutica hormonal além das indicações? 23
Maria Celeste Osório Wender, Julia Marques da Rocha de Azevedo, Mona Lúcia Dall'Agno
- 3.** Quais exames complementares são necessários antes da prescrição da terapêutica hormonal e durante o seu uso? 31
Luiz Francisco Cintra Baccaro
- 4.** Quais os efeitos da terapêutica hormonal e de suas diferentes vias de administração no sistema de coagulação e no risco de doença tromboembólica venosa? 39
Poli Mara Spritzer, Karen Oppermann, Denise Rovinski
- 5.** Por quanto tempo manter a terapêutica hormonal e como suspender esse tratamento? 45
Jaime Kulak Junior
- 6.** Quais os efeitos da terapêutica hormonal no sistema urogenital e na continência urinária? E os efeitos dos estrogênios locais? 49
Maria Celeste Osório Wender, Mona Lúcia Dall'Agno
- 7.** Quais os efeitos da terapêutica hormonal na pele, nas cartilagens e nas articulações?53
Marisa Teresinha Patriarca
- 8.** Quais os efeitos da terapêutica hormonal nas manifestações emocionais da pós-menopausa?..... 57
Marcelo Luis Steiner, César Eduardo Fernandes
- 9.** Quais os efeitos da terapêutica hormonal na massa óssea e no risco de fratura por fragilidade óssea? 61
Ben-Hur Albergaria
- 10.** Quais os efeitos da terapêutica hormonal no risco cardiovascular em mulheres sem doença cardiovascular diagnosticada? E em mulheres que já apresentem a doença? ... 69
César Eduardo Fernandes, Elizabeth Jeha Nasser, Luciano de Melo Pompei, Marcelo Luis Steiner, Rodolfo Strufaldi
- 11.** Quais os efeitos da terapêutica hormonal na cognição e no risco de demências? 85
Marcelo Luis Steiner, César Eduardo Fernandes



-
- 12.** Quais os efeitos da terapêutica hormonal sobre o risco do câncer de mama?
A terapêutica hormonal pode ser indicada após o tratamento desse câncer?..... 93
Luciano de Melo Pompei, César Eduardo Fernandes, Nilson Roberto de Melo
- 13.** Quais os efeitos da terapêutica hormonal sobre os riscos de cânceres de endométrio,
ovário e colo uterino? A terapêutica hormonal pode ser indicada após o tratamento
desses cânceres? 99
Eliana Aguiar Petri Nahas, Jorge Nahas Neto
- 14.** Quais os efeitos da terapêutica hormonal sobre os riscos de cânceres do tubo digestivo
e do sistema respiratório? A terapêutica hormonal pode ser indicada após o tratamento
desses cânceres? 111
Rogério Bonassi Machado
- 15.** Quais os efeitos da terapêutica hormonal sobre os riscos de outros cânceres?
A terapêutica hormonal pode ser indicada após o tratamento desses cânceres? 117
Rogério Bonassi Machado
- 16.** Terapêutica androgênica para mulheres na pós-menopausa: Quando indicar,
como realizar e por quanto tempo? 123
Jaime Kulak Junior
- 17.** Posição sobre os denominados hormônios bioidênticos 127
Rodolfo Strufaldi, César Eduardo Fernandes
- 18.** Novas modalidades de tratamento hormonal 133
Rogério Bonassi Machado, Luciano de Melo Pompei
- 19.** Quais as reais contraindicações para a terapêutica hormonal? 141
Luciano de Melo Pompei, César Eduardo Fernandes, Eliana Aguiar Petri Nahas, Jorge Nahas Neto, Karen Oppermann,
Marcelo Luis Steiner, Nilson Roberto de Melo, Poli Mara Spritzer, Rogério Bonassi Machado
- 20.** Como tratar os sintomas vasomotores sem o emprego da terapêutica hormonal? ... 147
Lucia Helena Simões da Costa Paiva, Ana Lucia Ribeiro Valadares, Luiz Francisco Cintra Baccaro
- 21.** Tratamento da atrofia vaginal com e sem o uso de hormônios 155
Luciano de Melo Pompei, Rogério Bonassi Machado, Nilson Roberto de Melo, César Eduardo Fernandes
-



Relatores e correlatores

Ana Lúcia Ribeiro Valadares

- Pós-doutorada em Tocoginecologia pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)
- Professora Colaboradora da Pós-graduação em Tocoginecologia pela Unicamp
- Professora de Saúde da Mulher da Universidade José do Rosário Vellano, em Belo Horizonte (MG)

Ben-Hur Albergaria

- Professor de Epidemiologia Clínica da Universidade Federal do Espírito Santo
- Vice-presidente da Comissão Nacional de Osteoporose da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo)
- Secretário da Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (Abrasso)
- Diretor Técnico do Cedoes Pesquisa e Diagnóstico da Osteoporose

César Eduardo Fernandes

- Professor Titular de Ginecologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC)
- Presidente da Febrasgo
- Diretor Científico da Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC)

Denise Rovinski

- Mestre em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)
- Especialista em Endocrinologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
- Pesquisadora da Unidade de Endocrinologia Ginecológica do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Eliana Aguiar Petri Nahas

- Membro/secretária da Comissão Nacional de Climatério da Febrasgo
- Professora Livre-docente do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Elizabeth Jehá Nasser

- Professora da Disciplina de Ginecologia da FMABC
- Mestre em Ciências da Saúde pela FMABC

Jaime Kulak Junior

- Professor Adjunto do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR)
- Vice-coordenador do Programa de Pós-graduação em Tocoginecologia da UFPR
- Mestre em Medicina Interna pela UFPR
- Doutor em Ginecologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo/Universidade de Yale

Jorge Nahas Neto

- Professor Livre-docente da Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp)

Julia Marques da Rocha de Azevedo

- Médica ginecologista e obstetra
- Mestre em Ciências Médicas pela UFRGS
- Doutoranda em Ginecologia e Obstetrícia pela UFRGS

Karen Oppermann

- Professora Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo

Lucia Helena Simões da Costa Paiva

- Professora Titular de Ginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)
- Chefe do Ambulatório de Menopausa da Unicamp

Luciano de Melo Pompei

- Professor Assistente da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC)
- Professor Livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)
- Presidente da SOBRAC



Relatores e correlatores

Luiz Francisco Cintra Baccaro

- Docente do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp
- Diretor da Divisão de Apoio à Assistência e à Pesquisa do Hospital da Mulher Prof. Dr. J. A. Pinotti - Centro de Atenção Integrada à Saúde Mental (Caism) da Unicamp

Marcelo Luis Steiner

- Doutor em Ginecologia pela Unesp
- Professor Afiliado do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMABC
- Responsável pelo Ambulatório de Osteoporose do Caism de São Bernardo do Campo

Maria Celeste Osório Wender

- Professora Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFRGS

Marisa Teresinha Patriarca

- Médica Assistente doutora e coordenadora do Setor Multidisciplinar de Pesquisa em Patologia da Pele Feminina do Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo
- Chefe do Setor de Climatério do Serviço de Ginecologia do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo

Mona Lúcia Dall'Agno

- Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Febrasgo
Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Ano opcional em Ginecologia e Obstetrícia - Ênfase em Reprodução Humana e Endocrinologia Ginecológica (HCPA - UFRGS)
Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Ginecologia e Obstetrícia da UFRGS

Nilson Roberto de Melo

- Professor Associado em Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da USP
- Professor Livre-docente de Ginecologia da FMUSP
- Membro do executive board da International Society of Gynecological Endocrinology
- Ex-presidente da Febrasgo, Associação de Obstetrícia e Ginecologia do Estado de São Paulo, Sociedade Brasileira de Reprodução Humana, Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetrícia y Ginecología e Federación Latinoamericana de Sociedades de Climatério y Menopausia

Poli Mara Spritzer

- Professora Titular de Fisiologia e Endocrinologia da UFRGS
- Coordenadora da Unidade de Endocrinologia Ginecológica do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- Coordenadora do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Hormônios e Saúde da Mulher

Rodolfo Strufaldi

- Professor Assistente auxiliar de Ginecologia da FMABC

Rogério Bonassi Machado

- Livre-docente em Ginecologia pela Unesp
- Professor Associado de Ginecologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí
- Vice-presidente da SOBRAC



Debatedores

Adriana Orcesi Pedro

- Professora Livre-docente em Ginecologia pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)
- Médica Asssistente do Ambulatório de Menopausa do Centro de Atenção Integrada à Saúde Mental (Caism) da Unicamp
- Presidente da Comissão Nacional Especializada em Osteoporose da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo)

Almir Antonio Urbanetz

- Professor Titular do Departamento de Tocoginecologia do Setor de Ciências de Saúde da Universidade Federal do Paraná (UFPR)
- Chefe do Departamento de Tocoginecologia do Setor de Ciências da Saúde da UFPR
- Chefe do Ambulatório de Climatério do Hospital de Clínicas da UFPR

Ana Lúcia Ribeiro Valadares

- Pós-doutorado em Tocoginecologia pela Unicamp
- Professora Colaboradora de Pós-graduação em Tocoginecologia pela Unicamp
- Professora de Saúde da Mulher da Universidade José do Rosário Vellano, em Belo Horizonte (MG)

Ben-Hur Albergaria

- Professor de Epidemiologia Clínica da Universidade Federal do Espírito Santo
- Vice-presidente da Comissão Nacional de Osteoporose da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo)
- Secretário da Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (Abrasso)
- Diretor Técnico do Cedoes Pesquisa e Diagnóstico da Osteoporose

Celia Regina Da Silva

- Coordenadora do Ambulatório de Adolescência na Maternidade-Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
- Mestre em Ginecologia pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP)
- Vice-presidente da Associação de Ginecologia e Obstetrícia do Estado do Rio de Janeiro

César Eduardo Fernandes

- Professor Titular de Ginecologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC)
- Presidente da Febrasgo
- Diretor Científico da Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC)

Dolores Pardini

- Mestre e doutora em Endocrinologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)
- Chefe do Ambulatório de Climatério da Disciplina de Endocrinologia da Unifesp
- Vice-presidente do Departamento de Endocrinologia Feminina e Andrologia da Sociedade Brasileira de Endocrinologia

Edmund Chada Baracat

- Professor Titular da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de São Paulo

Eliana Aguiar Petri Nahas

- Membro/secretária da Comissão Nacional de Climatério da Febrasgo
- Professora Livre-docente do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Elizabeth Jehá Nasser

- Professora da Disciplina de Ginecologia da FMABC
- Mestre em Ciências da Saúde pela FMABC

Ivaldo Silva

- Professor Adjunto Livre-docente do Departamento de Ginecologia da Unifesp – Escola Paulista de Medicina (EPM)

Ivis Alberto Lourenço Bezerra de Andrade

- Professor Adjunto do Departamento de Tocoginecologia do Curso de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Norte
- Membro do Conselho Científico da Sociedade de Ginecologia do Rio Grande do Norte
- Delegado da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana do Rio Grande do Norte

Jaime Kulak Junior

- Professor Adjunto do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR)
- Vice-coordenador do Programa de Pós-graduação em Tocoginecologia da UFPR
- Mestre em Medicina Interna pela UFPR
- Doutor em Ginecologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo/Universidade de Yale

João Sabino Pinho Neto

- Professor de Ginecologia da Universidade Federal de Pernambuco
- Doutor e Livre-docente em Ginecologia pela Unifesp e pela Universidade Federal da Bahia
- Ex-presidente da SOBRAC

José Arnaldo de Souza Ferreira

- Professor Colaborador do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMABC
- Mestre e doutor pela FCMSCSP

José Maria Soares Júnior

- Professor Associado da Disciplina de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP



Jose Mendes Aldrighi

- Professor Titular de Ginecologia e Obstetrícia da FCMSCSP
- Professor Associado Livre-docente da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo

Lúcia Helena de Azevedo

- Professora Colaboradora da FMABC
- Mestre e doutora pela FCMSCSP

Lucia Helena Simões da Costa Paiva

- Professora Titular de Ginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp
- Chefe do Ambulatório de Menopausa da Unicamp

Luciano de Melo Pompei

- Professor Assistente da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC)
- Professor Livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)
- Presidente da SOBRAC

Luiz Francisco Cintra Baccaro

- Docente do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp
- Diretor da Divisão de Apoio à Assistência e à Pesquisa do Caism da Unicamp

Marcelo Luis Steiner

- Doutor em Ginecologia pela Unesp
- Professor Afiliado do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMABC
- Responsável pelo Ambulatório de Osteoporose do Caism de São Bernardo do Campo

Marco Aurélio Albernaz

- Coordenador da Seção de Ensino e Pesquisa do Hospital Materno-Infantil de Goiânia
- Coordenador da Residência Médica do Hospital Materno-Infantil de Goiânia
- Ex-presidente e atual tesoureiro da SOBRAC

Marcos Felipe Silva de Sá

- Professor Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP
- Diretor Científico da Febrasgo
- Editor-chefe da *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*

Maria Auxiliadora Budib

- Mestre em Ginecologia pela Unifesp-EPM
- Professora Adjunta da Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Maria Celeste Osório Wender

- Professora Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFRGS

Marisa Teresinha Patriarca

- Médica Assistente doutora e coordenadora do Setor Multidisciplinar de Pesquisa em Patologia da Pele Feminina do Departamento de Ginecologia da Unifesp
- Chefe do Setor de Climatério do Serviço de Ginecologia do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo

Narayana Ravásio Franklin de Sant'Ana

- Mestre em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina de Jundiaí

Nilson Roberto de Melo

- Professor Associado em Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Universidade de São Paulo
- Professor Livre-docente de Ginecologia da FMUSP
- Membro do Executive Board da International Society of Gynecological Endocrinology
- Ex-presidente da Febrasgo, Associação de Obstetrícia e Ginecologia do Estado de São Paulo, Sociedade Brasileira de Reprodução Humana, Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetrícia y Ginecologia e Federación Latinoamericana de Sociedades de Climatério y Menopausa

Poli Mara Spritzer

- Professora Titular de Fisiologia e Endocrinologia da UFRGS
- Coordenadora da Unidade de Endocrinologia Ginecológica do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- Coordenadora do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Hormônios e Saúde da Mulher

Ricardo Vasconcellos Bruno

- Mestre e doutor em Medicina pela UFRJ
- Chefe do Serviço de Reprodução Humana, Climatério e Ginecologia Endócrina do Instituto de Ginecologia da UFRJ Diretor da SOBRAC e membro da Comissão Especializada em Osteoporose da Febrasgo

Rodolfo Strufaldi

- Professor Assistente auxiliar de Ginecologia da FMABC

Rogério Bonassi Machado

- Livre-docente em Ginecologia pela Unesp
- Professor Associado de Ginecologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí
- Vice-presidente da SOBRAC

Sebastião Freitas de Medeiros

- Professor Associado do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Mato Grosso

Sônia Maria Rolim Rosa Lima

- Professora Adjunta do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FCMSCSP
- Doutora em Medicina pela USP
- Mestre em Medicina com área de concentração em Tocoginecologia pela FCMSCSP
- Coordenadora do Setor de Climatério do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo



Declaração de conflito de interesses

Em atendimento à Portaria 593, de 25 de agosto de 2000, e ao Artigo nº 66, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, publicado no *Diário Oficial da União*, de 18 de novembro de 2005, é obrigatório que o palestrante/conferencista ou colaborador em evento médico manifeste, por escrito, a existência ou não de conflito de interesse aos organizadores do evento, para apresentação no material do evento.

NOME COMPLETO	CRM - UF	FUNÇÃO	HÁ CONFLITO DE INTERESSES?	COMO CONSULTOR DA(S) EMPRESA(S)/ INSTITUIÇÃO(ÕES) - QUAL(AIS):	COMO PESQUISADOR OU CONDUTOR DE ENSAIO CLÍNICO DE PRODUTO(S) – QUAL(AIS):	PALESTRANTE EVENTUAL DA(S) EMPRESA(S) – QUAL(AIS):
			Sim Não - Nunca recebi qualquer forma de pagamento ou auxílio financeiro de entidade pública ou privada para pesquisa ou desenvolvimento de métodos diagnósticos e terapêuticos ou, ainda, honorários como consultor de indústria farmacêutica.			
Adriana Orcesi Pedro	65.555 - SP	Debatedora	Sim	Sanofi, Libbs, Mantecorp-Farmasa, Aché e Grünenthal	Não	Sanofi, Aché, Libbs, SEM e Grünenthal
Almir Antonio Urbanetz	5.692 - PR	Debatedor	Sim			Biolab e Lilly
Ana Lúcia Ribeiro Valadares	12.006 - MG	Debatedora e correlatora	Sim	Vydence-Laser e Abbott	Vydence-Laser	Vydence-Laser e Abbott
Ben-Hur Albergaria	3775 - ES	Debatedor e relator	Sim	Participo(ei) de consultorias para Eli Lilly, Merck & Co, Sanofi-Aventis, Novartis, Organon, Amgen, SEM e Mantecorp	Participo(ei) de estudos clínicos subvencionados por Eli Lilly, Merck & Co, Sanofi-Aventis, Novartis, Organon, Amgen e Roche	Participo(ei) como palestrante para Eli Lilly, Merck & Co, Sanofi-Aventis, Novartis, EMS, Amgen e Roche
Celia Regina Da Silva	419591 - RJ	Debatedora	Sim	Myralis, FQM e Herbarium		Sanofi, Takeda, Bayer, MSD, Stragen, Amgen, Myralis, Herbarium, FQM e Abbott
César Eduardo Fernandes	25.734 - SP	Debatedor, relator e correlator	Sim	Aché, AMGEN, Apsen, Bayer, Libbs, Sandoz e Sanofi		Aché, AMGEN, Bayer, Libbs e Sanofi
Denise Rovinski	34.953 - RS	Correlatora	Não			
Dolores Pardini	28.834 - SP	Debatedora	Sim	Não	Não	Besin
Edmund Chada Baracat	28.085 - SP	Debatedor	Sim			Abbott, Wyeth e Libbs
Eliana Aguiar Petri Nahas	60.397 - SP	Debatedora, relatora e correlatora	Sim	-	Libbs e Pfizer	Libbs, Ache, Sanofi, Bayer, FMQ e Grünenthal
Elizabeth Jehá Nasser	35.987 - SP	Debatedora e correlatora	Não			
Ivaldo Silva	79.690 - SP	Debatedor	Sim			Biolab, Teva e Exeltis.
Ivis Alberto Lourenço Bezerra de Andrade	180 - RN	Debatedor	Não			
Jaime Kulak Junior	13.013 - PR	Debatedor e relator	Sim	TEVA Farmacêutica, Pfizer, Lilly, Biolab, Besins e Bayer		Teva Farmacêutica, Pfizer, Lilly, Biolab, Besins e Bayer
João Sabino Pinho Neto	1.958 - PE	Debatedor	Sim	Não	Não	Hebron
Jorge Nahas Neto	64.141 - SP	Correlator	Sim	EMS, Hypera e Libbs		Speaker Farmoquímica e Grünenthal
José Arnaldo de Souza Ferreira	12.625 - SP	Debatedor	Não	Não nos últimos 17 anos	Não nos últimos 17 anos	Não nos últimos 17 anos
José Maria Soares Júnior	82.551 - SP	Debatedor	Sim	Fapesp e CNPq	Fapesp e CNPq	
Jose Mendes Aldrighi	16.827 - SP	Debatedor	Sim	Não	Não	Mantecorp
Julia Marques da Rocha de Azevedo	32.980 - RS	Correlatora	Não			

Karen Oppermann	12.571 - RS	Correlatora	Não			
Lúcia Helena de Azevedo	54.326 - SP	Debatadora	Não			
Lúcia Helena Simões da Costa Paiva	52.252 - SP	Debatadora e relatora	Sim	Pfizer		Abbott e Libbs
Luciano de Melo Pompei	76.054 - SP	Debatador, relator e correlator	Sim	Bayer, Besins, Grünenthal, Hypera e Pfizer		Abbott, Aché, Amgen, Bayer, Besins, FQM, Grünenthal, MSD, Pfizer e Zodiac
Luiz Francisco Cintra Baccaro	111.800 - SP	Debatador, relator e correlator	Sim			Aché
Marcelo Luis Steiner	109.535 - SP	Debatador, relator e correlator	Sim		Pesquisador do produto Relugolix da Myovant Sciences	Aché e Sanofi
Marco Aurélio Albernaz	5.394 - GO	Debatador	Sim	Não no momento	Não no momento.	Bayer, Biolab, AstraZeneca, MSD, Abbott e Grünenthal
Marcos Felipe Silva de Sá	15.916 - SP	Debatador	Sim			Schering, Bayer, Abbott e Pfizer
Maria Auxiliadora Budib	2.906 - MS	Debatadora	Sim			MSD e Grunenthal
Maria Celeste Osório Wender	14.578 - RS	Debatadora e relatora	Sim		Myovant	Abbott, Bayer, Besins, Grünenthal, Libbs e Pfizer
Marisa Teresinha Patriarca	56.416 - SP	Debatadora e relatora	Não			
Mona Lúcia Dall'Agno	37.045 - RS	Correlatora	Não			
Narayana Ravásio Franklin de Sant'Ana	135.108 - SP	Debatadora	Não			
Nilson Roberto de Melo	31.261 - SP	Debatador e correlator	Sim	Aché, Bayer, Biolab, Grünenthal, GSK, Libbs, Medley, Merck Serono, MSD, Pfizer, Sanofi e Stragen	Stezza, Gynotram e Gestinol 28	Abbott, Aché, Bayer, Biolab, Exeltis, Farmoquímica, Grünenthal, GSK, Libbs, Marjan, Medley, Merck Serono, MSD, Pfizer, Sanofi, Stragen e Zodiac.
Poli Mara Spritzer	7.889 - RS	Debatadora, relatora e correlatora	Não			
Ricardo Vasconcellos Bruno	501373 - RJ	Debatador	Sim	Laboratórios Bagó		MSD, Grünenthal e Exeltis
Rodolfo Strufaldi	55.841 - SP	Debatador, relator e correlator	Sim			Bayer, Libbs, Sanofi e Biolab
Rogério Bonassi Machado	63.798 - SP	Debatador, relator e correlator	Sim	Bayer, Grünenthal, Libbs, Pfizer e Besins	Bayer e Libbs	Bayer, Grünenthal, MSD, Libbs, TEVA, Pfizer e Besins
Sebastião Freitas de Medeiros	748 - MT	Debatador	Não			
Sônia Maria Rolim Rosa Lima	20.279 - SP	Debatadora	Não			



Abreviaturas

AMP	Acetato de medroxiprogesterona	ELITE	<i>Early versus Late Intervention Trial with Estradiol</i>
APHRODITE	<i>A Phase III Research Study of Female Sexual Dysfunction in Women on Testosterone Patch without Estrogen</i>	EMAS	European Menopause and Andropause Society
ASEX	<i>Arizona Sexual Experiences</i>	EP	Embolia pulmonar
AVC	Acidente vascular cerebral	EPIC	<i>European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition</i>
AVV	Atrofia vulvovaginal	ESTHER	<i>Estrogen and Thromboembolism Risk</i>
BDI	Escala de depressão de Beck	ETV	Estrogênio tópico vaginal
BZA	Bazedoxifeno	GABA	Anticonvulsivante análogo do ácido gama-aminobutírico
CaCo	Câncer de colo uterino	HABITS	<i>Hormonal Replacement Therapy After Breast Cancer – Is it safe?</i>
CaEn	Câncer de endométrio	HA	Hipertensão arterial
CaOv	Câncer de ovário	HDL	Lipoproteína de alta densidade
CES-D	Center for Epidemiological Studies-Depression Scale	HERS	<i>Estudo Heart and Estrogen/progestin Replacement Study</i>
CIS	Carcinoma <i>in situ</i>	HR	<i>Hazard ratio</i> (na prática, pode ser interpretado de forma similar ao RR)
CT	Colesterol total	IC95%	Intervalo de confiança de 95%
CVLT	<i>California Verbal Learning Test</i>	IM	Infarto do miocárdio
DA	Doença de Alzheimer	IMS	International Menopause Society
DCC	Doença cardíaca coronariana	IRSN	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina-norepinefrina
DCV	Doença cardiovascular	ISRS	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina
DHEA-S	Sulfato de deidroepiandrosterona	ITU	Infecção do trato urinário
DHEA	Deidroepiandrosterona	IUR	Infecção urinária recorrente
DM2	Diabetes melito tipo 2	LDL	Lipoproteína de baixa densidade
DMO	Densidade mineral óssea	LIBERATE	<i>Livial Intervention Following Breast Cancer; Efficacy, Recurrence and Tolerability Endpoints</i>
DSM-IV	<i>Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais</i>	LIFT	<i>Long-Term Intervention on Fractures with Tibolone</i>
DXA	Densitometria óssea	LITE	<i>Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology</i>
E+P	Estrogênio mais progestagênio	m-P	Progesterona micronizada
E1	Estrona	MENQOL	<i>Menopause-Specific Quality of Life</i>
E2	Estradiol	MOS	<i>Medical Outcomes Study</i>
E3	Estriol		
E4	Estetrol		
EC	Estrogênios conjugados		
ECR	Ensaio clínico randomizado		
EEC	Estrogênios equinos conjugados		
EIMC	Medida da espessura do complexo íntima-média da artéria		



MS-TSQ	<i>Menopause Symptoms Treatment Satisfaction Questionnaire</i>	SMART	<i>Selective estrogens, Menopause, and Response to Therapy Studies</i> ³⁴ .
NAMS	North American Menopause Society	SM	Síndrome metabólica
NET	noretisterona	SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
NHANES I	<i>US National Health and Nutrition Examination</i>	t-E2	Estradiol transdérmico
NIC 3	Neoplasia intraepitelial cervical grau 3	TE	Terapêutica estrogênica
NORA	<i>National Osteoporosis Risk Assessment</i>	TEV	Tromboembolismo venoso
OR	<i>Odds ratio</i> (na prática, pode ser interpretada de forma similar ao RR)	TGF-β	Fator transformador do crescimento beta
PEPI	<i>Estudo Postmenopausal Estrogen/ Progestin Interventions</i>	TG	Triglicerídeos
POMS	<i>Profile of Mood States</i>	THB	Terapêutica hormonal bioidêntica
QV	Qualidade de vida	TH	Terapêutica hormonal
RE	Receptor de estrogênio	TSEC	Complexo estrogênico tecido-seletivo
REVIVE	Real Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes	TVP	Trombose venosa profunda
RP	Receptor de progesterona	VIVA	Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes
RR	Risco relativo	VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade
RVD	Receptor de vitamina D	WHI	Estudo <i>Women's Health Initiative</i>
SERM	Modulador seletivo do receptor estrogênico	WHIMSY	<i>Women Health Initiative Memory Study of Younger Women</i>
SGM	Síndrome geniturinária da menopausa	μg	Micrograma
SHBG	Proteína ligadora dos hormônios sexuais	KEEPS	<i>Kronos Early Estrogen Prevention Study</i>

Níveis de evidência

As evidências científicas utilizadas neste consenso tiveram seu níveis categorizados conforme abaixo:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.



Quais as indicações para a terapêutica hormonal da menopausa?

Relatores:

Lúcia Helena Simões da Costa Paiva • Luiz Francisco Cintra Baccaro

O termo terapêutica hormonal (TH) da menopausa é usado para descrever a terapia isolada com estrogênios, a terapia combinada de estrogênios/progestagênios, a terapia combinada de estrogênios/bazedoxifeno ou o uso de tibolona em mulheres durante a peri e a pós-menopausa. Há uma ampla variação nas vias de administração, tipos de hormônio e esquemas de doses de tratamento¹. Atualmente, diversas sociedades médicas indicam a utilização de TH em quatro situações: presença de sintomas vasomotores, síndrome geniturinária da menopausa, prevenção da perda de massa óssea e menopausa precoce¹⁻⁴.

Sintomas vasomotores

Ondas de calor, fogachos ou sintomas vasomotores são os mais comuns na peri e pós-menopausa, afetando cerca de 60% a 80% das mulheres e, dependendo da intensidade, levando à piora da qualidade de vida⁵ (nível de evidência: A). Para mulheres com fogachos moderados e severos, TH deve ser considerada, pois é o tratamento mais efetivo para aliviar os sintomas vasomotores. Um estudo de revisão da Cochrane Library sobre eficácia da TH para tratamento das ondas de calor, incluindo

24 ensaios clínicos, mostrou redução de 75% na frequência (95% IC: 64% a 82%) e 87% na intensidade (95%IC: 73% a 94%) dos fogachos⁶ (nível de evidência: A). Outra metanálise incluindo 12 ensaios clínicos utilizando estrogênios controlados por placebo mostrou diminuição no número semanal de ondas de calor de - 16,8 (IC95%: - 23,4 a 10,2) com o uso de 17-betaestradiol, - 22,4 (IC95%: - 35,9 a 10,4) com estradiol transdérmico e - 19,1 (IC95%: -33 a 5,1) com estrogênios conjugados. A adição de progestagênios não afetou os resultados nem houve diferenças em relação aos diferentes tipos de estrogênios⁷ (nível de evidência: A). A maioria dos dados sobre TH se baseia em doses convencionais de estrogênios, entretanto terapias com baixas doses, como estrogênios equinos conjugados 0,3 mg, 17-betaestradiol 0,5 mg e estradiol transdérmico 0,025 mg, também são efetivas em melhorar as ondas de calor e estão associadas à menor ocorrência de sangramento vaginal e mastalgia⁸ (nível de evidência: A). Mesmo esquemas terapêuticos que utilizam ultrabaixa dose de hormônios, como 17-betaestradiol transdérmico 0,014 mg, têm se mostrado efetivos em melhorar as ondas de calor em algumas mulheres⁹ (nível de evidência: A). Quanto à tibolona, uma revisão sistemática com metanálise evidenciou que a me-



dicação é mais efetiva que o placebo em reduzir os sintomas vasomotores, entretanto esse mesmo estudo concluiu que a tibolona é menos efetiva que a TH à base de estrogênios para redução dos fogachos¹⁰. Em razão da resposta variável à TH e dos riscos associados, recomenda-se individualizar a terapia, tratando as mulheres com dose, duração, esquema e via de administração mais adequadas a cada paciente¹. Assim, a eficácia da TH para aliviar os sintomas vasomotores está bem estabelecida, sendo considerada o tratamento mais efetivo para os sintomas vasomotores em mulheres na peri e pós-menopausa. sendo que os benefícios sobre- põem os riscos quando indicada para mulheres abaixo de 60 anos ou com menos de dez anos de menopausa¹¹.

Síndrome geniturinária da menopausa

A síndrome geniturinária da menopausa (SGM) se refere ao conjunto de sinais e sintomas vulvovaginais decorrentes do hipoestrogenismo, envolvendo mudanças nos lábios maiores/menores, clítoris, vestibulo/introito, vagina, uretra e bexiga. Esse termo tem sido sugerido como alternativa à denominação atrofia vaginal. Além de poder ser interpretado de maneira negativa por mulheres de meia-idade, o termo “atrofia vaginal” pode não incluir os sintomas relacionados ao trato urinário baixo¹². Os sintomas associados à SGM, como falta de lubrificação e dispareunia, afetam de 20% a 45% das mulheres na pós-menopausa^{13,14} (nível de evidência: A), podendo ser progressivos e se intensificar sem tratamento. Muitas pesquisas com mulheres na pós-menopausa, como a Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA)¹⁵ (nível de evidência: A) e a Real Women’s Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes (REVIVE)¹⁶ (nível de evidência: A), têm mostrado que a SGM afeta negativamente a saúde sexual e a qualidade de vida. Na pesquisa *on-line* VIVA,

realizada em seis países, cerca de 45% das mulheres na pós-menopausa relataram ter sintomas vaginais, mas apenas 4% identificaram esses sintomas como atrofia vulvovaginal relacionada à menopausa¹⁵ (nível de evidência: A). Nessa pesquisa, perguntou-se às mulheres se o desconforto vaginal afetou a vida delas. Entre as mulheres norte-americanas que responderam, 80% consideraram ter afetado negativamente suas vidas; 75% relataram consequências negativas sobre a vida sexual; 68% mencionaram ter se sentido menos atraentes sexualmente; 36% disseram ter se sentido mais velhas; 33% relataram efeitos negativos sobre o casamento ou relacionamento; 26% mencionaram efeito negativo sobre a autoestima; 25% responderam que a atrofia vulvovaginal reduzia a qualidade de vida¹⁷ (nível de evidência: A). A terapia estrogênica promove o crescimento celular vaginal, a maturação celular, a recolonização com lactobacilos, aumenta o fluxo sanguíneo vaginal, diminui o pH vaginal para os níveis da menacme, melhora a espessura, a elasticidade vaginal e a resposta sexual¹⁸ (nível de evidência: D). Mulheres que usam TH sistêmica para o tratamento de sintomas vasomotores podem apresentar melhora dos sintomas da SGM, entretanto de 10% a 15% podem manter queixas relacionadas aos efeitos do hipoestrogenismo no trato urogenital¹⁸. A terapia estrogênica local (vaginal) tem se mostrado mais efetiva para tratar os sintomas da SGM, com 80% a 90% das mulheres relatando melhora dos sintomas comparadas a 75% das mulheres usuárias de TH sistêmica por via oral^{19,20}, sendo, atualmente, a via de escolha para mulheres que apresentam apenas queixas de hipoestrogenismo local¹.

Um recente ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego e placebo-controlado comparou a eficácia de estradiol vaginal de baixa dose ou do hidratante vaginal com gel placebo no tratamento de sintomas de atrofia genital em mulheres na pós-menopausa. Não foi observada redução nos sintomas entre os grupos, entretanto as mulheres no grupo de estradiol apresentaram redução no pH vaginal e aumento



no índice de maturação vaginal²¹. Uma revisão da Cochrane Library incluiu ensaios clínicos randomizados comparando preparações à base de estrogênios administradas por via vaginal em mulheres na pós-menopausa por ao menos 12 semanas para o tratamento de sintomas da SGM. Os autores concluíram que o estrogênio administrado por via vaginal melhora os sintomas de atrofia genital em mulheres na pós-menopausa quando comparadas ao grupo placebo²² (nível de evidência: A). Em geral, é necessária apenas a terapia de curta duração (4 a 12 semanas) para aliviar os sintomas da SGM, entretanto os sintomas podem recidivar após a interrupção do tratamento. Com a terapia tópica, não é preciso associar progestagênios para proteger o endométrio, nem se recomenda monitoração endometrial, porque as baixas doses das preparações vaginais não apresentam absorção sistêmica significativa. Entretanto, existem poucas evidências sobre a segurança endometrial das preparações vaginais em longo prazo (mais de um ano)¹ (nível de evidência: A).

TH também apresenta efeito proliferativo no epitélio uretral e da bexiga, podendo ter efeito sobre os sintomas de urgência urinária, bexiga hiperativa e risco de infecção urinária recorrente em mulheres com SGM. Em uma revisão sistemática com metanálise foram incluídos 34 ensaios clínicos com aproximadamente 19.676 mulheres com diferentes tipos de incontinência urinária, das quais 9.599 receberam algum tipo de terapia estrogênica. Os autores observaram que o tratamento com estrogênio local pode melhorar a incontinência urinária. Por outro lado, a TH sistêmica pode piorar esses sintomas. Não existem evidências sobre a recorrência da incontinência após o término do tratamento e sobre os efeitos em longo prazo²³ (nível de evidência: A). Infecção urinária recorrente (IUR) é definida como pelo menos três episódios de infecção do trato urinário (ITU) nos últimos 12 meses ou pelo menos dois episódios nos últimos seis meses. Os principais fatores associados à IUR em mulheres na pós-menopausa são prolapso

vesical, cistocele, resíduo pós-miccional e incontinência urinária, associados à diminuição nos níveis de estrogênio²⁴.

Estudos têm proposto a utilização de estrogênios para prevenir IUR. Uma revisão da Cochrane Library em que foram incluídos nove estudos com 3.345 mulheres mostrou que estrogênio oral não diminuiu a ocorrência de IUR quando comparado a placebo. Em dois pequenos estudos incluídos na revisão, os estrogênios vaginais reduziram o número de infecções urinárias com RR de 0,25 (IC95%: 0,13 a 0,50) e 0,64 (IC95%: 0,47 a 0,86) quando comparados ao placebo. Assim, com base em apenas dois estudos comparando estrogênios vaginais ao placebo, aqueles reduziram os episódios de infecção urinária em mulheres na pós-menopausa com IUR, porém houve variação de acordo com o tipo de estrogênio utilizado e a duração do tratamento²⁵ (nível de evidência: A).

Prevenção de perda de massa óssea e fraturas por fragilidade

TH é eficaz na prevenção da perda óssea associada à menopausa e diminui a incidência de todas as fraturas relacionadas à osteoporose, incluindo fraturas vertebral e de quadril, mesmo em mulheres com alto risco de fratura. Uma metanálise que incluiu 57 ensaios clínicos randomizados e controlados com placebo sobre eficácia da TH na prevenção e tratamento da osteoporose mostrou que esta foi eficaz em manter ou melhorar a densidade mineral óssea (DMO)²⁶ (nível de evidência: A). As evidências de proteção contra a perda de DMO existem tanto para doses convencionais quanto para baixas doses administradas por vias oral (EEC e 17-betaestradiol) e transdérmica (17-betaestradiol)^{2,26}. Em relação ao risco de fratura, uma metanálise que incluiu 22 ensaios clínicos avaliando exclusivamente o efeito da TH sobre o risco de fratura mostrou redução significativa das fraturas não vertebrais (RR: 0,73; IC95%: 0,56 a 0,94)²⁷



(nível de evidência: A) e vertebrais (RR: 0,67; IC95%: 0,45 a 0,98)²⁸ (nível de evidência: A). A maior parte das evidências do efeito de proteção da TH contra fratura se relaciona a doses convencionais de TH por via oral, não havendo dados suficientes sobre a eficácia contra fraturas para doses baixas ou ultra-baixas do hormônio^{1,2}. A tibolona também mostrou eficácia em prevenir fraturas vertebrais e não vertebrais mesmo nas doses de 1,25 mg/dia²⁹ (nível de evidência: A). Com base nas evidências sobre eficácia e segurança, a TH pode ser considerada uma das terapias de primeira linha para prevenir osteoporose em mulheres na pós-menopausa com idade inferior a 60 anos ou até dez anos de menopausa, especialmente naquelas com sintomas menopausais¹⁻³ (nível de evidência: D). Iniciar a TH com o único propósito de prevenir fraturas após os 60 anos de idade ou após dez anos da menopausa não é recomendado, além disso devem ser levados em conta os riscos da TH a longo prazo quando o tratamento é mantido após os 60 anos de idade^{1-3,11} (nível de evidência: D). Após a interrupção da TH, o efeito protetor sobre a densidade óssea declina rapidamente, embora algum grau de proteção contra fraturas possa permanecer³⁰. Não existem evidências de aumento rebote no risco de fraturas após o término do tratamento³¹ (nível de evidência: A).

Insuficiência ovariana prematura

Mulheres que apresentam a menopausa em idade precoce, ou seja, antes dos 40 anos, seja naturalmente, ou devido a algum procedimento cirúrgico, estão sujeitas a maior ocorrência de eventos adversos. Dentre eles, destacam-se aumento na incidência e na persistência de sintomas vasomotores, maior perda de massa óssea, atrofia vulvovaginal, distúrbios do humor, maior risco de doença cardiovascular, demência, acidente vascular cerebral, doença de Parkinson, desordens oculares e mortalidade geral³²⁻³⁶ (nível de evidência: A). Os resultados dos estudos WHI (que foram conduzidos com mulheres mais velhas) não devem ser generalizados para mulheres com menopausa precoce. Para tais mulheres, dados observacionais sugerem que a TH usada até a idade em que a menopausa ocorreria normalmente apresenta mais benefícios do que riscos¹⁻³ (nível de evidência: B). A dose de estrogênio geralmente necessária para alívio dos sintomas e manutenção da massa óssea em mulheres com menopausa precoce é maior do que a necessária para o tratamento de mulheres com menopausa em idade normal^{1,2,37} (nível de evidência: B).

Conclusões da plenária

- O tratamento dos sintomas vasomotores permanece como a indicação primária da TH. Essa terapia é o tratamento mais efetivo para os sintomas vasomotores na peri e pós-menopausa, sendo especialmente indicada a mulheres sintomáticas abaixo dos 60 anos ou com menos de dez anos de menopausa (nível de evidência: A).
- Terapia estrogênica é efetiva para tratar os sintomas da síndrome geniturinária da menopausa, sendo a via vaginal mais eficaz (nível de evidência: A).
- TH é efetiva para prevenir a perda de massa óssea e as fraturas por fragilidade (nível de evidência: A).
- Mulheres com insuficiência ovariana prematura apresentam maior morbidade e mortalidade em decorrência do hipoestrogenismo prolongado. Na ausência de contraindicações, elas devem usar TH até, no mínimo, a média etária em que entrariam na menopausa normalmente (nível de evidência: A).
- A dose, a via, a duração e o regime de administração da TH para o tratamento dos sintomas devem ser individualizados (nível de evidência: A).



Referências bibliográficas

1. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728-53.
2. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19(2):109-50.
3. de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas*. 2016;91:153-5.
4. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):3975-4011.
5. Welton AJ, Vickers MR, Kim J, et al. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;337:a1190.
6. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, et al. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, issue 1, art. no. CD002978. DOI: 10.1002/14651858.CD002978.pub1.
7. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA*. 2004;291:1610-20.
8. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, et al. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril*. 2001;75:1065-79.
9. Bachmann GA, Schaefer M, Uddin A, et al. Lowest effective transdermal 17 β -estradiol dose for relief of hot flushes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007; 110:771-9.
10. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 10:CD008536.
11. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015. Mar 10;(3):CD002229.
12. Portman DJ, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 2014;21(10):1063-8.
13. Lindau ST, Schumm LP, Laumann EO, et al. A study of sexuality and health among older adults in the United States. *N Engl J Med*. 2007;357:762-74.
14. Santoro N, Komi J. Prevalence and impact of vaginal symptoms among postmenopausal women. *J Sex Med*. 2009;6:2133-42.
15. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal health: insights, views & attitudes (VIVA) _ Results from an international survey. *Climacteric*. 2012;15:36-44.
16. Kingsberg SA, Wysocki S, Magnus L, et al. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (REal Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey. *J Sex Med*. 2013; 10(7):1790-9.
17. Simon JA, Kokot-Kierepa M, Goldstein J, et al. Vaginal health in the United States: results from the vaginal health: insights, views & attitudes survey. *Menopause*. 2013;20(10):1043-8.
18. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;20(9):888-902; quiz 903-4.
19. Long CY, Liu CM, Hsu SC, et al. A randomized comparative study of the effects of oral and topical estrogen therapy on the vaginal vascularization and sexual function in hysterectomized postmenopausal women. *Menopause*. 2006; 13:737-43.
20. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, et al. Metaanalysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol*. 1998;92(4 pt 2):722-7.
21. Mitchell CM, Reed SD, Diem S, et al. Efficacy of vaginal estradiol or vaginal moisturizer vs. placebo for treating postmenopausal vulvovaginal symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2018. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.0116. [Epub ahead of print].
22. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug 31;(8):CD001500.
23. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, et al. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10:CD001405.
24. Caretto M, Giannini A, Russo E, et al. Preventing urinary tract infections after menopause without antibiotics. *Maturitas*. 2017;99:43-6.
25. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, et al. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD005131.
26. Wells G, Tugwell P, Shea B, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev*. 2002;23(4):529-39.
27. Torgerson DJ, Bell-Syer SEM. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2001; 285:2891-7.
28. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of vertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *BMC Musculoskelet Disord*. 2001;2:7.
29. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008;359(7):697-708.
30. Yates J, Barrett-Connor E, Barlas S, et al. Rapid loss of hip fracture protection after estrogen cessation: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *Obstet Gynecol*. 2004;103:440-6.
31. Watts NB, Cauley JA, Jackson RD, et al.; Women's Health Initiative Investigators. No increase in fractures after stopping hormone therapy: results from the women's health initiative. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:302-8.
32. Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, et al. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric*. 2015;18:483-91.
33. Kovanci E, Schutt AK. Premature ovarian failure: clinical presentation and treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015;42:153-61.
34. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause*. 2006;13:265-79.
35. Mondul AM, Rodriguez C, Jacobs EJ, et al. Age at natural menopause and cause-specific mortality. *Am J Epidemiol*. 2005;162:1089-97.
36. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, 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.
37. Popat VB, Calis KA, Kalantaridou SN, et al. Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3418-26.



Quais os benefícios reconhecidos da terapêutica hormonal além das indicações?

Relatora:

Maria Celeste Osório Wender

Correladoras:

Julia Marques da Rocha de Azevedo • Mona Lúcia Dall'Agno

O objetivo primordial da terapêutica hormonal (TH) é o tratamento dos sintomas vasomotores associados ao climatério. Entretanto, existem evidências que mostram benefícios da TH no controle da perda óssea e da osteoporose, nos sintomas geniturinários, nos distúrbios do humor e do sono, na resistência insulínica e na prevenção do diabetes, na demência, na melhora da qualidade de vida e inclusive na prevenção de doenças cardiovasculares quando iniciada adequadamente. É importante lembrar que esses benefícios são secundários, não sendo consideradas indicações primárias para o uso da TH.

Osteoporose

Há evidências de que a TH reduz a incidência de fraturas osteoporóticas pós-menopáusicas, incluindo fraturas vertebrais e não vertebrais em mulheres com osteoporose ou não^{1,2}. Há redução de risco com uso de TH combinada comparada a placebo nas fraturas de quadril (HR: 0,67; IC: 0,47-0,96), de coluna (HR: 0,65; IC: 0,46-0,92)

e de punho (HR: 0,71; IC: 0,59-0,85)¹. Esse risco também foi reduzido com o uso de estrogênio isolado (HR: 0,61; IC: 0,41-0,91 para fratura de quadril e HR: 0,62; IC: 0,42-0,93 para fraturas de coluna)³. Estima-se redução de 4,9 e 5,9 fraturas/1.000 mulheres em cinco anos com o uso de TH combinada ou estrogênios isolados, respectivamente⁴ (nível de evidência: A).

A associação entre menopausa e osteoporose é conhecida e o estrogênio reconhecido como tratamento para a prevenção de perda de massa óssea desde a década de 1960. Há aumento de atividade reabsortiva osteoclástica em decorrência da deficiência estrogênica que ocorre com a menopausa, ocorrendo assim, maior *turnover* ósseo, com maior rarefação trabecular e porosidade cortical⁵ (nível de evidência: A).

Sabe-se que TH diminui a incidência de todos os tipos de fraturas, incluindo vertebrais e de quadril, inclusive em mulheres que não apresentam alto risco para as mesmas. Hoje, TH é o único tratamento com eficácia comprovada para redução de fraturas em mulheres com osteopenia⁶ (nível de evidência: A).



No estudo Women's Health Initiative (WHI), observou-se redução de fraturas osteoporóticas em mulheres na pós-menopausa com o uso de TH em comparação com o placebo. Dessa forma, a TH combinada ou com estrogênio isolado pode ser considerada terapia de primeira linha para prevenir perda óssea e fraturas na pós-menopausa precoce^{7,8} (nível de evidência: A). Em razão dos riscos associados à TH em mulheres mais idosas e fora da conhecida janela de oportunidade, o uso de TH como tratamento para osteoporose geralmente é limitado a mulheres em pós-menopausa inicial e àquelas com sintomas vasomotores associados⁹ (nível de evidência: A).

Em mulheres que não toleram o uso de bisfosfonatos, TH é uma alternativa eficaz e custo-efetiva¹⁰ (nível de evidência: A).

Sintomas geniturinários

A síndrome geniturinária da menopausa (SGM) ocorre em consequência ao hipoestrogenismo característico do período pós-menopáusicos e caracteriza-se por alterações histológicas e funcionais dos órgãos geniturinários, levando à atrofia, ressecamento e ardência genital, diminuição da lubrificação vaginal e dispareunia, além de sintomas urinários, como incontinência de urgência, disúria e infecções urinárias de repetição¹¹.

O tratamento mais efetivo para as alterações atróficas da SGM é o uso de terapia estrogênica vaginal em baixas doses. A via vaginal é a preferida quando os sintomas são apenas geniturinários. A indicação para uso de TH sistêmica é a coexistência de outros sintomas climatéricos, como os vasomotores. Nesses casos, a grande maioria das mulheres apresentará também melhora dos sintomas geniturinários e apenas uma minoria necessitará de complementação de TH por via vaginal¹²⁻¹⁶ (nível de evidência: A).

O uso de estrogênio tópico vaginal parece melhorar os sintomas de incontinência, secundária

à melhora da vascularização periuretral e vesical, redução da frequência e amplitude das contrações detrusoras, promoção da síntese do colágeno e melhora do epitélio vaginal^{6,13,17,18}. Apesar de os benefícios do uso de estrogênio tópico para os sintomas urinários serem conhecidos, seus efeitos nos defeitos do assoalho pélvico não estão claros e seu uso como terapêutica principal para essas disfunções não está indicado^{6,13,17,18} (nível de evidência: B).

Essa via de utilização também parece melhorar casos de incontinência urinária de urgência e casos de infecções urinárias de repetição^{16,19} (nível de evidência: A). Foi realizado um estudo com 59 mulheres para comparar a eficácia do anel vaginal com estradiol de ultrabaixa dose com o de oxibutinina por via oral no tratamento da bexiga hiperativa em mulheres pós-menopáusicas. Mulheres que receberam oxibutinina tiveram diminuição média de 3 perdas miccionais/dia ($p = 0,003$) e aquelas que receberam o anel vaginal tiveram diminuição média de 4,5 perdas miccionais/dia ($p < 0,001$). Logo, ambas as terapêuticas parecem ser igualmente eficazes na diminuição do número de perdas miccionais/dia em mulheres pós-menopáusicas com bexiga hiperativa (diferença entre grupos, $p = 0,71$)²⁰, podendo ser utilizadas como adjuvantes ou como terapêuticas alternativas (nível de evidência: A).

Vida sexual

Resultado da SGM, a atrofia e a diminuição da lubrificação vaginal podem levar à dispareunia e à disfunção sexual. Baixas doses de TH vaginal estão envolvidas na melhora da satisfação sexual por restabelecer a lubrificação e aumentar o fluxo sanguíneo no tecido vaginal¹²⁻¹⁴, porém não há evidências suficientes que suportem efeito significativo da TH na melhora do interesse sexual, da excitação e da resposta orgásmica²¹ (nível de evidência: A). Em mulheres pós-menopáusicas e com diagnóstico de SGM, o uso de estrogênio



vaginal parece melhorar a função sexual global¹³ (nível de evidência: A). Os benefícios são observados enquanto o uso da terapêutica for mantido^{6,13}.

A TH por via oral também apresenta efeitos no trofismo genital, na lubrificação e na sensibilidade. É indicada a pacientes com sintomas climatéricos sistêmicos concomitantes⁶ (nível de evidência: A).

Distúrbios do humor

Sabe-se que o risco de desenvolvimento de depressão em mulheres na transição menopausal é de 1,5 a 3 vezes maior do que em mulheres na pré-menopausa ou pós-menopausa tardia, demonstrando o papel hormonal – principalmente o da flutuação do estrogênio sérico – na saúde mental e no bem-estar psicológico²². Apesar disso, o impacto da TH sobre o humor no climatério ainda é controverso.

Duas revisões sistemáticas envolveram estudos que demonstraram tanto resultados positivos quanto negativos no que diz respeito à TH e à depressão, não obtendo conclusões estatisticamente significativas²³⁻²⁵. Mesmo assim, parece que a TH pode ajudar a aliviar os sintomas depressivos associados à transição da menopausa^{23,24}, mas não nas mulheres na pós-menopausa tardia²⁶ (nível de evidência: B).

Em um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo, 72 mulheres na pós ou na perimenopausa com depressão foram randomizados para uso de 17-betaestradiol (n = 27), zolpidem (n = 31) ou placebo (n = 14). Não houve diferenças significativas entre os grupos quanto à melhora da depressão, mas aumento de estradiol (p = 0,009) e melhora na qualidade do sono (p < 0,001) se associaram à melhora do humor²⁶ (nível de evidência: A).

Não há consenso quanto a uma possível ação neutralizante do componente progestagênico sobre os efeitos benéficos dos estrogênios²³ (nível de evidência: B).

No caso de condições depressivas mais graves, especialmente em mulheres na pós-menopausa, deve-se considerar a associação de antidepressivos ao tratamento hormonal²³ (nível de evidência: B).

Mulheres pós-menopáusicas com história de depressão e que obtiveram melhora com TH podem apresentar recidiva dos sintomas após a suspensão do estrogênio²² (nível de evidência: A).

Dessa forma, há evidências inconsistentes para indicar o uso de TH no tratamento dos sintomas depressivos no climatério¹⁶ (nível de evidência: A).

Distúrbios do sono

Queixas referentes à qualidade do sono são reportadas por 39% a 47% das mulheres perimenopáusicas e 35% a 60% das mulheres pós-menopáusicas, principalmente por aquelas que apresentam sintomas vasomotores²⁷. Sabe-se que a má qualidade de sono aumenta o risco cardiovascular e o desenvolvimento de *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2), diminui o rendimento diurno e piora significativamente a qualidade de vida²⁸. Apesar da alta prevalência no climatério, os distúrbios do sono são multifatoriais, sofrendo influências não apenas hormonais²⁹.

O emprego de baixas doses de estrogênio, isolado ou em combinação com um progestagênio, em mulheres na transição menopausal e na pós-menopausa inicial e com queixas relacionadas ao sono, mostrou resultados positivos¹³. Apesar disso, os dados são controversos em razão da heterogeneidade dos estudos, principalmente no que diz respeito a escalas e formas de avaliação do sono. Poucos o avaliam de forma objetiva.

Um ensaio clínico piloto comparou o uso de TH com placebo em mulheres na transição menopausal e com insônia, tendo evidenciado melhora na qualidade do sono avaliado por polissonografia e Índice da Qualidade do Sono de Pittsburgh após 28 dias de tratamento³⁰ (nível de evidência: B).



Uma metanálise incluindo 15.468 mulheres concluiu que há melhora da qualidade do sono com o uso de TH naquelas mulheres que concomitantemente apresentam fogachos^{13,28}. Não houve diferenças estatísticas quando mulheres sem essa queixa foram analisadas²⁸ (nível de evidência: A). Segundo a North American Menopause Society (NAMS), o mecanismo parece estar relacionado à melhora dos fogachos e episódios de suores noturnos, diminuindo os despertares com incremento na qualidade do sono dessas pacientes¹³.

Para as mulheres na pós-menopausa tardia, entende-se que os distúrbios do sono são resultantes de outros fatores que não a oscilação hormonal e, nesses casos, a TH não parece ser efetiva²⁹ (nível de evidência: B).

Mudanças corporais e metabólicas

As mudanças hormonais no período da menopausa são responsáveis pelo aumento de gordura corporal total e aumento de gordura abdominal, mesmo em mulheres magras, fatores importantes para o desenvolvimento da síndrome metabólica.

Sabe-se que as mulheres em uso de TH – com estrogênio isolado ou combinada – apresentam efeitos favoráveis em termos de composição corporal devido à diminuição do acúmulo da gordura na região abdominal e diminuição na gordura corporal no geral^{6,31} (nível de Evidência A).

Ao compararmos mulheres em uso de TH com aquelas sem a terapia, não foram identificadas alterações no peso entre os grupos. Durante o seguimento, houve menor ganho de peso naquelas em vigência de TH^{6,31}. A gordura visceral não foi afetada pelo uso de TH por qualquer via^{6,31} (nível de evidência: A).

Além de mudanças na composição corporal, o uso de TH está associado à diminuição dos níveis plasmáticos de colesterol total (CT) e de lipoproteína

de baixa densidade (LDL), através do aumento no número de receptores e consequente maior velocidade de metabolização. Da mesma forma, os níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) são elevados com o uso de TH. Tais mudanças são mais expressivas quando relacionadas ao uso oral da terapia³² (nível de evidência: A). Apesar da menor resposta, a via transdérmica está associada à manutenção – ou diminuição leve – dos níveis de triglicerídeos (TG) e de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), o contrário do esperado no uso oral. É importante salientar que esses efeitos são dependentes do tipo de progestagênio associado³².

Diabetes mellitus do tipo 2

Grandes estudos controlados e randomizados sugerem que o uso de TH reduz a incidência de DM2 em mulheres híginas pós-menopáusicas^{6,31} e melhora o controle glicêmico com redução da hemoglobina glicada (HbA1C) em mulheres pós-menopáusicas com diagnóstico de DM2³³ (nível de evidência: A).

Especula-se que o uso de TH – combinada ou apenas com estrogênio isolado – melhora a secreção de insulina pelas células betapancreáticas, a efetividade de glicose e a sensibilidade à insulina³⁴. Os mecanismos envolvidos ainda são pouco claros. Sugerem-se teorias insulino-dependentes, além de outros processos que não envolvem a insulina, através da ação direta da glicose³⁴. Novos estudos ainda são necessários.

No estudo WHI, mulheres que estavam recebendo TH combinada (EEC + AMP) tiveram redução significativa da incidência de DM2 de 19% (HR: 0,81; IC95%: 0,7 a 0,94; p = 0,005), representando menos 16/10.000 mulheres a cada ano em uso de TH. Para aquelas em uso de estrogênio isolado, houve redução de 14% nos novos diagnósticos (HR: 0,86; IC95%: 0,76-0,98), correspondendo a menos 21/10.000 mulheres para cada ano de uso da te-



rapia. Quando comparadas mulheres em uso de TH com o grupo placebo, a incidência cumulativa de DM2 foi de 3,5% e 4,2%, respectivamente (HR: 0,79, IC95%: 0,7-0,9)³⁵ (nível de evidência: A).

Análise *post hoc* do estudo *Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study* (HERS) mostrou incidência cumulativa de DM2 de 6,2% no grupo de TH comparada a 9,5% no grupo placebo (RR: 0,65; IC95%: 0,48-0,89), sendo que o número necessário de mulheres tratadas para prevenção de um caso foi 30 (IC95%: 18-103). Essa mudança não foi mediada pelas alterações no peso e circunferência abdominal³⁶ (nível de evidência: A).

Em razão da passagem hepática, as composições de TH oral parecem resultar em maior efeito benéfico sob a resistência à insulina, quando comparada à via parenteral, devido à maior supressão da produção hepática de glicose quando administrada em doses baixas (até 0,625 mg de EEC). Apesar disso, as duas vias apresentam resultados benéficos, sendo o resultado mantido enquanto durar o tratamento³⁴ (nível de evidência: B).

A despeito dos resultados positivos, estes dados não são suficientes para recomendar o uso da TH apenas para prevenção do DM2 e o seu uso tampouco é aprovado pela Food and Drug Administration (FDA)^{613,31} (nível de evidência: A).

Eventos cardiovasculares

Novos estudos observacionais e reanálise de estudos antigos, incluindo o WHI, sugerem que em mulheres saudáveis e em casos de pós-menopausa recente os benefícios da TH – combinada ou com estrogênio isolado – superam os riscos, com menos incidência de eventos cardiovasculares³⁷⁻³⁹ (nível de evidência: A).

Em 2016, um importante ensaio clínico randomizado e duplo-cego comparou as espessuras das camadas íntima-média da artéria carótida (CIMT)

em 643 mulheres pós-menopáusicas saudáveis estratificadas conforme o tempo de pós-menopausa e que receberam TH (17-betaestradiol 1 mg + gel vaginal de progesterona 45 mg) comparada com placebo. Foi evidenciado menor progressão de aterosclerose (medida pela CIMT) nas mulheres que receberam TH e que iniciaram o tratamento em até seis anos após a menopausa quando comparadas com o grupo placebo. Esse benefício não foi observado nas que iniciaram TH após dez anos de menopausa⁴⁰ (nível de evidência: A).

Uma revisão da Cochrane de 2015 evidenciou que a TH iniciada em menos de dez anos de pós-menopausa diminuiu o risco de doença coronariana em comparação com placebo (RR: 0,52; IC95%: 0,29-0,96). Também foi encontrada redução de mortalidade por todas as causas (RR: 0,7; IC95%: 0,52-0,96), porém aumento de risco de tromboembolismo venoso (RR: 1,74; IC95%: 1,11-2,73)³⁹ (nível de evidência: A).

No estudo original do WHI, a taxa total de DCC foi 39 *versus* 33/10.000 pessoas-ano quando comparada TH-E+P a placebo (HR: 1,24; IC95%: 1,00-1,54), porém sem efeito significativo no braço de TH isolada (TH-E) (HR: 0,91; IC95%: 0,75-1,12), com tendência a efeito protetor quando utilizado por mulheres mais jovens (50 a 59 anos) e com menos de dez anos de menopausa⁸, também evidenciado em outro grande estudo, o HERS^{41,42} (nível de evidência: A).

Assim, entende-se que para proteção cardiovascular exista uma chamada “janela de oportunidade” ou “hipótese de tempo”, e que a TH deve ser iniciada nos primeiros anos de pós-menopausa³⁷ (nível de evidência: A).

Cognição, demência e doença de Alzheimer

Estudos observacionais sugerem que o momento de início da TH é determinante no risco de doença



de Alzheimer, de forma que o início mais precoce está relacionado com redução de risco, enquanto que o tardio se associa com aumento^{43,44} (nível de evidência: B).

Grandes ensaios clínicos indicam que TH não melhora a memória nem as habilidades cognitivas e a combinação de estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona pode ser danosa à memória, quando iniciada em mulheres com mais de 65 anos de idade⁴⁵⁻⁴⁷ (nível de evidência: A).

Embora pareça haver redução do risco de doença de Alzheimer se TH for iniciada na perimenopausa ou na pós-menopausa inicial ou em mulheres jovens, não há evidências que sustentem seu uso para prevenir ou tratar distúrbios cognitivos, demência ou Alzheimer¹³ (nível de evidência: B).

Qualidade de vida

Os ensaios clínicos evidenciam que a TH tem um impacto positivo na qualidade de vida no grupo de mulheres com sintomas climatéricos severos. Não há benefícios entre as mulheres assintomáticas ou com sintomas leves⁴⁸ (nível de evidência: B).

Pele, cartilagens e articulações

A terapia estrogênica parece estabilizar os danos da menopausa à pele, melhorando a espessura da derme e da epiderme, aumentando o conteúdo de colágeno e elastina na derme e melhorando a viscoelasticidade, a hidratação e a textura de superfície. A resposta pode ser parcial ou total^{49,50}

(nível de evidência: B). Porém, o uso de TH não está recomendado para tratamento das alterações da pele em mulheres pós-menopáusicas^{6,13}.

Receptores de estrogênio foram isolados em condrócitos, células subcondrais, sinoviais, fibroblastos e mioblastos, corroborando que o uso de TH leva a menor degradação do tecido cartilaginoso através da diminuição da atrofia epitelial e alterações inflamatórias ocasionadas pelo hipoestrogenismo⁵¹. Em análise do WHI, houve melhora modesta, porém sustentada, da frequência dos sintomas de artralgia⁵¹. Apesar de haver indícios de melhora de sintomas como a artralgia com o uso de TH, os dados são limitados e controversos⁶ (nível de evidência: B).

Outros benefícios

A TH parece reduzir a mortalidade geral se iniciada logo após o início da menopausa, com dez mortes a menos a cada 10.000 mulheres entre 50 e 59 anos comparada ao aumento de 16 mortes/10.000 mulheres entre 70 e 79 anos^{8,52} (nível de evidência: A). Não houve relação entre anos de menopausa e alterações no risco de mortalidade, quando analisados isoladamente^{8,52}.

O uso de TH combinada parece reduzir o risco de câncer colorretal^{8,53,54} (nível de evidência: B). No WHI, o uso de TH reduziu o risco comparado a placebo (43 casos *versus* 72, respectivamente; HR: 0,56; IC95%: 0,38-0,81), com benefícios se mantendo até quatro anos após a interrupção da TH, mas não no uso de estrogênio isolado³ (nível de evidência: A).

Conclusões da plenária

São benefícios da TH além das indicações:

- Prevenção de fraturas osteoporóticas (nível de evidência: A).
- Prevenção e tratamento da SGM (nível de evidência: A).
- Melhora da função sexual relacionada ao hipoestrogenismo (nível de evidência: B).
- Melhora dos sintomas depressivos durante a transição menopausal, mas não na pós-menopausa tardia (nível de evidência: B).



- Efeito positivo no sono na transição menopausal (nível de evidência: A).
- Diminuição do acúmulo da gordura corporal total e na região abdominal (nível de evidência: A).
- Redução do risco de DM2 em mulheres pós-menopáusicas híidas e melhora do controle glicêmico com redução da hemoglobina glicada (HbA1C) em mulheres pós-menopáusicas com diagnóstico de DM2 (nível de evidência: A).
- Redução do risco cardiovascular (nível de evidência: A) e de doença Alzheimer (nível de evidência: B) e mortalidade geral (nível de evidência: A) quando iniciada na transição menopausal ou dentro da janela de oportunidade.
- Estabilização dos danos do hipoestrogenismo na pele (nível de evidência: A).
- Melhora da artralgia relacionada à menopausa (nível de evidência: B).
- Diminuição de câncer colorretal (TH combinada) (nível de evidência: A).
- Melhora da qualidade de vida das mulheres sintomáticas (nível de evidência: B).

Referências bibliográficas

1. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;290(13):1729-38.
2. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med*. 2006;354(7):669-83.
3. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(14):1701-12.
4. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7 suppl. 1):s1-s66.
5. Zebaze RM, Ghasem-Zadeh A, Bohte A, et al. Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. *Lancet*. 2010;375(9727):1729-36.
6. Baber RJ, Panay N, Fenton A, et al. 2016 IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109-50.
7. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, et al. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD004143.
8. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, 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.
9. Menopause: Full guideline. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Londres: National Institute for Health and Care Excellence, 2015.
10. Compston J, Cooper A, Cooper C, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2017;12(1):43.
11. Portman DJ, Gass ML, Panel VATCC. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 2014;21(10):1063-8.
12. Nappi RE, Biglia N, Cagnacci A, et al. Diagnosis and management of symptoms associated with vulvovaginal atrophy: expert opinion on behalf of the Italian VVA study group. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(8):602-6.
13. Panel TNHTPSA. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728-53.
14. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;20(9):888-902; quiz 3-4.
15. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(8):CD001500.
16. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728-53.
17. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA*. 2005;293(8):935-48.
18. Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, et al. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol*. 2001;97(1):116-20.
19. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, et al. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):CD005131.
20. Nelken RS, Ozel BZ, Leegant AR, et al. Randomized trial of estradiol vaginal ring versus oral oxybutynin for the treatment of overactive bladder. *Menopause*. 2011;18(9):962-6.



21. Wierman ME, Nappi RE, Avis N, et al. Endocrine aspects of women's sexual function. *J Sex Med.* 2010;7(1 Pt 2):561-85.
22. Schmidt PJ, Ben Dor R, Martinez PE, et al. Effects of estradiol withdrawal on mood in women with past perimenopausal depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(7):714-26.
23. Toffol E, Heikinheimo O, Partonen T. Hormone therapy and mood in perimenopausal and postmenopausal women: a narrative review. *Menopause.* 2015;22(5):564-78.
24. Rubinow DR, Johnson SL, Schmidt PJ, et al. Efficacy of estradiol in perimenopausal depression: so much promise and so few answers. *Depress Anxiety.* 2015;32(8):539-49.
25. Morrison MF, Kallan MJ, Ten Have T, et al. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Biol Psychiatry.* 2004;55(4):406-12.
26. Joffe H, Petrillo LF, Koukopoulos A, et al. Increased estradiol and improved sleep, but not hot flashes, predict enhanced mood during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):E1044-54.
27. Kravitz HM, Joffe H. Sleep during the perimenopause: a SWAN story. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011;38(3):567-86.
28. Cintron D, Lipford M, Larrea-Mantilla L, et al. Efficacy of menopausal hormone therapy on sleep quality: systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2017;55(3):702-11.
29. Jehan S, Jean-Louis G, Zizi F, et al. Sleep, melatonin, and the menopausal transition: what are the links? *Sleep Sci.* 2017;10(1):11-8.
30. Silva BH, Martinez D, Wender MC. A randomized, controlled pilot trial of hormone therapy for menopausal insomnia. *Arch Womens Ment Health.* 2011;14(6):505-8.
31. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, et al. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric.* 2012;15(5):419-29.
32. Lobo RA. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas.* 2008;60(1):10-8.
33. Ferrara A, Karter AJ, Ackerson LM, et al. Hormone replacement therapy is associated with better glycemic control in women with type 2 diabetes: The Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. *Diabetes Care.* 2001;24(7):1144-50.
34. Mauvais-Jarvis F, Manson JE, Stevenson JC, et al. Menopausal hormone therapy and type 2 diabetes prevention: evidence, mechanisms, and clinical implications. *Endocr Rev.* 2017;38(3):173-88.
35. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia.* 2004;47(7):1175-87.
36. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003;138(1):1-9.
37. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2013;310(13):1353-68.
38. Carrasquilla GD, Berglund A, Gigante B, et al. Does menopausal hormone therapy reduce myocardial infarction risk if initiated early after menopause? A population-based case-control study. *Menopause.* 2015;22(6):598-606.
39. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(3):CD002229.
40. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med.* 2016;374(13):1221-31.
41. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA.* 2002;288(1):58-66.
42. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA.* 1998;280(7):605-13.
43. Imtiaz B, Tuppurainen M, Rikkonen T, et al. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer disease: a prospective cohort study. *Neurology.* 2017;88(11):1062-8.
44. Henderson VW, Benke KS, Green RC, et al. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction with age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(1):103-5.
45. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA.* 2004;291(24):2947-58.
46. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;289(20):2651-62.
47. Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, et al. Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(5):1802-10.
48. Utian WH, Woods NF. Impact of hormone therapy on quality of life after menopause. *Menopause.* 2013;20(10):1098-105.
49. Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Gaspard U, et al. Skin climacteric aging and hormone replacement therapy. *J Cosmet Dermatol.* 2006;5(1):3-8.
50. Masuda Y, Hirao T, Mizunuma H. Improvement of skin surface texture by topical estradiol treatment in climacteric women. *J Dermatolog Treat.* 2013;24(4):312-7.
51. Chlebowski RT, Cirillo DJ, Eaton CB, et al. Estrogen alone and joint symptoms in the Women's Health Initiative randomized trial. *Menopause.* 2013;20(6):600-8.
52. Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, et al. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am J Med.* 2009;122(11):1016-22.e1.
53. Rennert G, Rennert HS, Pinchev M, et al. Use of hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4542-7.
54. Green J, Czanner G, Reeves G, et al. Menopausal hormone therapy and risk of gastrointestinal cancer: nested case-control study within a prospective cohort, and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2012;130(10):2387-96.

Quais exames complementares são necessários antes da prescrição da terapêutica hormonal e durante o seu uso?

Relator:

Luiz Francisco Cintra Baccaro

A terapêutica hormonal (TH) da menopausa pode ser indicada a mulheres que apresentam sintomas vasomotores, síndrome geniturinária da menopausa, perda de massa óssea e menopausa precoce¹⁻⁴. Antes do início do uso da TH, é essencial uma avaliação clínica rigorosa para identificar possíveis contraindicações e definir a melhor via de administração hormonal. Além disso, durante o período de utilização da medicação, é fundamental verificar se os efeitos benéficos têm sido obtidos de maneira segura. Neste capítulo, serão revisados os exames complementares necessários tanto antes do início quanto durante o período de uso da TH. A propedêutica da mulher climatérica não diretamente relacionada à TH não está no escopo desta revisão.

Quais exames complementares são necessários antes da prescrição da terapêutica hormonal?

Após a definição da TH como forma de tratamento, é frequente a dúvida sobre quais exames

complementares são necessários antes de se iniciar efetivamente o uso da medicação. A solicitação de exames de maneira indiscriminada não apenas onera o sistema de saúde, como também pode trazer prejuízos reais às pacientes. Ao solicitar exames complementares, é fundamental definir seu objetivo específico e quais serão as condutas tomadas diante de resultados possivelmente alterados. Especificamente antes do início da TH, os exames complementares devem ser solicitados para excluir contraindicações absolutas e auxiliar na decisão sobre a melhor via de administração hormonal.

Segundo o Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa⁵, são contraindicações absolutas para o uso de TH a presença de sangramento vaginal de causa desconhecida, antecedentes pessoais de neoplasia hormônio-dependente, doença hepática descompensada, porfíria, antecedentes pessoais de doenças coronariana e cerebrovascular e de tromboembolismo; lúpus eritematoso sistêmico com elevado risco tromboembólico e meningioma (apenas para TH combinada de estrogênio e progestagênio). Tais condições podem ser descartadas mediante realização de história clínica pormenorizada e exame físico com-



pleto. Para mulheres que não apresentam história e exame físico sugestivos, não são necessários exames complementares para confirmação diagnóstica antes de se iniciar a TH. Para aquelas com história e/ou exame físico sugestivos, os exames complementares devem ser direcionados especificamente para a condição identificada.

O conhecido efeito proliferativo do estrogênio sobre as células mamárias faz os antecedentes pessoais de câncer de mama serem uma das contraindicações absolutas ao uso de TH⁵. Entretanto, além do histórico pessoal sabidamente conhecido, lesões precursoras do câncer de mama também são contraindicações absolutas⁵. O exame clínico das mamas, quando realizado em mulheres sem sinais ou sintomas, é pouco sensível para diagnosticar pequenas lesões, podendo levar a falsos-negativos⁶. A mamografia é o único exame de imagem que demonstrou redução da mortalidade por câncer de mama⁷, portanto é o exame de escolha para o rastreamento da doença e de suas lesões precursoras.

Segundo as Recomendações do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, da Sociedade Brasileira de Mastologia e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, mulheres com risco habitual devem ser submetidas a rastreamento anual com mamografia dos 40 aos 74 anos, preferencialmente com técnica digital⁸. É fundamental que antes de se iniciar a TH a mulher esteja com sua mamografia de rastreamento em dia, ou seja, realizada há, no máximo, um ano.

Os efeitos da administração de estrogênio exógeno sobre o aparelho cardiovascular dependem da fase da vida da mulher e da via de administração da medicação⁹. Em mulheres jovens, com pouco tempo desde a menopausa, os receptores estrogênicos medeiam uma série de efeitos benéficos que levam à vasodilatação, menor reação inflamatória e, possivelmente, a uma menor

progressão da aterosclerose^{9,10}. Entretanto, em mulheres mais velhas e/ou com aterosclerose estabelecida, a administração de estrogênio exógeno pode provocar desestabilização de placas de ateroma já formadas, aumentando o risco de eventos cardiovasculares e acidentes vasculares cerebrais^{9,10}.

A via de administração da medicação também influencia diretamente os efeitos do estrogênio sobre o aparelho cardiovascular. A primeira passagem hepática de hormônios administrados por via oral ocasiona uma série de efeitos que podem elevar o risco tromboembólico, como aumento nas concentrações séricas de proteína C reativa (PCR) e de fatores de coagulação¹¹, além da elevação dos níveis séricos de triglicerídeos em aproximadamente 25%¹². Estudos observacionais têm demonstrado que o estrogênio administrado por via transdérmica apresenta menor risco de eventos tromboembólicos do que os administrados por via oral¹³.

A identificação de mulheres com possíveis placas de ateromatose já formadas é fundamental para definir a possibilidade ou não do início de TH, além da via de administração mais adequada. Para tanto, é prudente investigar as comorbidades associadas à formação de placas de ateromatose, como tabagismo, diabetes, dislipidemia e hipertensão arterial descontrolada. Uma ferramenta auxiliar para quantificar a influência dessas comorbidades é a avaliação do risco cardiovascular, que pode ser calculado por meio de fórmulas matemáticas como a desenvolvida pelo Colégio Americano de Cardiologia, que se encontra disponível para acesso via internet¹⁴.

Para o cálculo do risco, são necessários os níveis de pressão arterial, histórico de tabagismo e diabetes, além dos valores de colesterol total e HDL-colesterol. Segundo alguns autores, mulheres com risco de apresentar evento cardiovascular ou acidente vascular cerebral inferior a 10% em dez anos podem receber TH, entretanto aquelas com



risco entre 5% e 10% teriam maior benefício com TH administrada por via transdérmica. Para mulheres com risco cardiovascular superior a 10%, ou seja, com maior probabilidade de placas de aterosclerose já formadas, seria mais prudente utilizar terapias alternativas para o tratamento dos sintomas climatéricos^{15,16}. Para mulheres com níveis de triglicérides acima de 400 mg/dl, a via de administração transdérmica é a mais indicada¹⁶.

Concluimos, portanto, que antes do início da utilização de TH são essenciais a realização de anamnese e exame físico detalhados, que orientarão a realização de outros exames complementares se houver suspeita de alguma contraindicação à TH, além da mamografia para rastreamento do câncer de mama realizada há, no máximo, um ano. Recomenda-se também a dosagem de colesterol total, HDL-colesterol, triglicérides e glicemia de jejum para auxiliar na avaliação do risco cardiovascular antes do início da TH.

Quais exames complementares são necessários durante a utilização da terapêutica hormonal?

O seguimento com exames complementares durante o uso de TH tem como objetivo certificar a segurança de uso da medicação. Dentre os possíveis eventos adversos associados ao uso de TH, destacam-se discreto aumento no risco de câncer de mama para usuárias de TH combinada e aumento na incidência de eventos tromboembólicos¹⁷.

O uso de TH com estrogênio associado à progestagênio aumenta o risco de câncer de mama aparentemente entre o terceiro e o quarto ano de uso. Em números absolutos, o aumento no risco é de aproximadamente um caso a mais de câncer

de mama para cada 1.000 mulheres-ano de tratamento¹⁷. Quando o estrogênio é usado de forma isolada, a associação com câncer de mama não é clara, com alguns estudos como o Women's Health Initiative (WHI) não evidenciando aumento no risco¹⁷ e outros estudos observacionais demonstrando possível associação¹⁸. A densidade mamária aumenta em usuárias de TH, porém de maneira mais significativa entre usuárias de TH combinada quando comparadas a usuárias de TH com estrogênios isolados^{19,20}. No estudo WHI, o uso de TH combinada aumentou a frequência cumulativa de mamografias alteradas em comparação ao placebo (35% *versus* 23%; $p < 0,01$), com menor sensibilidade para a detecção de câncer e maior necessidade de biópsias (10% *versus* 6,1%; $p < 0,01$)²¹.

Embora as usuárias de TH combinada tenham apresentado maior incidência de câncer de mama, as biópsias realizadas no grupo TH diagnosticaram câncer com menor frequência do que nas usuárias de placebo (14,8% *versus* 19,6%; $p < 0,01$)²¹, demonstrando que o aumento na densidade mamária pode dificultar a interpretação da mamografia¹. Não há evidências de que suspender a utilização de TH por um ou dois meses aumente a facilidade de interpretação mamográfica²².

Aparentemente, a manutenção de um esquema de rastreamento com mamografia anual parece ser o mais adequado para mulheres em uso de TH. Um estudo publicado em 2015 avaliou a efetividade de esquemas com frequências diferentes de rastreamento entre mulheres que futuramente foram diagnosticadas com câncer de mama. Mulheres na pós-menopausa usuárias de TH que realizaram rastreamento bienal tiveram tendência a apresentar tumores com características menos favoráveis quando comparadas a mulheres que fizeram rastreamento anual²³. Não há evidências de que a redução do intervalo entre as mamografias de rastreamento para menos de um ano traga qualquer benefício às usuárias de TH.



A ultrassonografia mamária não é recomendada como método de rastreamento, pois faltam estudos entre mulheres com risco habitual de câncer de mama. Entretanto, em mulheres com mamas densas, a ultrassonografia deve ser considerada como adjunta à mamografia. Não existem dados de estudos que suportem a ressonância magnética como método de rastreamento de câncer de mama em mulheres de risco populacional habitual⁸.

Quando utilizada em mulheres com baixo risco cardiovascular e durante os primeiros anos da transição menopausal, a TH aparentemente está associada a uma menor taxa de progressão da aterosclerose e, conseqüentemente, um menor número de eventos tromboembólicos. Uma revisão sistemática com metanálise avaliou os efeitos da TH sobre o risco cardiovascular e concluiu que mulheres que iniciam a TH com menos de dez anos desde a menopausa apresentam menor incidência de doenças cardiovasculares, menor mortalidade geral, além de não apresentarem maior risco de acidente vascular cerebral.

Entretanto, em mulheres que iniciam a TH com mais de dez anos desde a menopausa, além de não se observar redução na incidência de doença cardiovascular nem da mortalidade geral, observa-se aumento na ocorrência de acidente vascular cerebral isquêmico¹⁰. A avaliação periódica de fatores de risco cardiovascular, como hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, dislipidemia, obesidade e tabagismo, faz parte da propedêutica de mulheres em uso de TH. Dentre esses fatores, os passíveis de diagnóstico por meio de exames complementares são diabetes e dislipidemia.

Não há consenso sobre o esquema mais adequado para rastreamento de diabetes tipo 2. Tanto o Ministério da Saúde do Brasil quanto a Sociedade Americana de Diabetes orientam o rastreamento a partir dos 45 anos, por meio de glicemia de jejum ou hemoglobina glicada a

cada três anos^{24,25}. No estudo WHI, tanto as mulheres que receberam TH combinada quanto as que receberam estrogênios isolados apresentaram redução na incidência de diabetes tipo 2, respectivamente, de 19% e 14%¹⁷. Algumas metanálises sugeriram que TH combinada reduz a glicemia de jejum e os níveis de hemoglobina glicada^{25,26}. Portanto, se a mulher apresentar exame de rastreamento para diabetes negativo prévio ao início da TH, aparentemente não haverá benefícios com a repetição do exame em um intervalo inferior a três anos.

Quando administrado por via oral, o estrogênio leva a um aumento nos níveis de HDL-colesterol e triglicérides, além de queda nos níveis de LDL-colesterol^{12,28,29}. Entretanto, os efeitos do estrogênio sobre o perfil lipídico quando administrado por via transdérmica são menos evidentes¹².

Segundo diretrizes do Ministério da Saúde, o rastreamento das desordens lipídicas em mulheres com 45 anos ou mais que se enquadram no grupo de alto risco para doença coronariana está fortemente recomendado. Não há recomendação contra ou a favor do rastreamento das desordens lipídicas em mulheres com 20 anos ou mais se elas não estiverem em grupo de alto risco³⁰. O intervalo para realização do rastreamento é incerto, devendo ser levado em conta o risco cardiovascular.

Segundo alguns consensos entre especialistas, intervalos entre quatro e seis anos seriam adequados a pessoas com resultados previamente normais. Intervalos menores podem ser necessários para pessoas com perfil lipídico alterado ou alto risco cardiovascular^{30,31}. Se a mulher apresentar perfil lipídico normal antes do início da TH e utilizar a medicação por via transdérmica, aparentemente não haverá benefícios em diminuir o intervalo do rastreamento da dislipidemia. Para mulheres que iniciam TH por via oral, a repetição das dosagens de lipídios após um ano de uso da medicação pode ser considerada.



Considerações quanto à solicitação de ultrassonografia transvaginal

A ultrassonografia transvaginal ginecológica apresenta boa relação entre acessibilidade e custo, sendo o exame complementar inicial de escolha para avaliar doenças do útero e ovários em mulheres sintomáticas³². Entretanto, a sensibilidade e a especificidade da ultrassonografia transvaginal para avaliação de doenças uterinas intracavitárias são relativamente baixas (respectivamente, 56% e 73%)³². Em mulheres assintomáticas, a realização periódica desse exame de imagem seria classificada como um método de rastreamento para os cânceres de ovário e endométrio. Contudo, até o presente momento, estudos não demonstraram benefícios do rastreamento dessas neoplasias^{31,32}. Não há evidências que justifiquem a necessidade de realização de ultrassonografia transvaginal antes do início da TH em mulheres assintomáticas.

A associação entre TH e câncer de ovário é incerta. Alguns estudos observacionais sugeriram maior risco entre usuárias, porém, se essa associação realmente existir, o risco é baixo (<1/1.000 mulheres-ano) ou muito baixo (<0,01/1.000 mulheres-ano)¹, não justificando a necessidade de ultrassonografia transvaginal periódica em mulheres usuárias de TH. Entretanto, para mulheres que apresentem sintomas que podem sugerir neoplasia ovariana, como dor abdominal, náusea, anorexia e sensação de saciedade precoce³⁵, a ultrassonografia deverá ser realizada prontamente.

O uso de TH com estrogênio isolado em mulheres com útero intacto aumenta o risco de hiperplasia e câncer de endométrio³⁶. Tal risco aumenta com a dose e o tempo de uso da medicação. Com isso, mulheres com útero intacto usando estrogênio sistêmico devem receber progesta-

gênio em doses adequadas¹. Estudos observacionais e ensaios clínicos têm demonstrado que o uso de TH combinada contínua possivelmente diminui o risco de neoplasia endometrial^{17,37}. Em mulheres usuárias de TH combinada, é esperada a ocorrência de amenorreia, entretanto sangramento vaginal irregular pode ocorrer nos primeiros meses após a instituição da terapia, principalmente em mulheres nos primeiros anos de pós-menopausa^{38,39}. Se houver persistência do sangramento, está indicada avaliação endometrial. Nos casos em que a biópsia endometrial for de difícil obtenção, uma linha endometrial ≤ 4 mm ao ultrassom transvaginal faz com que o diagnóstico de neoplasia maligna do endométrio seja improvável⁴⁰. Para mulheres em uso de TH combinada contínua apresentando amenorreia, a ocorrência de um novo episódio de sangramento vaginal também indica a necessidade de avaliação endometrial. Quando o progestagênio é utilizado de maneira cíclica, a ocorrência de sangramento irregular deve ser investigada, de preferência nos primeiros dias da administração do estrogênio após o início do ciclo, quando se espera que o endométrio esteja mais fino³⁹.

Mulheres portadoras de síndrome geniturinária da menopausa sem sintomas vasomotores podem receber terapia estrogênica tópica em baixas doses para alívio dos sintomas, sem necessidade de terapia sistêmica⁴¹. Evidências sugerem que o estrogênio tópico utilizado de maneira isolada é seguro, não havendo necessidade de uso de progestagênio para proteção endometrial, entretanto faltam dados sobre segurança do uso após um ano de tratamento⁴¹.

Para mulheres que apresentam alto risco de câncer de endométrio, a realização de ultrassonografia transvaginal anual pode ser considerada. Para todas as mulheres usuárias de estrogênio tópico isolado, independentemente de fatores de risco para câncer de endométrio, a presença de sangramento uterino anormal demanda investigação complementar do endométrio⁴¹.



Conclusões da plenária

- Antes do início da TH são essenciais a anamnese e o exame físico detalhados, que orientarão a realização de outros exames complementares se houver suspeita de alguma contraindicação à medicação (nível de evidência: A).
- Antes do início da TH, independentemente dos dados da anamnese e do exame físico, é essencial a realização de mamografia há, no máximo, um ano (nível de evidência: A).
- Recomenda-se dosagem de colesterol total, HDL-colesterol, triglicérides e glicemia de jejum antes do início da TH (nível de evidência: B).
- Não há evidências que justifiquem a necessidade de realização de ultrassonografia transvaginal antes do início da TH em mulheres assintomáticas (nível de evidência: A).
- Rastreamento com mamografia anual é o mais adequado para mulheres em uso de TH (nível de evidência: A).
- A ultrassonografia mamária não é recomendada como método de rastreamento para usuárias de TH. Entretanto, em mulheres com mamas densas, a ultrassonografia deve ser considerada como complementar à mamografia de rastreamento (nível de evidência: B).
- A avaliação periódica dos fatores de risco cardiovascular deve fazer parte da propedêutica de mulheres em uso de TH (nível de evidência: B).
- Não há necessidade de realização de ultrassonografia transvaginal periódica em mulheres assintomáticas usuárias de TH para rastreamento do câncer de ovário e endométrio (nível de evidência: A).
- Está indicada avaliação endometrial em caso de sangramento uterino anormal em usuárias de TH (nível de evidência: A).
- Em mulheres de alto risco para câncer de endométrio usuárias de TH com estrogênio tópico isolado para tratamento da síndrome geniturinária da menopausa, a realização de ultrassonografia transvaginal anual pode ser considerada (nível de evidência: D).
- Para mulheres usuárias de estrogênio tópico isolado, a ocorrência de sangramento uterino anormal demanda investigação complementar do endométrio (nível de evidência: A).

Referências bibliográficas

1. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728-53.
2. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19(2):109-50.
3. de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas*. 2016;91:153-5.
4. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):3975-4011.
5. Wender MC, Pompei LM, Fernandes CE. Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa – Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC). São Paulo: Leitura Médica, 2018.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Inca). Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil. Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/4da965804a4414659304d3504e7bf539/retrizes+Detec%C3%A7%C3%A3o+Precoce+Ca+Mama+2015.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=4da965804a4414659304d3504e7bf539>. Acesso em: 15 maio 2018.
7. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet*. 2012;380(9855):1778-86.
8. Urban LABD, Chala LF, Bauab SDP, et al. Breast cancer screening: updated recommendations of the Brazilian College of Radiology and Diagnostic Imaging, Brazilian



- Breast Disease Society, and Brazilian Federation of Gynecological and Obstetrical Associations. *Radiol Bras*. 2017;50(4):244-9.
9. Lobo RA. Hormone-replacement therapy: current thinking. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(4):220-31.
 10. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 10;(3):CD002229.
 11. Goodman MP. Are all estrogens created equal? A review of oral vs. transdermal therapy. *J Womens Health (Larchmt)*. 2012;21(2):161-9.
 12. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, et al. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 1991;325(17):1196-204.
 13. Mohammed K, Abu Dabrh AM, Benkhadra K, et al. Oral vs. transdermal estrogen therapy and vascular events: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4012-20.
 14. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 suppl. 2):S49-73.
 15. Manson JE, Ames JM, Shapiro M, et al. Algorithm and mobile app for menopausal symptom management and hormonal/non-hormonal therapy decision making: a clinical decision-support tool from The North American Menopause Society. *Menopause*. 2015;22(3):247-53.
 16. Kaunitz AM, Manson JE. Management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2015;126(4):859-76.
 17. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013;310(13):1353-68.
 18. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362(9382):419-27.
 19. McTiernan A, Martin CF, Peck JD, et al.; Women's Health Initiative Mammogram Density Study Investigators. Estrogen-plus-progestin use and mammographic density in postmenopausal women: Women's Health Initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(18):1366-76.
 20. McTiernan A, Chlebowski RT, Martin C, et al. Conjugated equine estrogen influence on mammographic density in postmenopausal women in a substudy of the women's health initiative randomized trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6135-43.
 21. Chlebowski RT, Anderson G, Pettinger M, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and breast cancer detection by means of mammography and breast biopsy. *Arch Intern Med*. 2008;168(4):370-7.
 22. Buist DS, Anderson ML, Reed SD, et al. Short-term hormone therapy suspension and mammography recall: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009; 150(11):752-65.
 23. Miglioretti DL, Zhu W, Kerlikowske K, et al.; Breast Cancer Surveillance Consortium. Breast tumor prognostic characteristics and biennial vs. annual mammography, age, and menopausal status. *JAMA Oncol*. 2015;1(8):1069-77.
 24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/caderno_36.pdf. Acesso em: 26 out 2017.
 25. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(suppl. 1):S11-S24.
 26. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, et al. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8:538-54.
 27. Xu Y, Lin J, Wang S, et al. Combined estrogen replacement therapy on metabolic control in postmenopausal women with diabetes mellitus. *Kaohsiung J Med Soc*. 2014;30:350-61.
 28. Darling GM, Johns JA, McCloud PI, et al. Estrogen and progestin compared with simvastatin for hypercholesterolemia in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1997;337(9):595-601.
 29. Binder EF, Williams DB, Schechtman KB, et al. Effects of hormone replacement therapy on serum lipids in elderly women. a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001;134(9 Pt 1):754-60.
 30. Brasil. Ministério da Saúde. Rastreamento. Brasília, 2010. (Caderno de Atenção Básica, n. 29). Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/cadernos_ab/abcdad29.pdf. Acesso em: 17 maio 2018.
 31. Baill IC, Castiglioni A. Health maintenance in postmenopausal women. *Am Fam Physician*. 2017;95(9):561-70.
 32. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice bulletin n. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol*. 2012;120(1):197-206.
 33. US Preventive Services Task Force, Grossman DC1, Curry SJ, et al. Screening for ovarian cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018;319(6):588-94.
 34. PDQ® Screening and Prevention Editorial Board. PDQ Endometrial cancer screening. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated: 04/06/2018. Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/uterine/hp/endometrial-screening-pdq>. Acesso em: 18 maio 2018.
 35. Bankhead CR, Kehoe ST, Austoker J. Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer: a systematic review. *BJOG*. 2005;112:857.
 36. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, et al. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(8):CD000402.
 37. Jaakkola S, Lyytinen H, Pukkala E, et al. Endometrial cancer in postmenopausal women using estradiol-progestin therapy. *Obstet Gynecol*. 2009;114(6):1197-204.
 38. Archer DF, Pickar JH, Bottiglioni F. Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuous combined or sequential regimens of conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate. Menopause Study Group. *Obstet Gynecol*. 1994;83(5 Pt 1):686-92.
 39. Martin KA, Barbieri RL. Preparations for menopausal hormone therapy. In: UpToDate. Post TW (ed.). Waltham, 2018.
 40. Doubilet PM. Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference statement on postmenopausal bleeding. *J Ultrasound Med*. 2001;20(10):1037-42.
 41. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;20(9):888-902.



Quais os efeitos da terapêutica hormonal e de suas diferentes vias de administração no sistema de coagulação e no risco de doença tromboembólica venosa?

Relatora:

Poli Mara Spritzer

Correladoras:

Karen Oppermann • Denise Rovinski

Define-se doença tromboembólica venosa ou tromboembolismo venoso (TEV) como a condição em que um coágulo sanguíneo (trombo) se forma dentro de uma veia profunda de membros inferiores ou pélvis, o que corresponde à trombose venosa profunda (TVP), ou quando o trombo se descola e alcança a artéria pulmonar, levando à embolia pulmonar (EP). A doença tromboembólica venosa apresenta incidência aproximada de 1 em cada 1.000 mulheres pós-menopáusicas/ano¹, com mortalidade em cerca de 10% dos casos^{2,3} (nível de evidência: A).

Com base em estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados, evidências consistentes indicam associação pequena, mas clinicamente relevante, entre TH e risco trombótico⁴ (nível de evidência: A). Dados do estudo *Women's Health Initiative* (WHI) mostraram 18 casos de TEV adicionais por 10.000 mulheres/ano no grupo de usuárias de estrogênio e progestagênio (E+P) e 7 casos adicionais por 10.000 mulheres/ano no grupo que usava estrogênio exclusivo (E)^{5,6} (nível de evidência: A).



Vários estudos analisaram se há diferenças no risco tromboembólico entre usuárias de estrogênio isolado (E) ou estrogênio mais progestagênio (E+P), com resultados não consensuais⁷. No estudo WHI, houve aumento do risco para TEV entre usuárias de E+P, mas não de E isolado^{6,8}. Douketis et al. relataram um risco relativo para TEV cerca de 2 vezes maior em usuárias de E+P em relação a não usuárias de TH, enquanto as que usaram apenas E não diferiram das não usuárias⁹. Mais recentemente, Bergendal et al. evidenciaram resultado semelhante, apresentando aumento de risco para TEV de quase 3 vezes em mulheres usuárias de E+P quando comparadas a não usuárias (*odds ratio* [OR]: 2,85; 95% de intervalo de confiança [IC]: 2,08-3,90), enquanto mulheres em uso de E isolado não apresentaram diferenças no risco em relação a não usuárias (OR: 1,31; 95%IC: 0,78-2,21)¹⁰ (nível de evidência: A). No entanto, no estudo *Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology* (LITE), o risco relativo para TEV foi de quase duas vezes nas usuárias de TH, sem diferença entre o grupo com E exclusivo ou com E +P¹¹, similar ao resultado obtido em metanálise prévia [E (OR: 2,2, IC95%: 1,6-3,0) e E+P (OR: 2,6; IC95%: 2,0-3,20) para o risco de TEV]⁴ (nível de evidência: A).

Por outro lado, o tipo de progestagênio pode interferir no risco para TEV. O estudo *Estrogen and Thromboembolism Risk* (ESTHER) encontrou diferenças no risco de TEV no grupo E isolado em comparação ao grupo que utilizou E+P, quando o progestagênio era derivado do grupo norpregnato¹². Outro estudo que avaliou o risco entre os diferentes tipos de progestagênios foi o de Sweetland et al., que observou maior risco com as terapias combinadas com acetato de medroxiprogesterona quando comparadas àquelas com noretisterona ou norgestrel¹³ (nível de evidência: B). Tais estudos sugerem que o risco para TEV pode diferir, conforme o progestagênio utilizado, e que a proges-

terona micronizada e derivados pregnanos podem ter menor risco, de acordo com o estudo ESTHER¹² (nível de evidência: B).

A tibolona, um esteroide sintético com ações estrogênica, progestagênica e androgênica, não demonstrou elevação no risco de TEV quando comparada ao placebo^{14,15} (nível de evidência: B).

O risco de TEV surge logo após o início da TH, nos primeiros um a dois anos, e a magnitude do excesso de risco parece diminuir ao longo do tempo de uso. No estudo WHI, o excesso de risco de TEV associado com E+P ou E exclusivo foi menor em mulheres que iniciaram a TH antes dos 60 anos comparadas às mulheres mais idosas que iniciaram a TH após os 60 anos.⁴ Para aquelas mulheres com idade entre 50 a 59 anos, houveram sete casos adicionais de TEV por 10.000 mulheres/ano para o grupo que utilizou E+P e quatro casos adicionais de TEV por 10.000 mulheres/ano para o grupo que utilizou E exclusivo. Tais riscos são considerados categoria de risco raro (nível de evidência: A).

A via oral permanece sendo a forma de TH mais utilizada em vários países. O efeito do metabolismo de primeira passagem hepática do estrogênio por via oral pode potencialmente resultar em alterações hemostáticas pró-trombóticas, comparado à sua administração transdérmica¹⁶. Em um estudo transversal, Lowe et al. compararam fatores de coagulação em resposta à TH oral ou transdérmica. Observaram alterações pró-trombóticas nos fatores IX, resistência à proteína C ativada e no ativador do plasminogênio no grupo com TH oral em comparação com a via transdérmica¹⁷. Oger et al. confirmaram, em outra população, a mesma resposta aumentada da resistência à proteína C ativada com TH por via oral *versus* via transdérmica¹⁸.

Além disso, dados de estudos observacionais sugerem menor risco de TEV com a via transdérmica do que com a via oral para estrogênio. Entre es-



tes, cabe salientar o estudo francês prospectivo *E3N Study*, em que os autores encontraram associação de TEV com TH oral (*hazard ratio* [HR]: 1,7; IC95%: 1,1-2,8), mas não com TH transdérmica (HR: 1,1; IC95%: 0,8-1,8)¹⁹ (nível de evidência: A), e um estudo retrospectivo, com mais de 1 milhão de mulheres do Reino Unido, que encontrou risco relativo para TEV com TH oral E+P, E exclusivo e E transdérmico de 2,07 (IC95%: 1,86-2,23), 1,42 (IC95%: 1,22-1,66) e 0,82 (IC95%: 0,64-1,06), respectivamente¹³ (nível de evidência: A).

Outro estudo recente comparou diretamente uma coorte de mulheres em uso de E transdérmico *versus* E oral e evidenciou menor risco com a via não oral (razão das incidências: 0,42; IC95%: 0,19-0,96)²⁰ (nível de evidência: B). Até o momento, não há ensaios clínicos randomizados comparando a via oral com a transdérmica, porém, em uma metanálise incluindo apenas estudos observacionais, foi observado aumento de risco com a TH oral quando comparada à não oral (razão de risco [RR]: 1,66; IC95%: 1,42-1,93; I²: 53,2%)²¹.

Recentemente, Rovinski et al., em uma metanálise com 22 estudos (9 casos controle, 9 coortes e 4 ensaios clínicos randomizados), verificaram que não houve aumento no risco para TEV entre usuárias de TH não oral, combinada (OR: 0,97 [0,9-1,06]) ou com estrogênio isolado (OR: 0,95 [0,81-1,10]). No entanto, houve aumento no risco para TEV nas usuárias de TH combinada oral (OR: 2,35 [1,9-2,9]) ou apenas com estrogênio oral (OR: 1,43 [1,34-1,53]). A comparação por meio de metanálise entre TH não oral *versus* TH oral também mostrou risco aumentado para TEV (OR: 1,66 [1,39-1,98])²² (nível de evidência: A).

Mulheres com história prévia de TEV ou que possuem mutação no fator V de Leiden apresentam risco maior de TEV com o uso de TH^{23,24} (nível de evidência: A). Entretanto, não há benefício estabelecido no rastreamento genômico para possíveis candidatas à TH⁷.

História de TEV prévio ou história familiar, principalmente em mulheres portadoras de mutações pró-trombóticas, têm sido consideradas contraindicações ao uso de TH. No entanto, com base nas evidências atuais, algumas sociedades médicas se posicionam sugerindo a possibilidade de uso de estrogênio transdérmico, após cuidadosa avaliação individualizada de riscos *versus* benefícios. Nesse caso, de acordo com estudos observacionais, uma melhor opção seria adicionar progesterona micronizada ou didrogesterona ao estradiol transdérmico nas pacientes com útero²⁵ (nível de evidência: D).

A associação entre TH e TEV pode ser influenciada ainda por outros fatores, como menores doses de estrogênio oral, porém há poucos dados disponíveis sobre esse tópico. Em um ensaio clínico e randomizado de 12 semanas de duração, a TH oral (17-betaestradiol + acetato de noresisterona) foi associada com aumento de fibrinogênio e do fator VIII bem como na redução da antitrombina III, da proteína C e da proteína S, levando a um estado de ativação da coagulação. Tais alterações foram mais evidentes com a dose plena do que com TH de baixa dose, o que foi corroborado em estudo posterior que comparou TH oral em ultrabaixa dosagem (0,5 mg de 17-betaestradiol/2,5 mg de didrogesterona) com a dose padrão (1 mg de 17-betaestradiol/5 mg de didrogesterona)²⁶⁻²⁸ (nível de evidência: B). Em outro ensaio clínico de curto prazo e com amostra pequena, observou-se que níveis de fibrinogênio e do fator de von Willebrand não se alteravam com a TH oral de baixa dose ou com a via transdérmica²⁹ (nível de evidência: B).

Consensos recentemente publicados são também favoráveis ao conjunto dos tópicos abordados neste relatório³⁰⁻³² (nível de evidência D). Doses baixas de estrogênio vaginal parecem não aumentar o risco de TEV³² (nível de evidência: D).



Conclusões da plenária

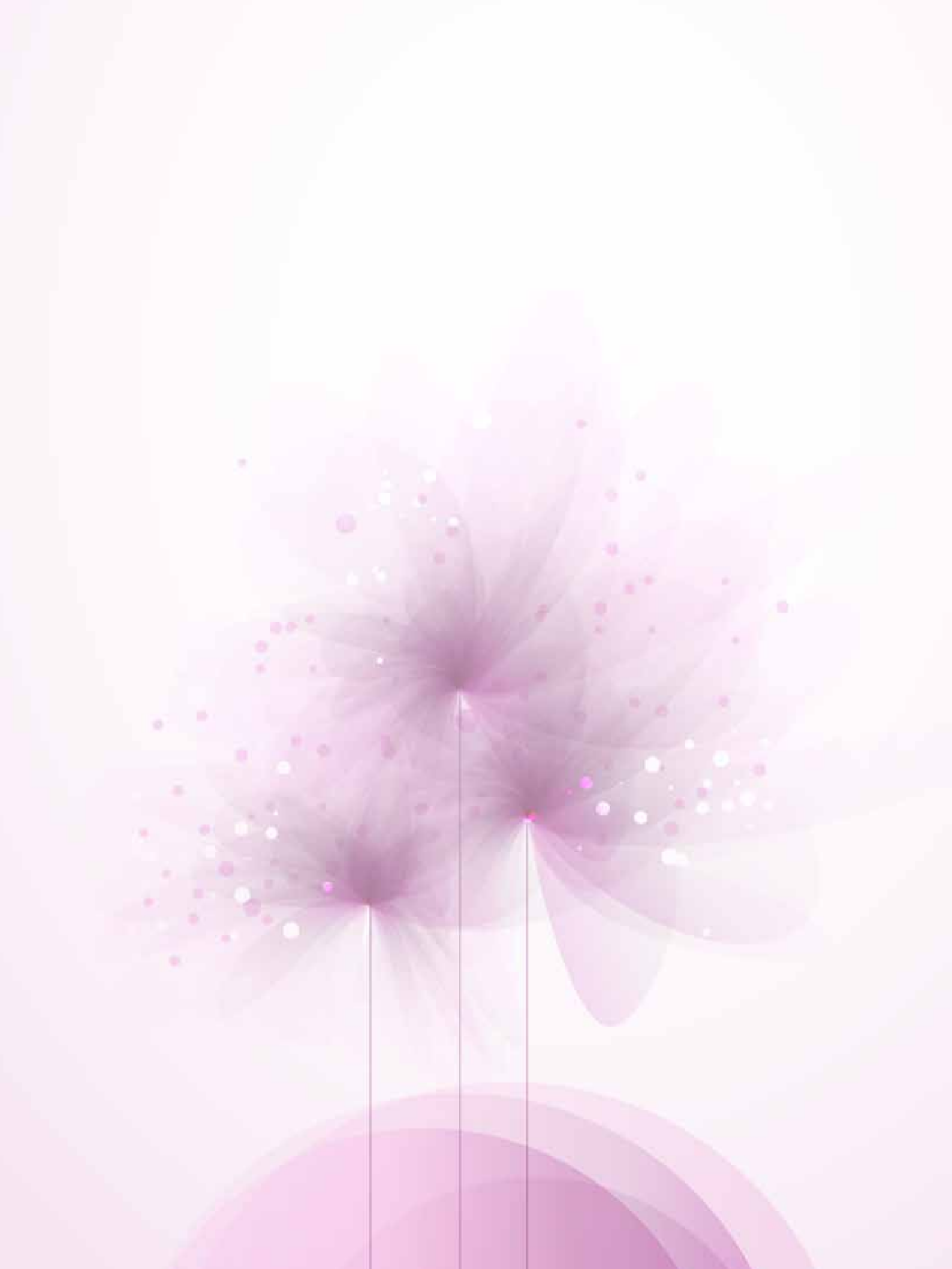
- A TH por via oral aumenta o risco de eventos tromboembólicos venosos, embora tal risco seja raro (1/1.000 em mulheres entre 50 e 59 anos de idade) (nível de evidência: A).
- Em estudos observacionais, TH com estradiol transdérmico não tem sido associada a risco de eventos tromboembólicos (nível de evidência: B).
- Estudos randomizados não demonstraram aumento de risco tromboembólico venoso com o uso de tibolona (nível de evidência: B).
- Evidências atuais não são ainda suficientemente consistentes para diferenciar maior risco de TEV entre formulações com estrogênio exclusivo e estrogênio mais progestagênio.
- O tipo de progestagênio parece influenciar no risco para TEV, especialmente quando associado ao estrogênio por via oral. Regimes com progesterona micronizada ou didrogesterona podem apresentar menor risco do que outros progestagênios (nível de evidência: B).
- História de TEV prévio é contraindicação ao uso de TH oral. No entanto, algumas evidências indicam que o uso de estrogênio não oral pode não aumentar o risco de novo episódio de TEV (nível de evidência: B).
- Estrogênio por via vaginal não aumenta o risco de TEV (nível de evidência: D).

Referências bibliográficas

1. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost.* 2000;83:657-60.
2. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med.* 1991;151:933-8.
3. Canonico M, Plu-Bureau G, O'Sullivan MJ, et al. Age at menopause, reproductive history, and venous thromboembolism risk among postmenopausal women: the Women's Health Initiative hormone therapy clinical trials. *Menopause.* 2014;21(3): 214-20.
4. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008;336:1227-31.
5. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Int Med.* 2006;166:772-80.
6. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2004;292:1573-80.
7. Eisenberger A, Westhoff C. Hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;142:76-82.
8. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomizes controlled trial. *JAMA.* 2004;291(14):1701-12.
9. Douketis JD, Julian JA, Kearon C, et al. Does the type of hormone replacement therapy influence the risk of deep vein thrombosis? A prospective case control study. *J Thromb Haemost.* 2005;3(5):943-8.
10. Bergendal A, Kieler H, Sundström A, et al. Risk of venous thromboembolism associated with local and systemic use of hormone therapy in peri- and postmenopausal women and in relation to type and route of administration. *Menopause.* 2016;23:593-9.
11. Ohira T, Folsom AR, Cushman M, et al. Reproductive history, hormone replacement, and incidence of venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Br J Haematol.* 2010;149(4):606-12.
12. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER Study. *Circulation.* 2007;115:840-5.
13. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haematol.* 2012;10:2277-86.



14. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:135-46.
15. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2008;359:697-708.
16. Shifren JL, Rifai N, Desindes S, et al. A comparison of the short-term effects of oral conjugated equine estrogens versus transdermal estradiol on C-reactive protein, other serum markers of inflammation, and other hepatic proteins in naturally menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1702-10.
17. Lowe GD, Upton MN, Rumley A, et al. Different effects of oral and transdermal hormone replacement therapies on factor IX, APC resistance, t-PA, PAI and C-reactive protein _ A cross-sectional population survey. *Thromb Haemost.* 2001;86(2): 550-6.
18. Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K, et al. Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women: a randomized trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23(6):1671-6.
19. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(2):340-5.
20. Laliberté F, Dea K, Duh MS, et al. Does the route of administration for estrogen hormone therapy impact the risk of venous thromboembolism? Estradiol transdermal system versus oral estrogen-only hormone therapy. *Menopause.* 2011; 18(10):1052-9.
21. Mohammed K, Dabrh AMB, Benkhadra K, et al. Oral vs. transdermal estrogen therapy and vascular events: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:4012-20.
22. Rovinski D, Ramos RB, Figuera TM, et al. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2018;168:83-95.
23. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet.* 2003; 362:428-32.
24. Straczek C, Oger E, Jonage-Canonico Y, et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation.* 2005;112(22):3495-500.
25. Tremollieres F, Brincar M, Erel T, et al. EMAS position statement: managing menopausal women with a personal or family history of VTE. *Maturitas.* 2011;69: 190-3.
26. Eilertsen AL, Sandvik L, Mowinckel MC, et al. Differential effects of conventional and low dose oral hormone therapy (HT), tibolone, and raloxifene on coagulation and fibrinolysis. *Thromb Res.* 2007;120(3):371-9.
27. Sandset PM. Mechanisms of hormonal therapy related thrombosis. *Thromb Res.* 2013;131(suppl. 1):S4-7.
28. Piróg M, Jach R, Undas A. Effects of ultra-low-dose versus standard hormone therapy on fibrinolysis and thrombin generation in postmenopausal women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2017;217:77-82.
29. Casanova G, Radavelli S, Lhullier F, et al. Effects of nonoral estradiol-micronized progesterone or low-dose oral estradiol-drospirenone therapy on metabolic variables and markers of endothelial function in early postmenopause. *Fertil Steril.* 2009;92(2):605-12.
30. Stuenkel CA, Gass ML, Manson JE, et al. A decade after the Women's Health Initiative _ The experts do agree. *Menopause.* 2012;19(8):846-7.
31. Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climateric.* 2016; DOI: 10.1080/13697137.2016.11966047.
32. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2017;24:728-53.



Por quanto tempo manter a terapêutica hormonal e como suspender esse tratamento?

Relator:

Jaime Kulak Junior

Por quanto tempo manter a terapêutica hormonal?

A duração do tratamento da sintomatologia climatérica com terapêutica hormonal (TH) é controverso. Alguns fatores devem ser levados em consideração na manutenção do uso da TH por longos períodos. A duração dos melhores estudos em termos de classificação de risco, o retorno da sintomatologia e a perda dos benefícios cardiovasculares e esqueléticos quando da suspensão do tratamento são alguns desses fatores. Os sintomas vasomotores apresentam o risco de retornarem em aproximadamente 50% das mulheres que suspendem a TH¹.

O estudo *Women's Health Initiative* (WHI) demonstrou aumento do risco de câncer de mama em usuárias de TH (E + P) por mais de cinco anos (RR: 1,24; 95%IC: 1,01-1,54)² (nível de evidência: A). Entretanto, em usuárias de TH contendo somente estrogênio equino conjugado (EEC) por, em média, sete anos, foi demonstrada redução nesse risco

(RR: 0,8; 95%IC: 0,62-1,04)³ (nível de evidência: A). Em uma análise de um subgrupo dessas pacientes, houve redução significativa no risco de câncer de mama invasivo (RR: 0,71; 95%IC: 0,52-0,99) em usuárias de estrogênio isolado por até sete anos⁴ (nível de evidência: A). Um pequeno estudo não randomizado que acompanhou mulheres por dez anos e fez seguimento por 16 anos não encontrou aumento significativo de risco, apesar de este não ter sido o objetivo primário do estudo⁵.

A perda de massa óssea e o conseqüente aumento do risco de fraturas evoluem com o passar da idade. A descontinuação da TH é seguida de perda de massa óssea em basicamente todas as mulheres⁶. Em relação às doenças cardiovasculares, a suspensão do tratamento pode levar a aumento do risco de infarto e acidente vascular cerebral no primeiro ano após a suspensão do uso. O seguimento dessas pacientes demonstrou redução do risco a partir do segundo ano de acompanhamento tanto em mulheres com menos ou com mais de cinco anos de uso⁷.



Em relação a outras situações clínicas relacionadas ao uso da TH, dados obtidos a partir do seguimento por três anos de mulheres que participaram do estudo Women's Health Initiative (WHI) e que suspenderam o uso da TH indicam que as usuárias de E+P tinham risco de doença cardiovascular, fraturas e câncer de colón equivalente ao das mulheres que haviam sido alocadas ao grupo placebo⁸ (nível de evidência: A). Por outro lado, mulheres sem útero usuárias somente de estrogênio e acompanhadas por três anos após suspensão do tratamento não demonstraram aumento ou redução do risco de doença cardiovascular, trombose venosa profunda, fratura de colo femoral, câncer de colón ou mesmo aumento da mortalidade⁹ (nível de evidência: A).

O tempo de manutenção da TH deve ser considerado de acordo com os objetivos da prescrição e também com os critérios de segurança na utilização. O uso da TH é uma decisão individualizada em que a qualidade de vida e fatores de risco, como idade, tempo de pós-menopausa, risco individual de tromboembolismo, doença cardiovascular e câncer de mama, devem sempre ser avaliados. Além disso, o momento do início da TH, dose e via de administração parecem ter um importante papel na tomada de decisão.

Vale acrescentar que em uma reanálise do estudo WHI¹⁰ (nível de evidência: A) as mulheres que tiveram maior benefício com o uso da TH foram aquelas com idade entre 50 e 59 anos ou com menos de dez anos de pós-menopausa. Tais benefícios incluem redução da incidência de doença cardiovascular e da mortalidade e podem pesar na decisão.

Como suspender a terapêutica hormonal?

Poucas evidências na literatura servem como modelo no que diz respeito à suspensão do uso da TH.

Dois métodos são geralmente propostos: suspensão imediata ou gradativa.

Um estudo aberto e controlado avaliou 91 mulheres de 48 a 73 anos de forma randomizada e divididas em dois grupos (grupo 1) com suspensão imediata e (grupo 2) com suspensão gradativa (redução de um comprimido por semana por mês). A idade média era de 56,8 +/- 4,2 anos e elas estavam usando TH por 8,8 +/- 3,8 anos. Após três meses de descontinuação da TH, o grupo 1 demonstrou maior severidade dos sintomas climatéricos do que o grupo 2. Após seis meses de descontinuação, o grupo 2 apresentou piora dos sintomas de hipoestrogenismo, especialmente ossintomas vasomotores, em comparação ao grupo 1. Em 9 e 12 meses após a suspensão da TH, não houve diferença entre os grupos, tendo os dois apresentado igual taxa de recorrência da sintomatologia climatérica, sendo que 42% das mulheres do grupo 1 e 36% das mulheres do grupo 2 reiniciaram uso da TH no nono mês¹¹ (nível de evidência: B).

Outro estudo aberto avaliou 70 mulheres randomicamente divididas, sendo (grupo 1) 35 mulheres com suspensão imediata e (grupo 2) 35 mulheres com suspensão gradativa (uso em dias alternados por duas semanas e descontinuação após). As pacientes foram avaliadas após quatro semanas, não tendo havido diferença significativa entre os dois grupos no que diz respeito à severidade e à frequência dos sintomas¹² (nível de evidência: B).

Um terceiro estudo feito com base em questionários e informações obtidas da base de dados do gerenciamento de farmácias avaliou 836 mulheres, das quais 75% suspenderam a TH de forma imediata e 25%, gradativamente (métodos de descontinuação variados). As que suspenderam de forma gradativa relataram menores escores relativos aos sintomas climatéricos, porém estavam mais inclinadas a retornar ao uso da TH¹³ (nível de evidência: B).



Apesar de não haver consenso sobre como se deve suspender a TH, em 2007 um estudo feito por meio de questionários direcionados a médicos de família e ginecologistas com 200 respondedores mostrou que 93% deles indicam suspensão gradativa

do uso de TH sob diversas formas, ao longo de semanas, ao longo de meses ou empiricamente, de acordo com a sintomatologia apresentada. Somente 7% indicaram a suspensão abrupta da TH¹⁴ (nível de evidência: B).

Conclusão da plenária

- A duração da TH deve sempre ser individualizada com base na preferência da paciente e no equilíbrio entre riscos e benefícios. A decisão de se continuar a TH deve ser baseada na prevenção e na manutenção da qualidade de vida.
- A suspensão da TH leva ao retorno da sintomatologia climatérica em 50% das mulheres. Com a suspensão do tratamento, haverá perda de massa óssea, (nível de evidência: A) e possível aumento do risco de doenças cardiovasculares no primeiro ano da descontinuação. Esse aumento de risco não persiste a partir do segundo ano da descontinuação (nível de evidência: A).
- No caso da terapia com estrogênio isolado, parece haver uma maior flexibilidade no tempo de utilização, visto que não houve associação entre risco de câncer de mama e uso de estrogênio sem adição de progestagênio (nível de evidência: A).
- Não existem evidências de que a suspensão gradativa da TH oferece maior benefício com relação à melhora da sintomatologia climatérica ou retorno ao uso da TH quando comparada à descontinuação imediata (nível de evidência: A).
- Não existe definição para duração máxima obrigatória para a TH ou idade máxima na qual a TH deva ser suspensa (nível de evidência: D).

Referências bibliográficas

1. Brunner RL, Aragaki A, Barnabei V, et al. Menopausal symptom experience before and after stopping estrogen therapy in the Women's Health Initiative randomized, placebo-controlled trial. *Menopause*. 2010;17:946-54.
2. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*. 2003 Jun 25;289(24):3243-53.
3. Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Conjugated equine estrogens and breast cancer risk in the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Am J Epidemiol*. 2008 Jun 15;167(12):1407-15.
4. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA*. 2006 Apr 12;295(14):1647-57.
5. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial. *BMJ*. 2012;345:e6409.
6. Karim R, Dell RM, Greene DF, et al. Hip fracture in postmenopausal women after cessation of hormone therapy: results from a prospective study in a large health management organization. *Menopause*. 2011;18:1172-7.
7. Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, et al. Increased cardiovascular mortality risk in women discontinuing postmenopausal hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:4588-94.
8. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA*. 2008 Mar 5;299(9):1036-45.
9. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011 Apr 6;305(13):1305-14.
10. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007 Apr 4;297(13):1465-77.



- 11.** Haimov-Kochman R, Barak-Glantz E, Arbel R, et al. Gradual discontinuation of hormone therapy does not prevent the reappearance of climacteric symptoms: a randomized prospective study. *Menopause*. 2006 May-Jun;13(3):370-6.
 - 12.** Aslan E, Bagis T, Kilicdag EB, et al. How best is to discontinue postmenopausal hormone therapy: immediate or tapered? *Maturitas*. 2007 Jan 20;56(1):78-83.
 - 13.** Haskell SG, Bean-Mayberry B, Gordon K. Discontinuing postmenopausal hormone therapy: an observational study of tapering versus quitting cold turkey: is there a difference in recurrence of menopausal symptoms? *Menopause*. 2009 May-Jun;16(3):494-9.
 - 14.** Rolnick SJ, Jackson J, Kopher R, et al. Provider management of menopause after the findings of the Women's Health Initiative. *Menopause*. 2007 May-Jun;14(3 Pt 1):441-9.
-

Quais os efeitos da terapêutica hormonal no sistema urogenital e na continência urinária? E os efeitos dos estrogênios locais?

Relatora:

Maria Celeste Osório Wender

Correlatora:

Mona Lúcia Dall'Agno

Sintomas urogenitais são particularmente comuns na pós-menopausa e envolvem alterações funcionais e histológicas da vulva e vagina, dos órgãos urinários e da musculatura pélvica em decorrência do hipoestrogenismo. Essa condição é conhecida atualmente como síndrome geniturinária da menopausa (SGM) e inclui os sintomas antes definidos por atrofia vulvovaginal (AVV), além de alterações urinárias¹.

Os sintomas mais prevalentes são os relacionados à atrofia, iniciando-se quatro a cinco anos após a menopausa, de caráter progressivo e caracterizada por afinamento do epitélio, perda da rugosidade e redução da secreção vaginal. A elasticidade e o tamanho da vagina também se encontram reduzidos. Em decorrência disso, há ressecamento e irritação vaginais, prurido, dispareunia e outras formas de disfunção sexual^{1,2}. Os sintomas urinários, como incontinência urinária relacionada ao esforço, urgeincontinência, aumento da frequência miccional, noctúria, disúria e infecções urinárias de repetição, são comuns, já que também são identificadas alterações atróficas vesicais e uretrais¹.

Sabe-se que a incidência de SGM aumenta com a idade e com a progressão dos estágios de pós-menopausa recente para o estágio tardio, variando de 20% a 45% entre as mulheres pós-menopáusicas. Dessas, mais de 50% perceberão sintomas associados à atrofia genital³ (nível de evidência: A). Há importante impacto na função sexual e na qualidade de vida das mulheres pós-menopáusicas com esse diagnóstico, contudo apenas uma minoria busca auxílio para o tratamento⁴.

O tratamento de escolha para mulheres pós-menopáusicas com SGM como único sintoma é a terapia estrogênica, via vaginal, em baixas doses^{2,5-7}. Há melhora da lubrificação vaginal e vascularização, melhorando a função sexual nas mulheres com atrofia^{6,7} (nível de evidência: A).

Existem evidências demonstrando benefícios para os sintomas urinários, como bexiga hiperativa, urge-incontinência e infecções urinárias de repetição, através da melhora das vascularizações periuretral e vesical, diminuição da frequência e amplitude das contrações detrusoras e promoção da síntese do colágeno e melhora



do epitélio vaginal. Os efeitos do estrogênio nos defeitos do assoalho pélvico não estão claros. O uso de TH – sistêmica ou vaginal – exclusivamente para sintomas urinários não está recomendado⁵ (nível de evidência: B).

Um recente ensaio clínico duplo-cego⁸ que comparou resultados do uso de estrogênio vaginal, hidratante vaginal e placebo durante 12 semanas evidenciou melhora dos parâmetros objetivos de avaliação de eficácia com o uso da terapia estrogênica, como mudança no pH vaginal e aumento na celularidade superficial vulvar e suas consequências. Não houve diferença estatística entre a diminuição da severidade dos sintomas de SGM no geral quando comparados os três grupos estudados. Porém, nesse caso, a avaliação dos parâmetros foi subjetiva, comprometendo os resultados. A Sociedade Norte-americana de Menopausa (NAMS), após a divulgação desse estudo, exaltou a quantidade e qualidade de dados prévios comprovando a eficácia do uso de estrogênio vaginal nos casos de GSM e mantém as indicações já conhecidas para o uso dessa terapia⁹.

No Brasil, as opções para o tratamento tópico dos sintomas atróficos urogenitais são estrogênios conjugados, estriol e promestrieno. O tratamento geralmente é iniciado com dose diária de ataque até a melhora dos sintomas, seguida por manutenção com a menor dose diária terapêutica.

Sabe-se que com o aumento da idade a responsividade ao tratamento é menor, assim a administração deve ser iniciada assim que iniciarem os sintomas consequentes à atrofia. Apesar disso, não há limite de idade para iniciar o tratamento^{5,6}.

A melhora dos sintomas urogenitais geralmente ocorre a partir da terceira semana do início da terapia local (nível de evidência: A), contudo algumas mulheres necessitam de aproximadamente 12 semanas ou mais de tratamento para obter um resultado ótimo¹⁰. Se não ocorrer melhora dos sinto-

mas, outras causas deverão ser investigadas, tais como dermatites, vulvodínia e vaginismo¹⁰.

Apesar de algumas formulações de estrogênio vaginal em baixas doses aumentar os níveis séricos desse hormônio (principalmente os estrogênios conjugados), esses níveis permanecem dentro do esperado para a fase pós-menopáusicas e, segundo uma revisão recente da Cochrane, não há diferença de eficácia e segurança entre as diferentes opções de estrogênio vaginal (creme, óvulos etc.)⁷ (nível de evidência: A). A associação de um progestagênio para proteção endometrial não é necessária quando o estrogênio for administrado em baixas doses, porém não há estudos avaliando sua segurança por mais de 12 meses (nível de evidência: A). O acompanhamento deve ser realizado de forma rotineira e qualquer sinal de sangramento uterino pós-menopáusico deve ser avaliado^{5,6}. No caso de paciente com alto risco para câncer de endométrio ou em uso de dose alta de estrogênio terapia vaginal, pode-se considerar a realização de ultrassonografia anual ou a administração de progestagênio por via oral^{7,11} (nível de evidência: D).

Apesar da escassez de dados de segurança a longo prazo, não há limite máximo de tempo estabelecido para a manutenção do tratamento^{5,6,12}. O uso deve ser mantido enquanto houver melhora do quadro. A suspensão do tratamento acarreta retorno dos sintomas⁵ (nível de evidência: A).

Uma análise secundária da Women's Health Initiative (WHI) não evidenciou aumento de risco de doença cardiovascular e câncer de mama e endométrio após 6,4 anos de uso de estrogênio vaginal¹³ (nível de evidência: A). Outro estudo que avaliou a segurança do uso de 10 µg de estradiol por via vaginal foi realizado em 336 mulheres com útero na pós-menopausa por 52 semanas de tratamento, ao final do estudo não houve aumento da proliferação ou hiperplasia endometrial¹⁴ (nível de evidência: B). Uma revisão de 2016 da Cochrane Library não encontrou aumento de risco de tromboembolismo



venoso (TEV) em usuárias de estrogênio vaginal⁷ (nível de evidência: B).

Embora não seja o tratamento de primeira escolha decorrente da falta de pesquisas que avaliem a sua segurança nesses casos, o uso de estrogênio vaginal em baixas doses em mulheres com câncer de mama pode ser utilizado^{5,6,12,13,15,16}. Em um estudo caso-controlado envolvendo mulheres com câncer de mama em tratamento com hormonoterapia (inibidor da aromatase [IA] ou tamoxifeno), o uso de estrogênio vaginal em baixas doses não foi associado a aumento da recorrência do tumor comparado ao grupo controle durante 3,5 anos de seguimento¹⁷ (nível de evidência: C). Ao analisarmos os diferentes tipos de preparações tópicas com estrogênios e as informações disponíveis até o momento, deve-se evitar prescrever estriol e estrogênios conjugados por via vaginal a mulheres com histórico pessoal de câncer de mama. Parece que o promestrieno, devido a sua absorção sistêmica ausente ou muito baixa, pode ser indicado em casos particularizados, em que os sintomas da atrofia urogenital estejam afetando de maneira importante a qualidade de vida dessas mulheres, mediante informações e esclarecimento prévios¹⁸ (nível de evidência: D). A individualização dos casos é fundamental e su-

gere-se que o uso seja discutido com o oncologista responsável pelo caso^{5,15}.

Alterações atróficas do epitélio vaginal podem determinar alterações capazes de prejudicar o exame de citologia cervicovaginal (Papanicolau), tornando-o insatisfatório. O uso de estrogênio vaginal por cinco noites imediatamente antes da coleta é suficiente para qualificar o exame citológico, com diminuição da atrofia¹⁹ (nível de evidência: B).

Nos casos de sintomas climatéricos associados à SGM, como os vasomotores, recomenda-se o uso de TH sistêmica. Na maior parte dos casos, também há melhora dos sintomas atróficos, porém pode haver necessidade de complementar o tratamento com baixas doses de estrogênio vaginal. Apesar de a resposta local ser positiva, a TH sistêmica não está indicada para o tratamento do desejo sexual hipoativo, já que não há melhora da função sexual, do interesse sexual, da excitação e da resposta orgástica em mulheres sem sintomas atróficos^{5,20} (nível de evidência: A).

Já no caso de manifestações urinárias, a TH sistêmica não parece prevenir as consequências relacionadas à incontinência. A preferência para o manejo desses sintomas deve ser o uso de estrogênios tópicos^{5,12,21,22} (nível de evidência: B).

Conclusões da plenária

- A TH é o tratamento de escolha para a SGM. Em mulheres unicamente com sintomas de SGM, o estrogênio por via vaginal é a opção preferencial (nível de evidência: A).
- O uso de estrogênio vaginal melhora a lubrificação vaginal e a vascularização, com resultado positivo na função sexual das mulheres sintomáticas (nível de evidência: A).
- O uso de estrogênio vaginal melhora os sintomas urinários, como bexiga hiperativa, urge-incontinência e infecções urinárias de repetição (nível de evidência: A).
- Não há limite de idade para o início do uso, bem como não há limite de tempo para a manutenção do tratamento, o qual deve ser individualizado e mantido enquanto durarem os sintomas, os quais podem retornar caso o estrogênio tópico seja interrompido (nível de evidência: A).
- A associação de progestagênio não está recomendada para proteção endometrial em pacientes tratadas exclusivamente com estrogênio vaginal (nível de evidência: A).



- Em pacientes com alto risco para câncer de endométrio, não há dados de segurança para uso de estrogênio tópico vaginal (nível de evidência: D).
- Em pacientes com câncer de mama, recomenda-se individualizar os casos. Caso a opção seja estrogênio tópico, deve-se preferir o uso de promestrieno (nível de evidência: D).
- Não há indicação de TH para o tratamento da incontinência urinária de esforço (nível de evidência: A).
- Outras alternativas (hidratantes vaginais, lubrificantes ou o emprego de *laser* vaginal) podem ser oferecidos a mulheres sintomáticas com contraindicação ou não desejo de tratamentos hormonais (nível de evidência: A).

Referências bibliográficas

1. Portman DJ, Gass ML, Panel VATCC. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 2014;21(10):1063-8.
2. Nappi RE, Biglia N, Cagnacci A, et al. Diagnosis and management of symptoms associated with vulvovaginal atrophy: expert opinion on behalf of the Italian VVA study group. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(8):602-6.
3. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal health: insights, views & attitudes (VIVA) - results from an international survey. *Climacteric*. 2012;15(1):36-44.
4. Nappi RE, Palacios S. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. *Climacteric*. 2014;17(1):3-9.
5. Panel TNHTPSA. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728-53.
6. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;20(9):888-902; quiz 3-4.
7. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(8):CD001500.
8. Mitchell CM, Reed SD, Diem S, et al. Efficacy of vaginal estradiol or vaginal moisturizer vs. placebo for treating postmenopausal vulvovaginal symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2018.
9. Pinkerton JV. Not time to abandon use of local vaginal hormone therapies. *The North American Menopause Society*. 2018.
10. Simon J, Nachtigall L, Ulrich LG, et al. Endometrial safety of ultra-low-dose estradiol vaginal tablets. *Obstet Gynecol*. 2010;116(4):876-83.
11. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):CD001500.
12. Baber RJ, Panay N, Fenton A, et al. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109-50.
13. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause*. 2018;25(1):11-20.
14. Ulrich LS, Naessen T, Elia D, et al. Endometrial safety of ultra-low-dose Vagifem 10 microg in postmenopausal women with vaginal atrophy. *Climacteric*. 2010;13(3):228-37.
15. Denlinger CS, Sanft T, Baker KS, et al. Survivorship, Version 2.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(9):1140-63.
16. Farrell R, Practice ACoOaGCoG. ACOG Committee Opinion n. 659: the use of vaginal estrogen in women with a history of estrogen-dependent breast cancer. *Obstet Gynecol*. 2016;127(3):e93-6.
17. Le Ray I, Dell'Aniello S, Bonnetain F, et al. Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients: a nested case-control study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;135(2):603-9.
18. Consenso Terapia Hormonal e Câncer de Mama. Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC) e Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM). 1. ed. Rio de Janeiro: DOC, 2013. p. 52.
19. Bateson DJ, Weisberg E. An open-label randomized trial to determine the most effective regimen of vaginal estrogen to reduce the prevalence of atrophic changes reported in postmenopausal cervical smears. *Menopause*. 2009;16(4):765-9.
20. Santoro N, Worsley R, Miller KK, et al. Role of estrogens and estrogen-like compounds in female sexual function and dysfunction. *J Sex Med*. 2016;13(3):305-16.
21. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA*. 2005;293(8):935-48.
22. Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, et al. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol*. 2001;97(1):116-20.

Quais os efeitos da terapêutica hormonal na pele, nas cartilagens e nas articulações?

Relatora:

Marisa Teresinha Patriarca

A pele tem papel central na homeostase corpórea e na prevenção de seu envelhecimento, ou seja, a perda das suas funções transcende o objetivo puramente estético.

O hipostrogenismo da pós-menopausa é um grande catalisador do envelhecimento cutâneo. A descoberta de receptores estrínicos em todos os componentes do tegumento na década de 1980¹ forneceu a base molecular para várias pesquisas que sinalizam que a terapêutica hormonal (TH), sistêmica e/ou tópica, pode atenuar as alterações cutâneas da pós-menopausa, determinando aumento ou manutenção do conteúdo de colágeno, espessura, elasticidade e hidratação da pele, além de melhorar a cicatrização das feridas e prevenir suas complicações²⁻⁹.

Há mais de 30 anos, Brincat et al. foram os primeiros a evidenciar a relação inversa entre o conteúdo de colágeno da pele e o tempo de menopausa, demonstrando perda de 30% do colágeno dérmico nos primeiros cinco anos de menopausa¹⁰. A partir disso, várias pesquisas têm mostrado que a TH sistêmica (em vários esquemas de administração) ou tópica - na face e no pescoço (estradiol a 0,01% ou estriol a 0,3%) - aumenta o conteúdo de colágeno dérmico de forma significativa^{3,4,7,9,11} (nível de evidência: B). Na terapia estrogênica tópica, os riscos são desprezíveis, pois não há alteração da

concentração sérica de estradiol desde que utilizado por curto período (quatro a seis meses) em área corpórea limitada - face, por exemplo^{9,11} (nível de evidência: B). Pesquisas adicionais são necessárias para que se comprovem o impacto e, principalmente, a segurança da estrogênio terapia tópica prolongada em áreas corporais extensas.

Após a menopausa, a espessura cutânea diminui progressivamente com comprometimento da barreira epidérmica e maior propensão aos traumas e às dermatoses. Em 1940, Albright et al. foram pioneiros na observação de que mulheres na pós-menopausa com osteoporose apresentavam menor espessura cutânea¹². Alguns estudos clínicos controlados mostram o aumento da espessura cutânea na pós-menopausa com o uso de terapia estrogênica^{6,13} (nível de evidência: A).

Dados do *US National Health and Nutrition Examination* (NHANES I) demonstram melhora significativa da hidratação cutânea em mulheres submetidas à estrogênio terapia sistêmica na pós-menopausa⁵ (nível de evidência: B). Em um estudo randomizado, a utilização de estrogênio terapia tópica facial na pós-menopausa com estradiol a 0,01%, durante 24 semanas, mostrou aumento do conteúdo de ácido hialurônico na derme, principal glicosaminoglicano da pele e grande responsável pela hidratação cutânea¹⁴ (nível de evidência: B).



Evidências sugerem que TH pode prevenir a formação de úlceras venosas e favorecer a cicatrização de feridas. Um estudo britânico com uma coorte com 44.195 mulheres com 65 anos de idade ou mais mostrou que aquelas que usaram TH (total de 4.944 [11,2%]) apresentaram 30% a 40% menos chance de desenvolver úlceras venosas ou de pressão quando comparadas às não usuárias¹⁵ (nível de evidência: B). Estudos experimentais mostraram que o estrogênio parece favorecer a cicatrização das feridas por meio de estímulo à secreção do fator transformador do crescimento (TGF- β_1) pelos fibroblastos e do fluxo capilar cutâneo^{8,16,17} (nível de evidência: B). Um estudo controlado randomizou 18 mulheres na pós-menopausa que utilizaram estrogênio transdérmico ou placebo no antebraço e biópsias foram feitas por meio de *patches* removidos da ferida após 24 horas. O grupo que utilizou estrogênio mostrou melhor reepitelização e mais rápida deposição de colágeno do que o grupo placebo⁸ (nível de evidência: B).

Estudos preliminares sugerem, porém, que a utilização dos estrogênios para acelerar a cicatrização pode tornar a cicatriz mais evidente (hipertrofica), talvez pela maior produção do TGF- β_1 pelos fibroblastos. De fato, a utilização de anticorpos anti-TGF- β_1 torna a cicatriz menos perceptível¹⁸.

A influência da TH no risco de desenvolver melanoma ou na evolução da doença ainda é bastante controversa¹⁹. Apesar da presença de receptores de estrogênio nesses tumores, evidências sinalizam que a maior expressão dos receptores β (ER β) no melanoma melhora o prognóstico²⁰ (nível de evidência: B). Mulheres na pós-menopausa e homens têm menor expressão de ER β no tumor quando comparados a mulheres na menacme²⁰.

Embora alguns estudos de menor evidência mostrem efeito negativo da TH no risco de desenvolver melanoma, bem como no seu prognóstico, a análise da população submetida ao Women's Health Initiative (WHI) não mostrou aumento da incidência de melanoma ou outro tipo de câncer de

pele nas mulheres submetida à TH, com ou sem progestagênio, quando comparadas ao grupo placebo²¹ (nível de evidência: A). Outro estudo prospectivo observacional de menor evidência avaliou 226 mulheres com diagnóstico de melanoma localizado (estádios I e II), acompanhadas por um período mínimo de cinco anos. Dessas, 83 foram submetidas à TH (por um período médio de 10,6 anos) e comparadas com as 123 restantes que não receberam TH. As pacientes tratadas tiveram melhor prognóstico e maior tempo de sobrevivência que as não tratadas ($p = 0,007$), (HR = 0,173; 95% IC [0,048-0,0621])²² (nível de evidência: B).

Cartilagens e articulações

Sintomas articulares são comuns após a menopausa²³, porém ainda é controversa a associação da insuficiência estrogênica com a evolução das doenças que envolvem as cartilagens e as articulações²³⁻²⁵.

Evidências sugerem que o estrogênio exerce efeitos positivos sobre o metabolismo dos ossos, dos músculos e da sinóvia que, em conjunto, melhoraram a saúde das articulações. De fato, estudos demonstram que mulheres que utilizam inibidores da aromatase têm mais queixas de artralguas²⁶.

Estudos clínicos e pré-clínicos mostram evidências de que o estrogênio pode diminuir o risco de osteoartrose e as morbidades dela decorrentes, ao reduzir marcadores de inflamação (proteases e citocinas pró-inflamatórias) e o *turnover* da cartilagem²⁷⁻²⁹. Corroborando com esses achados, o estudo WHI mostrou que as mulheres que se submeteram à terapia estrogênica apresentaram redução das dores articulares quando comparadas ao grupo controle³⁰ (nível de evidência: A).

Após a menopausa, ocorrem profundas alterações no metabolismo dos componentes do tecido conjuntivo do disco intervertebral - principalmente do colágeno e dos glicosaminoglicanos - e progressiva diminuição do espaço entre as vértebras com pre-



juízo da função de absorver choques e aumento do risco de fraturas vertebrais em pacientes suscetíveis³¹. Em uma coorte de 203 mulheres submetidas à densitometria óssea, compararam-se a altura do disco intervertebral entre T₁₂ e L₃ de pacientes com osteoporose e fratura vertebral (n = 38) com mulheres na menacme (n = 41) e na pós-menopausa

com e sem TH (n = 47 e 77, respectivamente). Os resultados mostram que o grupo com fraturas tinha menor espaço intervertebral e T-score quando comparado aos outros três grupos. Já o grupo sob TH e de mulheres na menacme tinha maiores espaço intervertebral e T score, sugerindo um menor risco de fratura³² (nível de evidência: B).

Conclusões da plenária

- O envelhecimento da pele, das cartilagens e das articulações torna-se mais pronunciado na pós-menopausa e compromete sobremaneira a qualidade de vida e a saúde integral feminina (nível de evidência: A).
- Embora até o presente momento não haja consenso sobre o real papel da TH no resgate das alterações cutâneas decorrentes da deficiência estrogênica da pós-menopausa, não há dúvidas de que o envelhecimento da pele, cartilagens e articulações se torna mais pronunciado na pós-menopausa e pode comprometer a qualidade de vida e a saúde integral feminina (nível de evidência: A).
- A terapêutica estrogênica atenua as alterações cutâneas decorrentes do hipoestrogenismo (nível de evidência: A).
- Não há dados suficientes para indicar a prescrição de estrogênio tópico com finalidade cosmética (nível de evidência: D).
- A TH exerce efeitos benéficos nos tecidos ósseo (nível de evidência: A), muscular, sinovial e na cartilagem (nível de evidência: B), podendo melhorar a saúde das articulações.

Referências bibliográficas

1. Jemec GB, Wojnarowska F. The distribution of p29 protein in normal human Skin. *Br J Dermatol*. 1987;117:217-24.
2. Brincat M, Moniz CJ, Studd JW, et al. Long-term effects of the menopause and sex hormones on skin thickness. *Br J Obstet Gynecol*. 1985;92:256-9.
3. Brincat M, Versi E, Moniz CF, et al. Skin collagen changes in postmenopausal women receiving different regimens of estrogen therapy. *Obstet Gynecol*. 1987;70:123-7.
4. Castelo-Branco C, Duran M, González-Merlo J. Skin collagen changes related to age and hormone replacement therapy. *Maturitas*. 1992;15:113-9.
5. Dunn LB, Damesyn M, Moore AA, et al. Does estrogen prevent skin aging? Results from the first National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). *Arch Dermatol*. 1997;133:339-42.
6. Callens A, Vaillant L, Lecomte P, et al. Does hormonal skin age aging exist? A study of the influence of different hormone therapy regimens on the skin of postmenopausal women using non-invasive techniques. *Dermatology*. 1996; 193:289-94.
7. Schmidt JB, Binder M, Demshik G, et al. Treatment of skin aging with topical estrogens. *Int J Dermatol*. 1996;35:669-74.
8. Ashcroft GS, Greenwell-Wild T, Horan MA, et al. Topical estrogen accelerates cutaneous wound healing in aged humans associated with an altered inflammatory response. *Am J Pathol*. 1999;155:1137-46.
9. Patriarca MT, Goldman KZ, Santos JM, et al. Effects of topical estradiol on the facial skin collagen of postmenopausal women under oral hormone therapy on facial skin. A pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol*. 2007;130:202-5.
10. Brincat M, Moniz CF, Studd JW, et al. Sex hormones and skin collagen content in postmenopausal women. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;227:1337-8.
11. Silva LA, Carbonel AAF, Barbosa de Moraes AR, et al. Collagen concentration on the facial skin of postmenopausal women after topical treatment with estradiol and genistein: a randomized double-blind controlled trial. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(11):845-8.



12. Albright F, Bloomberg E, Smith PH. Postmenopausal osteoporoses. *Trans Assoc Am Phys.* 1940;55:298-305.
13. Maheux R, Naud F, Rioux M. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of conjugated estrogens on skin thickness. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:42-9.
14. Patriarca MT, Barbosa de Moraes AR, Nader HB, et al. Hyaluronic acid concentration in postmenopausal facial skin after topical estradiol and genistein treatment: a double-blind, randomized clinical trial of efficacy. *Menopause.* 2013;20(3):336-41.
15. Margolis DJ, Knauss J, Bilker W. Hormone replacement therapy and prevention of pressure ulcers and venous leg ulcers. *Lancet.* 2002;359:675-7.
16. Ashcroft GS, Dodsworth J, Van Boxtel E. Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an increased in TGF β 1 levels. *Nature Med.* 1997;3:1209-15.
17. Calleja-Agius J, Brincat M. The effect of menopause on the skin and other connective tissues. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(4):273-7.
18. Shah M, Foreman DM, Ferguson MW. Control of scarring in adult wounds by neutralizing antibody to transforming growth factor β . *Lancet.* 1992;339:213-4.
19. Gupta A, Driscoll MS. Do hormones influence melanoma? Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28:287-92.
20. Giorgi V, Gori S, Gandini S, et al. Oestrogen receptor beta and melanoma: a comparative study. *Br J Dermatol.* 2013;168:513-9.
21. Tang JY, Spaunhurst KM, Clebowski RT, et al. Menopausal hormone therapy and risks of melanoma and nonmelanoma skin cancers: Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1469-75.
22. Mackie RM, Bray CA. Hormone replacement therapy after surgery for stage 1 or 2 cutaneous melanoma. *Br J Cancer.* 2004;90(4):770-2.
23. Magliano M. Menopausal arthralgia: fact or fiction. *Maturitas.* 2010;67:29-33.
24. Szoeki CE, Circuttini FM, Guthrie JR, et al. The relationship of reports of aches and joint pains to menopausal transition: a longitudinal study. *Climateric.* 2008;11:55-62.
25. Klerk BM, Schiphof D, Groeneveld FP, et al. Limited evidence for a protective effect of unopposed oestrogen therapy for osteoarthritis of a hip: a systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:104-12.
26. Chlebowski RT. Aromatase inhibitor-associated arthralgias. *J Clin Oncol.* 2009;27:4932-4.
27. Jochems C, Islander U, Erlandsson M. Osteoporosis in experimental postmenopausal polyarthritis: the relative contributions of estrogen deficiency and inflammation. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R837-R843.
28. Mouritzen U, Christgau S, Lehmann HJ, et al. Cartilage turnover assessed with a newly developed assay measuring collagen type II degradation products: the influence of age, gender, menopause, hormone replacement therapy and bone mass index. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:332-6.
29. Park JH, Hong JH, Han K, et al. Relationship between hormone replacement therapy and spinal osteoarthritis: a nationwide health survey analysis of the elderly Korean population. *BMJ Open.* 2017;7(11):e018063.
30. Chlebowski RT, Cirillo DJ, Eaton CB, et al. Estrogen alone and joint symptoms in the Women's Health Initiative randomized trial. *Menopause.* 2013;20(6):600-8.
31. Baron YM, Brincat MP, Galea R, et al. Low intervertebral disc height in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures compared to hormone-treated and untreated postmenopausal women and premenopausal women without fractures. *Climateric.* 2007;10314-9.
32. Baron YM, Brincat MP, Galea R, et al. Intervertebral disc height in treated and untreated overweight post-menopausal women. *Hum Reprod.* 2005;20:3566-70.

Quais os efeitos da terapêutica hormonal nas manifestações emocionais da pós-menopausa?

Relator:

Marcelo Luis Steiner

Correlator:

César Eduardo Fernandes

As manifestações emocionais, principalmente sintomas depressivos e de ansiedade, são frequentes na transição da peri para a pós-menopausa¹. A ocorrência deles durante a transição menopausal e na pós-menopausa é preocupante, já que além de impactar na qualidade de vida, aumenta a mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV). Há incremento de 50% no risco de morte por DCV em mulheres com depressão nessa fase².

Considera-se que a flutuação estrogênica ocorrida nesse período seja um fator de risco para o aumento desses sintomas³⁻⁵. A conhecida ação estrogênica sobre sistemas neurotransmissores, como as vias serotoninérgica e dopaminérgica que regulam manifestações emocionais, corrobora esse raciocínio^{5,6} (nível de evidência: D).

Entretanto, evidências de que a flutuação hormonal seja diferente entre mulheres com e sem sintomas emocionais, ou mesmo que esse período de transição aumente o risco de distúrbios emocionais, são conflitantes. Em 2015, foi publicado um ensaio clínico que tinha o objetivo de avaliar o impacto da retirada do estrogênio em sintomas depressivos em mulheres na perimenopausa. Os autores identificaram que no grupo de mulheres com

história prévia de sintomas depressivos, aquelas que descontinuaram o estrogênio apresentaram aumento significativo na recorrência de sintomas⁷ (nível de evidência: B).

Por outro lado, uma revisão de estudos de coorte realizada por Judd et al. não encontrou associação entre transição menopausal e doença psiquiátrica⁸. Em uma revisão sistemática, Hickey et al. concluíram que sintomas depressivos e de ansiedade são comuns em mulheres na peri e pós-menopausa e as doenças psiquiátricas estão mais associadas a fatores de risco, como estresse psicossocial, sintomas vasomotores intensos e prolongados e história prévia de doença psiquiátrica⁹.

Uma revisão sistemática de 24 ensaios clínicos placebo-controlados, realizada por Rubinow et al., concluiu que há poucas evidências para aceitar o uso de estradiol na melhora de sintomas emocionais em mulheres “não depressivas” e alguma evidência para embasar sua eficácia como antidepressivo em mulheres na perimenopausa, mas não na pós-menopausa² (nível de evidência: B).

Existem alguns ensaios clínicos avaliando especificamente os efeitos da terapêutica hormonal nas manifestações emocionais. Todos possuem pequeno número de mulheres incluídas, curto período



do de tratamento, alguns não excluíram mulheres com diagnóstico de depressão, outros são abertos e com pequeno poder amostral¹⁰.

Em 2000, Schmidt et al. conduziram um ensaio clínico com o objetivo primário de avaliar a eficácia do estrogênio no tratamento da depressão em mulheres na perimenopausa com e sem sintomas vasomotores¹¹. Foram incluídas 34 mulheres entre 44 e 55 anos, que receberam 0,05 mg de 17-betaestradiol transdérmico ou placebo por três semanas. Depois desse período, as usuárias de estrogênio continuaram com a terapia e as do grupo placebo iniciaram o tratamento com estrogênio por mais três semanas. Todas foram avaliadas quanto à evolução do quadro depressivo e em relação a sintomas emocionais (23 itens de escala específica) nos momentos basal, três e seis semanas. Após três semanas, os resultados mostraram que o grupo intervenção apresentou melhora dos sintomas emocionais em relação ao início do estudo ($p < 0,01$) e desempenho superior ao do grupo placebo ($p < 0,01$). Os sintomas vasomotores não influenciaram o resultado (nível de evidência: B).

Um estudo semelhante foi realizado no ano seguinte por Soares et al.¹². Foram incluídas 50 mulheres entre 44 e 55 anos com irregularidade menstrual, FSH > 25 UI/L e com diagnóstico de depressão maior, menor ou crônica (distímia). A randomização foi feita entre o grupo intervenção que utilizou 100 µg de 17-betaestradiol transdérmico e o grupo placebo. Todas participantes foram acompanhadas por 12 semanas e submetidas no início e ao final do estudo à Escala de Depressão de Montgomery-Asberg. Na comparação entre os grupos, os resultados mostraram que a remissão dos sintomas foi superior no grupo tratado com estrogênio ($p = 0,001$), independentemente do tipo de depressão (nível de evidência: B).

De modo divergente dos resultados apresentados nos estudos anteriores, um ensaio clínico realizado por Morrison et al. concluiu que o estradiol não pode ser considerado terapêutica para a depres-

são¹³ (nível de evidência: B). Nesse estudo, foram incluídas 57 mulheres na pós-menopausa (idade média de 62 anos) com diagnóstico de depressão, que foram divididas em dois grupos: um recebeu 0,1 mg/dia de 17-betaestradiol transdérmico ($n = 31$) e o outro, placebo ($n = 26$). O período de acompanhamento durou oito semanas e os sintomas depressivos foram avaliados pelas escalas de Avaliação de Depressão de Hamilton e *Center for Epidemiologic Studies Depression*. Os resultados não mostraram diferenças entre os grupos intervenção e placebo.

Considerando mulheres sem diagnóstico prévio de depressão, em 2003 foi realizado um ensaio clínico envolvendo 152 chinesas histerectomizadas na pós-menopausa¹⁴. O objetivo do estudo foi avaliar o efeito de diferentes doses de estradiol nos sintomas vasomotores, nos sintomas emocionais e na qualidade de vida. As participantes foram divididas em três grupos, tendo um recebido 2 mg de estradiol ($n = 50$), outro, 1 mg de estradiol ($n = 52$) e outro, placebo ($n = 50$). O tempo de observação foi de 12 meses e os sintomas emocionais foram avaliados pela escala *Hospital Anxiety and Depression*.

Os resultados não mostraram qualquer diferença dos grupos que utilizaram estradiol em relação ao grupo placebo (nível de evidência: B). Vale ressaltar que esse estudo não definiu de maneira adequada o critério de pós-menopausa, não demonstrou que os grupos eram semelhantes entre si no momento basal e não excluiu mulheres com diagnóstico prévio de depressão.

Em 2011, um ensaio clínico randomizado e placebo-controlado objetivou investigar a eficácia da TH nos sintomas emocionais em mulheres histerectomizadas na pós-menopausa¹⁵. Foram incluídas 76 mulheres randomizadas em um grupo intervenção que utilizou 0,625 mg/dia de estrogênio equino conjugado (EEC) e um grupo que recebeu placebo. O acompanhamento durou seis meses e os sintomas de depressão e ansiedade foram ava-



liados mensalmente, por meio do Inventário de Depressão de Beck (BDI) e pela Escala de Ansiedade de Hamilton.

Em ambos os grupos, os resultados mostraram que a pontuação da BDI foi superior em todos os meses ($p < 0,01$) e os sintomas de ansiedade melhoraram a partir do terceiro mês quando comparados ao momento basal do estudo. Entretanto, os grupos intervenção e placebo não apresentaram diferenças para sintomas emocionais. Os autores concluíram que a terapia estrogênica não se associa à melhora dos sintomas emocionais em mulheres na pós-menopausa, hysterectomizadas e não depressivas (nível de evidência: A). Ressalta-se que esse estudo utilizou um tipo de terapia estrogênica diferente dos demais estudos e que as pacientes possuíam tempo de menopausa médio de 3,5 anos (grupo EEC) e 3,9 anos (placebo) no momento da inclusão.

Em 2015, ocorreu a publicação dos resultados do *Kronos Early Estrogen Prevention Study – Cognitive and Affective Study* (KEEPS-Cog), um estudo auxiliar do *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS)¹⁶. Das 727 mulheres incluídas no KEEPS, 693 (95,3%) participaram do KEEPS-Cog. Destas, 220 foram randomizadas para receber, durante quatro anos, 0,45 mg/dia de EEC oral associado a 200 mg/dia de progesterona micronizada (m-P) nos primeiros 12 dias de cada mês; 211 foram randomizadas para receber 50 µg/dia de estradiol transdérmico (t-E2) associado a 200 mg/dia de m-P nos primeiros 12 dias de cada mês e 262 para receber placebo. Dentre os objetivos primários desse estudo, havia a avaliação de sintomas emocionais por meio de questionário específico conhecido como *Profile of Mood States* (POMS). Nele, as mulheres são solicitadas a classificar, usando escala Likert de 5 pontos, 65 adjetivos para indicar a concordância entre o adjetivo e seu humor em relação à última semana. O resultado é resumido em seis subclassificações: tensão-ansiedade, depressão-desânimo,

raiva-hostilidade, fadiga, vigor e confusão-perplexidade. POMS foi desenvolvido para ser utilizado em população não depressiva e é sensível para variações subclínicas no estado emocional.

Tais resultados mostraram que mulheres utilizando ECC por quatro anos apresentaram melhor desempenho, com impacto clínico de média a pequena intensidade (*effect size* [ES]) na avaliação das subclasses tensão-ansiedade ($ES = 0,26$; $p < 0,001$) e depressão-desânimo ($ES = 0,49$; $p < 0,001$) do POMS em relação ao grupo placebo.

A população de mulheres que utilizaram t-E2 não demonstrou qualquer diferença em relação ao grupo placebo. Os autores concluíram que para mulheres saudáveis na transição menopausal ou nos primeiros anos de pós-menopausa o uso de ECC oral apresentaria, apesar de marginal, benefícios para sintomas de ansiedade e depressão. O estrogênio transdérmico, de maneira incompreendida pelos autores, não demonstrou tais benefícios (nível de evidência: A).

No início de 2018, foram publicados os resultados do ensaio clínico duplo-cego, placebo-controlado e randomizado que tinha o objetivo primário de avaliar a eficácia da reposição com 0,1 mg/dia de estradiol transdérmico associado ao uso intermitente (12 dias a cada três meses) de 200 mg de progesterona micronizada por 12 meses na prevenção do início de sintomas depressivos em mulheres eutímicas na perimenopausa ou na pós-menopausa inicial¹⁷.

No momento basal e nos meses 1, 2, 4, 6, 8, 10 e 12 depois da randomização, avaliaram-se a pontuação da escala de depressão do Centro para Estudos Epidemiológicos (Center for Epidemiological Studies-Depression Scale [CES-D]) e a incidência de sintomas depressivos clinicamente significativos, definida como pontuação CES-D superior a 16. Mulheres do grupo placebo foram mais suscetíveis a apresentar pontuação superior a 16 na escala CES-D pelo menos uma vez durante o estudo em



comparação ao grupo que utilizou estradiol (32,3% versus 17,3%; *odds ratio* [OR]: 2,5; 95%IC: 1,1-5,7; $p = 0,03$) e também apresentaram maiores valores médios do CES-D ao longo do estudo ($p = 0,03$).

Na comparação entre os grupos, o benefício no humor com o estradiol mostrou ser evidente em mulheres no período inicial da transição menopausal (β : -4,2; SEM: 1,2; $p < 0,001$) e não na fase tardia da transição (β : -0,9; SEM: 0,3; $p = 0,23$) ou nas mulheres na pós-menopausa (β : - 0,3; SEM: 1,1;

$p = 0,92$). Os autores concluíram que o uso de estradiol transdérmico por 12 meses pode ser uma opção para prevenir sintomas depressivos em mulheres eutímicas na perimenopausa ou na pós-menopausa inicial. Ressalta-se que, apesar de um ensaio clínico, esse estudo apresenta o tamanho amostral de 172 mulheres randomizadas. Os autores confessaram que os adesivos do grupo intervenção e placebo não eram iguais (o mascaramento pode ter sido comprometido) e a dose de estradiol utilizada não é convencional (nível de evidência: B).

Conclusões da plenária

- Há evidências clínicas de benefícios da TH para alívio de sintomas depressivos na transição menopausal (nível de evidência: A).
- Os dados disponíveis são conflitantes quanto à indicação da TH para tratamento de depressão em mulheres na pós-menopausa (nível de evidência: B).
- Os dados existentes não permitem definir se há diferença na resposta terapêutica de acordo com o tipo de estrogênio, a dose empregada e a via de administração utilizada (nível de evidência: B).
- Os dados são insuficientes para afirmar que a terapia estrogênica combinada seja inferior à terapia estrogênica isolada nos sintomas emocionais (nível de evidência: B).

Referências bibliográficas

1. Mishra GD, Kuh D. Health symptoms during midlife in relation to menopausal transition: British prospective cohort study. *BMJ*. 2012;344:e402.
2. Rubinow DR, Johnson SL, Peter J, et al. Efficacy of estradiol in perimenopausal depression: so much promise and so few answers. *Depression and Anxiety*. 2015;32:539-49.
3. Huo L, Straub RE, Roca C, et al. (2007) Risk for premenstrual dysphoric disorder is associated with genetic variation in ESR1, the estrogen receptor alpha gene. *Biol Psychiatry*. 2007;62(8):925-33.
4. Halbreich U, Kahn LS. Role of estrogen in the aetiology and treatment of mood disorders. *CNS Drugs*. 2001;15(10):797-817.
5. Amin Z, Canli T, Epperson CN. Effect of estrogen-serotonin interactions on mood and cognition. *Behav Cogn Neurosci Rev*. 2005;4(1):43-58.
6. Daniel JM, Sulzer JK, Hulst JL. Estrogen increases the sensitivity of ovariectomized rats to the disruptive effects produced by antagonism of D2 but not D1 dopamine receptors during performance of a response learning task. *Horm Behav*. 2006;49(1):38-44.
7. Schmidt PJ, Ben Dor R, Martinez PE, et al. Effects of estradiol withdrawal on mood in women with past perimenopausal depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(7):714-26.
8. Judd FK, Hickey M, Bryant C. Depression and midlife: are we overpathologising the menopause? *J Affect Disord*. 2011 Jan 24.
9. Hickey M, Bryant C, Judd F. Evaluation and management of depressive and anxiety symptoms in midlife. *Climacteric*. 2012 Feb;15(1):3-9.
10. Worley R, Davis SR, Gavrilidis E, et al. Hormonal therapies for new onset and relapsed depression during perimenopause. *Maturitas*. 2012;73:127-33.
11. Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, et al. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2000 Aug;183(2):414-20.
12. Soares CN, Almeida OP, Joffe H, et al. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*. 2001 Jun;58(6):529-34.
13. Morrison MF, Kallan MJ, Ten Have T, et al. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2004;55:406-12.
14. Haines JC, Yim SF, Chung TKH, et al. A prospective, randomized, placebo-controlled study of the dose effect of oral oestradiol on menopausal symptoms, psychological well being, and quality of life in postmenopausal Chinese women. *Maturitas*. 2003;44:207-14.
15. Demetrio FV, Rennó Jr J, Gianfaldoni A, et al. Effect of estrogen replacement therapy on symptoms of depression and anxiety in non-depressive menopausal women. A randomized double-blind, controlled study. *Arch Womens Ment Health*. 2011;14:479-86.
16. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, et al. Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from the randomized, controlled KEEPS – Cognitive and Affective Study. *PLoS Med*. 2015;12(6).
17. Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, et al. Efficacy of transdermal estradiol and micronized progesterone in the prevention of depressive symptoms in the menopause transition. A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2018 Feb 1;75(2):149-57.

Quais os efeitos da terapêutica hormonal na massa óssea e no risco de fratura por fragilidade óssea?

Relator:

Ben-Hur Albergaria

A osteoporose é uma doença esquelética sistêmica caracterizada por diminuição da resistência óssea (integração entre quantidade e qualidade óssea) que predispõe a um risco aumentado de fraturas¹ (nível de evidência: D). Essa condição se tornou um importante problema de saúde pública em razão da elevada morbidade e da mortalidade decorrente das fraturas osteoporóticas e porque sua prevalência e incidência aumentam dramaticamente à medida que se experimenta um aumento da expectativa de vida em todo o mundo² (nível de evidência: D).

Entre as inúmeras intervenções farmacológicas reconhecidas para a prevenção e o tratamento da osteoporose pós-menopáusia, a terapêutica hormonal (TH) tem um papel diferenciado por suas complexas ações esqueléticas e extraesqueléticas. Os estrogênios (E), usados isoladamente ou em combinação com os progestagênios (P), apresentam reconhecido efeito inibidor da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos, com repercussão importante na massa óssea e no risco de fraturas osteoporóticas³ (nível de evidência: A). Em relação aos progestagênios isolados, em razão da limitada evidência de sua ação no osso,

serão analisados os efeitos da tibolona, único progestagênio com comprovada eficácia antifratura⁴ (nível de evidência: A).

Efeitos da terapêutica hormonal na densidade mineral óssea

Numerosos ensaios clínicos randomizados (ECRs) têm demonstrado que uma variedade de regimes de TH aumenta a densidade mineral óssea (DMO). Uma metanálise publicada em 2002 analisou 57 ECRs de TH e verificou aumento consistente na DMO em todos os sítios, com ganho médio em dois anos de 6,8% na coluna lombar e de 4,1% no colo femoral. A metanálise reportou também um forte efeito de dose-resposta da TH na DMO quando os vários estudos eram agrupados por dose para comparação. Aos dois anos, aumentos médios de DMO na coluna lombar foram de 3,9% e 8% com o uso de doses equivalentes a estrogênios conjugados (EEC) de 0,3 mg e 0,9 mg, respectivamente. Uma comparação entre os diversos estudos também demonstrou efeito dose-resposta³ (nível de evidência: A).



Dois ECRs grandes e de longa duração confirmaram os achados anteriores. No *Postmenopausal Estrogen-Progestin Intervention Trial* (Estudo PEPI), 875 mulheres menopausadas com idade de 45 a 64 anos foram randomizadas para EEC 0,625 mg/dia, EEC 0,625 mg associado a progestagênio (acetato de medroxiprogesterona [AMP] ou progesterona micronizada [PM]) diariamente ou placebo, por três anos. As pacientes alocadas para TH experimentaram um aumento de DMO de 3,5% a 5% na coluna lombar e de 1,7% no colo do fêmur, comparado à perda de 1,7% e 1,8% na coluna e no colo do fêmur, respectivamente, naquelas designadas para o grupo placebo⁵ (nível de evidência: A).

No estudo WHI, braço estroprogestativo [WHI (E+P)], 16.608 mulheres menopausadas com idade entre 50 e 79 anos foram randomizadas para EEC 0,625 mg associado a AMP 2,5 mg diariamente ou placebo. A densitometria óssea (DXA) foi realizada em um subgrupo de 1.024 participantes. Comparados a placebo após um seguimento médio de cinco anos, E+P aumentaram significativamente a DMO na coluna lombar e no fêmur, em 4,5% e 3,7%, respectivamente⁶ (nível de evidência: A).

No WHI braço estrogênico isolado [WHI (E)], 10.739 mulheres menopausadas histerectomizadas, com idade entre 50 e 79 anos, foram randomizadas para EEC 0,625 mg diariamente ou placebo. Após uma média de seis anos, DXA realizada em um subgrupo de 938 participantes demonstrou aumento de 7,1% na coluna lombar entre aquelas randomizadas para EEC comparado com aumento de 1,9% nas randomizadas para placebo. No fêmur, houve um aumento estatisticamente significativo de 1,8% de DMO com o uso de EEC e perda de 1,95% nas pacientes alocadas no grupo placebo⁷ (nível de evidência: A).

A via de administração não parece ser um fator na efetividade da TH em preservar a massa óssea. TH oral, transdérmica e vaginal têm demonstrado efeitos benéficos na DMO⁸⁻¹⁰ (nível de evidência: A). A dose sistêmica de estrogê-

nio liberada por um anel vaginal de 0,05 mg de estradiol produz níveis estrogênicos plasmáticos suficientes para aumentar a DMO. Já anéis com dose mais baixa de estradiol, desenhados especificamente para efeito local vaginal, não impactam a DMO¹⁰. Entretanto, em relação a estrogênio transdérmico, a ultrabaixa dose de 0,014 mg de estradiol demonstrou ser efetiva em mulheres entre 60 e 80 anos, com mais de cinco anos desde a menopausa e com T-score de - 2,0 ou menos¹¹ (nível de evidência: A). DMO foi 2% maior na coluna lombar nas usuárias de adesivo transdérmico de estradiol do que de placebo e 1,2% maior no fêmur ($p < 0,001$). Tipicamente, maiores aumentos de DMO têm sido relatados com o uso de doses convencionais de estrogênio (0,625 mg de EEC ou equivalente).

A adição de progestagênio à terapia estrogênica não parece mudar os resultados na DMO de maneira significativa³ (nível de evidência: A). Em uma análise por intenção de tratar (intention-to-treat) do estudo PEPI descrito anteriormente, houve um aumento significativamente maior na DMO da coluna lombar daquelas mulheres designadas para EEC 0,625 mg + AMP 2,5 mg diários comparados a outros regimes, mas na análise de participantes aderentes ao tratamento, não houve diferença estatisticamente significativa entre usuárias de EEC isolado e os outros três regimes que incluíram progestagênio⁵ (nível de evidência: A).

Um ECR especificamente delineado para avaliar o efeito independente dos progestagênios sobre a DMO mostrou que PM 300 mg/dia, AMP 10 mg/dia e noretisterona (NET) 1 mg/dia administrados isoladamente não produziram mudança apreciável nos biomarcadores da remodelação óssea nem na DMO. Diminuição da DMO na coluna lombar foi observada com AMP e PM, ocorrendo estabilidade da DMO basal com o uso de NET¹² (nível de evidência: A). Os dados de WHI(E+P) e WHI(E) demonstraram aumentos percentuais de DMO similares^{6,7} (nível de evidência: A).



Em relação à tibolona, a primeira demonstração de seus efeitos esqueléticos benéficos ocorreu na década de 1980. Um ECR avaliou o efeito da tibolona versus placebo na prevenção da perda óssea em mulheres na pós-menopausa inicial utilizando a medida do conteúdo mineral ósseo metacárpico. Esse estudo mostrou a preservação da massa óssea ao longo de dois anos¹³ (nível de evidência: A). Outro ECR, agora com a densitometria óssea convencional (DXA), confirmou aumento da DMO na coluna lombar (2,0% e 2,6% para 1,25 e 2,5 mg/dia de tibolona, respectivamente) e no fêmur total (1,3% e 2,1% para 1,25 e 2,5 mg/dia de tibolona), após dois anos de acompanhamento em mulheres no início da pós-menopausa¹⁴ (nível de evidência: A). Entretanto, a evidência mais robusta sobre o impacto da tibolona sobre a DMO vem do estudo *Long-Term Intervention on Fractures with Tibolone* (LIFT).

Nesse estudo randomizado, envolvendo 4.538 mulheres de 60 a 85 anos que apresentavam T-score $\leq -2,5$ ou T-score $\leq -2,0$ associado à evidência radiológica de fratura vertebral, houve alocação para tibolona uma vez ao dia (dose de 1,25 mg) ou placebo. Em comparação com o grupo placebo, o grupo tibolona teve aumento significativo na DMO de 4,8% na coluna lombar e de 3,1% no colo do fêmur⁴ (nível de evidência: A).

Efeitos da terapêutica hormonal no risco de fraturas

Um extenso corpo de evidências suporta o efeito positivo da TH na redução do risco de fraturas osteoporóticas. Estudos observacionais reportaram redução de fraturas com o uso de TH, tanto com terapia estrogênica quanto estroprogestativa¹⁵⁻²⁷ (nível de evidência: B). Enquanto a faixa de redução de risco reportada entre esses estudos é considerável (30% a 70%), a maioria indicou taxas de redução de 30% ou mais em vários sítios esquelé-

ticos. Como em todos os estudos observacionais, questões relacionadas a viés de seleção, de aderência a tratamento e de efeito do usuário sadio devem ser levadas em consideração.

Dois grandes estudos observacionais merecem atenção especial: o *Million Women Study*, uma grande coorte prospectiva britânica, relatou a respeito de 138.737 mulheres pós-menopáusicas com idade de 50 a 69 anos, que foram observadas por um período médio de 2,8 anos. Nesse estudo, as usuárias correntes de TH apresentaram significativa redução de 38% no risco de fraturas ($p < 0,001$). Como esse estudo incluiu uma variedade de regimes hormonais, uma comparação entre os regimes pôde ser feita. Tais comparações demonstraram apenas pequenas diferenças no efeito dos vários regimes, sugerindo fortemente um efeito de classe²⁵ (nível de evidência: A).

Outro importante estudo observacional foi o *National Osteoporosis Risk Assessment* (NORA), com 200.160 mulheres com idade igual ou superior a 50 anos, demonstrando taxas 25% a 29% mais baixas de fraturas em usuárias correntes de TH²⁴ (nível de evidência: A).

ECRs também têm demonstrado reduções no risco de fratura estatisticamente significativas com o uso de TH. O estudo WHI é o maior ECR com dados de fratura para TH. Ambos os braços do WHI, terapia com estrogênio isolado e combinação estroprogestativa, demonstraram redução aproximada de 30% nas fraturas de quadril e fraturas vertebrais clínicas, além de 24% a 29% de redução em todas as fraturas osteoporóticas, sendo todos esses achados estatisticamente significantes^{6,7} (nível de evidência: A). De maneira geral, esses achados são consistentes com os dados observacionais mencionados anteriormente e com várias metanálises da eficácia da TH na redução do risco de fraturas em mulheres na pós-menopausa^{3,28,29} (nível de evidência: A).

Uma diferença interessante entre o WHI e a metanálise de Torgensen e Bell-Seyer²⁸ é que o ECR



demonstrou que os efeitos benéficos da TH na redução de fraturas não são influenciados pela idade da paciente ou pelo tempo decorrido desde a menopausa, como sugeria a mencionada metanálise. Além disso, WHI demonstrou que a eficácia antifratura da TH não difere de acordo com outros reconhecidos fatores de risco para fraturas, incluindo índice de massa corpórea, baixa ingestão de cálcio, história de quedas ou histórico pessoal/familiar de fraturas^{6,7} (nível de evidência: A).

É importante também ressaltar que o delineamento do WHI não satisfaz os padrões habituais de ECRs de fármacos para o tratamento da osteoporose, pois o diagnóstico de osteoporose não era um requerimento de elegibilidade para o estudo. DMO da coluna lombar e do fêmur proximal foram medidas no WHI, mas em apenas 6% dos participantes (1.024 mulheres), como anteriormente mencionado. No geral, o T-score médio foi de - 1,0 no fêmur e - 1,3 na coluna vertebral; T-scores não diferiram entre os grupos.

Aproximadamente 10% das mulheres do grupo E+P foram consideradas como tendo osteoporose com base no seu índice T em comparação com 12% no grupo do placebo. Essa diferença não foi estatisticamente significativa. A maioria das mulheres (53% a 58%) foi considerada como tendo baixa massa óssea e, em cerca de um terço, a DMO foi considerada normal. Ainda assim, TH diminuiu, de maneira estatisticamente significativa, o risco de fraturas osteoporóticas em uma população não especificamente selecionada por ter alto risco de fratura; este benefício não tem sido demonstrado com nenhuma outra terapia antiosteoporose^{6,7} (nível de evidência: A).

Em relação ao papel da TH no risco de fraturas osteoporóticas, duas questões merecem ainda atenção: o efeito da descontinuação da TH e evidências antifraturas dos regimes de TH de baixa dose. O impacto da descontinuação de TH na DMO da coluna e do quadril em mulheres pós-menopáusicas foi avaliado em ECRs que

demonstraram rápida perda óssea^{30,31} (nível de evidência: A). A descontinuação da TH resulta em rápido declínio do benefício de redução do risco de fratura de quadril após a descontinuação da medicação, mas nenhum efeito rebote na ocorrência de fraturas foi observado. Benefícios residuais contra fraturas clínicas totais foram observados no braço de estrogênio isolado do WHI (hazard ratio (HR): 0,85 [intervalo de confiança [IC95%]: 0,73-0,98])³² e contra fraturas de quadril (HR: 0,81 [IC95%: 0,68-0,97]) na combinação estroprogestativa daquele estudo quando considerados os dados cumulativos do estudo (período de intervenção e acompanhamento pós-interrupção totalizando 13 anos de seguimento)³³.

Quanto ao risco de fraturas pós-descontinuação da TH, benefícios persistentes antifratura de quadril (HR: 0,81 [IC95%: 0,68-0,97]) foram encontrados apenas com a combinação estroprogestativa nos dados cumulativos do WHI (período de intervenção e acompanhamento pós-interrupção totalizando 13 anos de seguimento)³². Dados relativos apenas ao período de pós-intervenção propriamente dito mostraram que, após cinco anos de interrupção, o benefício residual foi observado apenas para o risco de fraturas totais no braço de estrogênio isolado, mas não houve redução nas fraturas com a combinação estroprogestativa. Nenhum risco de rebote de fraturas foi observado para ambos os esquemas³² (nível de evidência: A). Quanto à baixa dose, ao contrário das doses convencionais, não há dados disponíveis que avaliem seu efeito na redução de fraturas.

O estudo LIFT⁴ foi delineado para avaliar definitivamente a eficácia antifratura da tibolona. As pacientes foram randomizadas para receber placebo ou 1,25 mg de tibolona e, após um seguimento médio de 2,7 anos, a tibolona reduziu a incidência de fraturas vertebrais em 45% e de fraturas não vertebrais em 26%. Este estudo foi interrompido antes do término previsto para três anos porque a tibolona aumentou o risco de acidente vascular



cerebral, embora o risco absoluto fosse pequeno⁴ (nível de evidência: A).

Efeitos esqueléticos da combinação de estrogênios conjugados-bazedoxifeno

A busca por alternativas eficazes e seguras à TH convencional na pós-menopausa levou ao desenvolvimento de uma nova classe de medicamentos chamados complexo estrogênico tecido-seletivo (TSEC), uma combinação de estrogênios conjugados e um modulador seletivo do receptor estrogênico (SERM), para o tratamento de mulheres na pós-menopausa com o útero intacto. A justificativa para TSEC em mulheres com útero é que o componente estrogênico é um tratamento eficaz para sintomas de deficiência de estrogênio e pode fornecer proteção esquelética, enquanto o SERM seria equivalente ou superior aos progestagênios na prevenção da estimulação dos tecidos endometrial e mamário. O primeiro TSEC a receber aprovação regulatória (Estados Unidos e Europa) foi uma combinação de estrogênios conjugados (EC) e bazedoxifeno (BZA). A eficácia e a segurança de EC/BZA foram estudadas em cinco estudos clínicos de fase III, randomizados, controlados por placebo, denominados estudos SMART (*Selective estrogens, Menopause, and Response to Therapy Studies*)³⁴. Juntos, tais estudos incluíram mais de 7.500 mulheres pós-menopáusicas não hysterectomizadas saudáveis, com e sem sintomas menopausais.

Os efeitos de EC/BZA na saúde óssea foram avaliados nos estudos SMART-1, SMART-4 e

SMART-5³⁵⁻³⁷. EC 0,45 mg/BZA 20 mg aumentaram a DMO na coluna lombar e no fêmur total, enquanto a DMO diminuiu nos grupos placebo nos três ensaios. EC/BZA também foram associados a menor declínio na DMO do colo femoral em comparação com placebo (nível de evidência: A). Além disso, em todos os três ensaios, CE/BZA reduziram significativamente a remodelação óssea com base nos marcadores séricos (osteocalcina, C-telopeptídeo) (nível de evidência: A). Não existem dados de eficácia antifratura com TSEC até o presente momento.

Finalmente, determinar o perfil de risco/benefício para pacientes individuais, considerando o uso da TH para prevenção e tratamento da osteoporose, é muito importante. Apesar de os relatos iniciais do WHI em 2002 indicarem que TH poderia causar mais danos do que benefícios quando utilizada para prevenção de doenças crônicas do envelhecimento, entre elas a osteoporose, análises posteriores mais rigorosas desse mesmo estudo demonstraram, de maneira clara, os efeitos da idade e do momento do início da TH nesse perfil de risco/benefício dessa terapia, configurando o conceito hoje amplamente conhecido e aceito de "janela de oportunidade".

Isto significa que os riscos da terapia de reposição na menopausa podem ser bem menores, enquanto os benefícios se mantêm em mulheres menopausadas mais jovens ou com menos tempo de pós-menopausa. Com base nesse conceito, apoia-se o início de TH na época da menopausa para tratar os sintomas relacionados à menopausa e prevenir a osteoporose em mulheres com alto risco de fratura³⁸ (nível de evidência: D).

Conclusões da plenária

- A TH aumenta a DMO e, em doses convencionais, reduz o risco de fraturas osteoporóticas em mulheres na pós-menopausa (nível de evidência: A).
- A diminuição do risco de fraturas promovida pela TH ocorre tanto em mulheres de baixo quanto de alto risco de fraturas (nível de evidência: A).



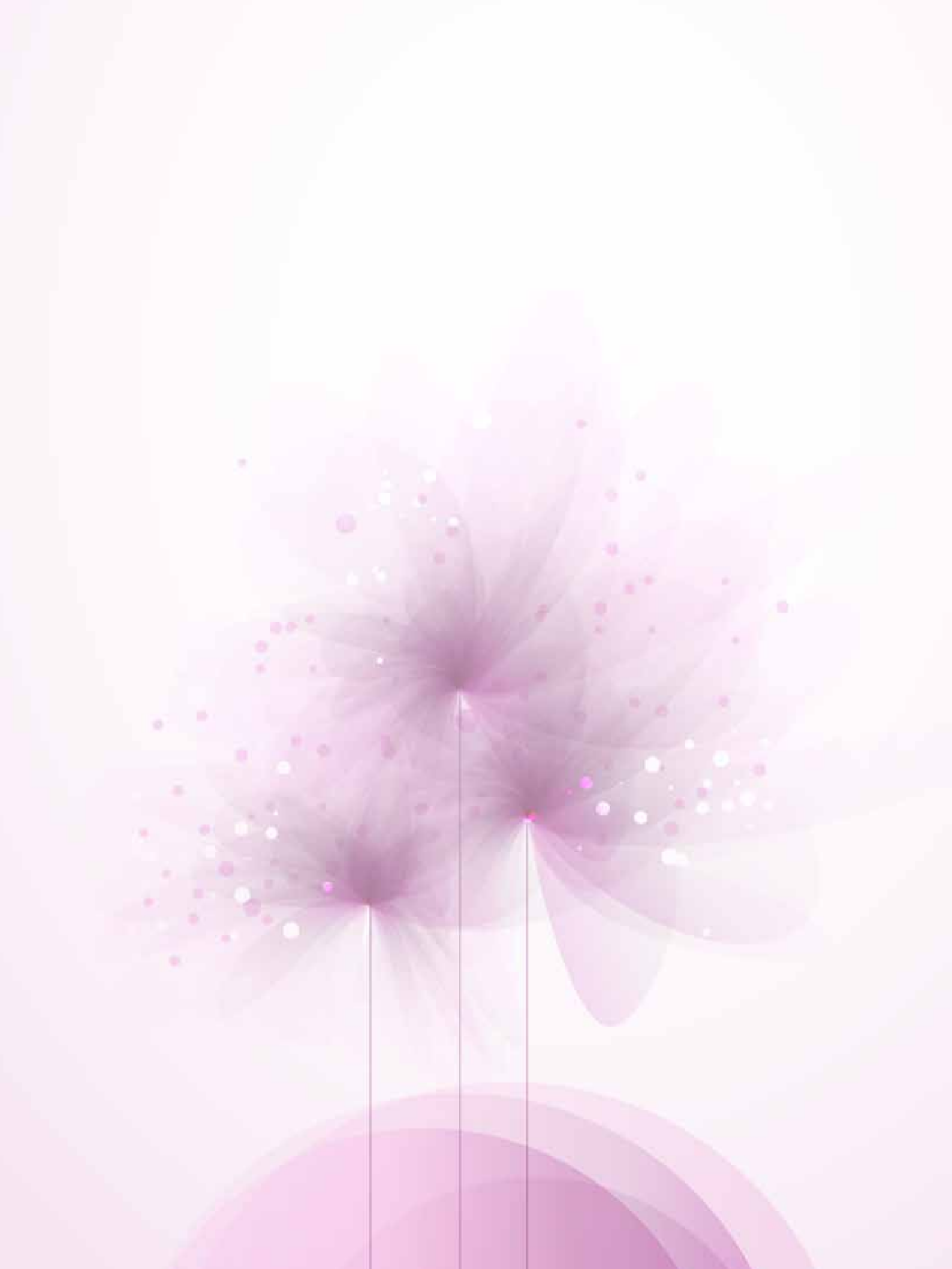
- A TH deve ser considerada como primeira opção para mulheres na transição menopausal e nos primeiros anos de pós-menopausa com risco de fratura de fragilidade (nível de evidência: D).
- Descontinuação da TH resulta em rápida perda de massa óssea (nível de evidência: A).
- A proteção antifratura declina após a descontinuação de TH, mas proteção residual até 13 anos de acompanhamento foi observada para fraturas de quadril (terapia estrogênica isolada) e fraturas clínicas totais (terapia estroprogestativa), não tendo sido encontrado nenhum risco de rebote de fratura pós-descontinuação da TH (nível de evidência: A).
- Há evidências de que tibolona propicie ganhos de DMO e redução do risco de fraturas osteoporóticas (nível de evidência: A).

Referências bibliográficas

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285:785-95.
2. Center JR, Bliuc D, Nguyen ND, et al. Osteoporosis medication and reduced mortality risk in elderly women and men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Apr;96(4):1006-14. Epub 2011 Feb 2.
3. Wells G, Tugwell P, Shea B, et al. The osteoporosis methodology group; the Osteoporosis Research Advisory Group. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocrine Reviews*. 2002 Aug;23(4):529-39.
4. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008;359(7):697-708.
5. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA*. 1996 Nov 6;276(17):1389-96.
6. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;290(13):1729-38.
7. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, et al. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the women's health initiative randomized trial. *J Bone Miner Res*. 2006;21(6):817-28.
8. Weiss SR, Ellman H, Dolker M. A randomized controlled trial of four doses of transdermal estradiol for preventing postmenopausal bone loss. *Transdermal Estradiol Investigator Group*. *Obstet Gynecol*. 1999;94(3):330-6.
9. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, et al. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA*. 2002;287(20):2668-76.
10. Al-Azzawi F, Lees B, Thompson J, et al. Bone mineral density in postmenopausal women treated with a vaginal ring delivering systemic doses of estradiol acetate. *Menopause*. 2005;12(3):331-9.
11. Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol*. 2004;104(3):443-51.
12. Liu JH, Muse KN. The effects of progestins on bone density and bone metabolism in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(4):1316-23.
13. Lindsay R, Hart A. Prospective double-blind trial of synthetic steroid (Org OD 14) for preventing postmenopausal osteoporosis. *Br J Med*. 1980;280:1207-9.
14. Bjarnason N, Bjarnason J, Rosenquist C, et al. Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:2419-22.
15. Weiss NS, Ure CL, Ballard JH, et al. Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with postmenopausal use of estrogen. *N Engl J Med*. 1980;303(21):1195-8.
16. Paganini-Hill A, Ross RK, Gerkins VR, et al. Menopausal estrogen therapy and hip fractures. *Ann Intern Med*. 1981;95(1):28-31.
17. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. *Ann Intern Med*. 1985 Mar;102(3):319-24.
18. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, et al. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women. The Framingham Study. *N Engl J Med*. 1987 Nov 5;317(19):1169-74.
19. Naessén T, Persson I, Adami HO, et al. Hormone replacement therapy and the risk for first hip fracture. A prospective, population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 1990 Jul 15;113(2):95-103.
20. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, et al. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med*. 1995 Jan 1;122(1):9-16.



21. Maxim P, Ettinger B, Spitalny GM. Fracture protection provided by long-term estrogen treatment. *Osteoporos Int*. 1995;5(1):23-9.
22. Michaëlsson K, Baron JA, Farahmand BY, et al. Hormone replacement therapy and risk of hip fracture: population based case-control study. The Swedish Hip Fracture Study Group. *BMJ*. 1998;316(7148):1858-63.
23. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sørensen OH, et al. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women - Results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *Maturitas*. 2000 Oct 31;36(3):181-93.
24. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA*. 2001 Dec 12;286(22):2815-22.
25. Banks E, Beral V, Reeves G, et al.; Million Women Study Collaborators. Fracture incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women. *JAMA*. 2004;291(18):2212-20.
26. Pasco JA1, Kotowicz MA, Henry MJ, et al. Hormone therapy and risk of non-vertebral fracture: Geelong osteoporosis study. *Osteoporos Int*. 2004 Jun;15(6):434-8.
27. Hundrup YA1, Ekholm O, Høidrup S, et al. Risk factors for hip fracture and a possible effect modification by hormone replacement therapy. The Danish nurse cohort study. *Eur J Epidemiol*. 2005;20(10):871-7.
28. Torgerson DL, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures. *JAMA*. 2001;285:2891-7.
29. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy. *JAMA*. 2002;288:872-81.
30. Gallagher JC1, Rapuri PB, Haynatzki G, et al. Effect of discontinuation of estrogen, calcitriol, and the combination of both on bone density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Nov;87(11):4914-23.
31. Greenspan SL1, Emkey RD, Bone HG, et al. Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2002 Dec 3;137(11):875-8.
32. Watts NB, Cauley JA, Jackson RD, et al.; Women's Health Initiative Investigators. No increase in fractures after stopping hormonotherapy: results from the Women's Health Initiative. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Jan 1;102(1):302-8.
33. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013 Oct 2;310(13):1353-68.
34. Parish SJ, Gillespie JA. The evolving role of oral hormonal therapies and review of conjugated estrogens/bazedoxifene for the management of menopausal symptoms. *Postgrad Med*. 2017 Apr;129(3):340-51.
35. Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R, et al. Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/ conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2009;92:1045-52.
36. Mirkin S, Komm BS, Pan K, et al. Effects of bazedoxifene/ conjugated estrogens on endometrial safety and bone in postmenopausal women. *Climacteric*. 2013;16:338-46.
37. Pinkerton JV, Harvey JA, Lindsay R, et al. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on the endometrium and bone: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E189-E198.
38. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017 Jul;24(7):728-53.



Quais os efeitos da terapêutica hormonal no risco cardiovascular em mulheres sem doença cardiovascular diagnosticada? E em mulheres que já apresentem a doença?

Relator:

César Eduardo Fernandes

Correlatores:

Elizabeth Jeha Nasser • Luciano de Melo Pompei •
Marcelo Luis Steiner • Rodolfo Strufaldi

A incidência de doenças cardiovasculares (DCV) aumenta dramaticamente com o envelhecimento populacional, especialmente nas mulheres. Segundo o Ministério da Saúde através do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), as DCV, especialmente o infarto do miocárdio (IM) e o acidente vascular cerebral (AVC), são as principais causas de morte em mulheres no Brasil¹.

Apesar de o risco de câncer de mama ser a principal preocupação das mulheres, sabemos que a maior incidência de morte nas mulheres se refere às DCV (Figuras 1 e 2).

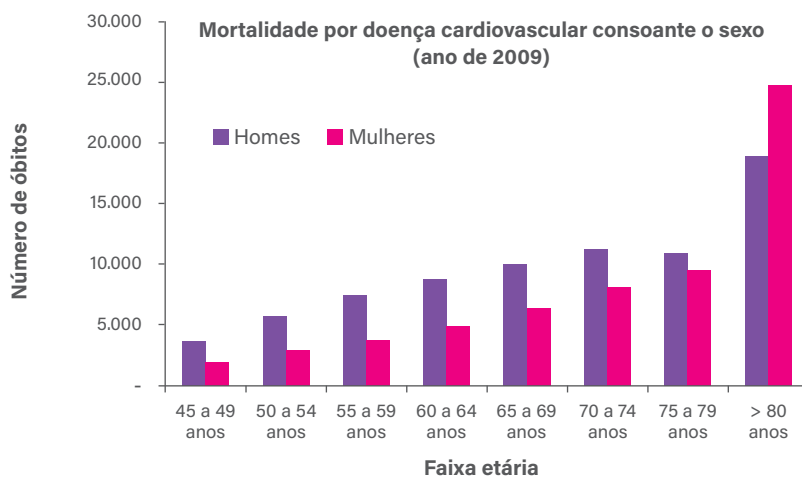


Figura 1. Mortalidade por DCV entre homens e mulheres no Brasil no ano de 2009 (fonte: Ministério da Saúde através SIM catalogado pela Classificação Internacional de Doenças (CID-10) e computados IM [CID-10: I20, I21, I22, I23, I24, I25] e AVC [CID-10: I63, I64]¹).

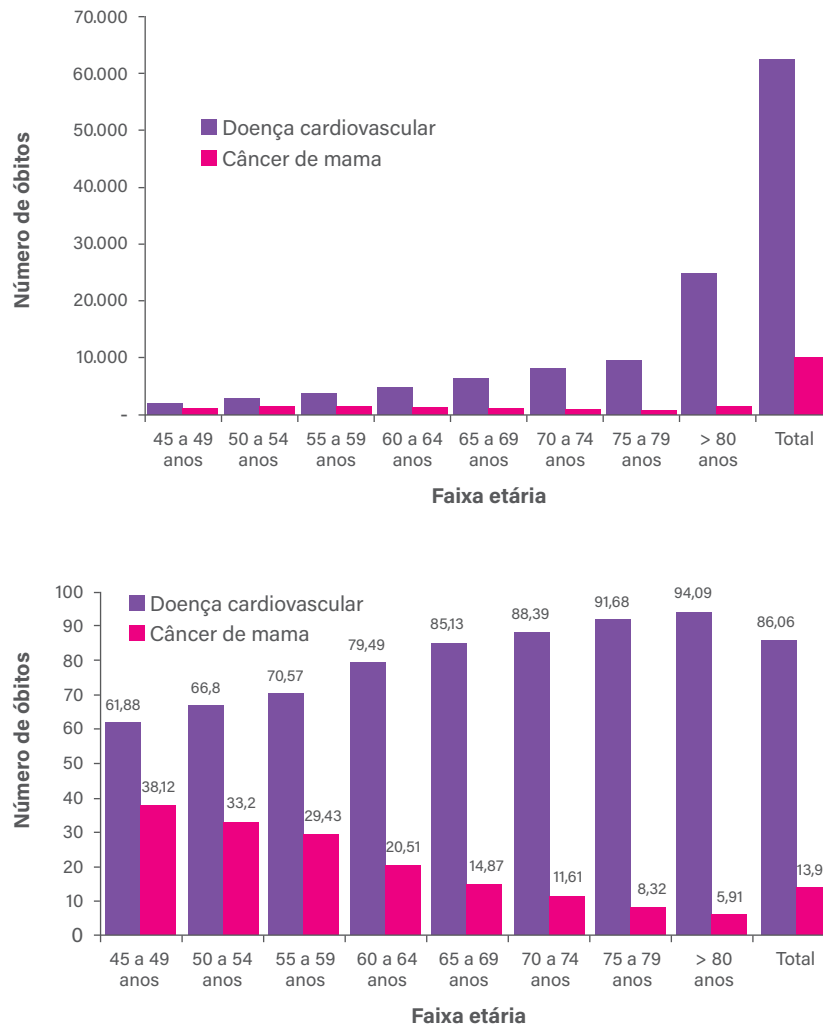


Figura 2. Mortalidade em números absolutos (painel superior) e em percentuais comparativos (painel inferior) por DCV e por câncer de mama em mulheres no Brasil no ano de 2009 (fonte: Ministério da Saúde através do SIM catalogados pela CID-10 e computados IM (CID-10: I20, I21, I22, I23, I24, I25), AVC (CID-10: I63, I64) e câncer de mama (CID-10: C50)¹.

Igual incidência de DCV é vista em outros países. Nos Estados Unidos, a doença cardíaca coronariana (DCC) também é a maior causa de morte entre mulheres com mais de 50 anos².

A despeito dessa incontestável maior prevalência de DCV na peri e na pós-menopausa, muitas mulheres que atravessam essa etapa da vida e mesmo muitos profissionais de saúde sublimam essa realidade. Dados da American Heart Association (AHA) demonstram que cerca de 60% das mulhe-

res não têm conhecimento suficiente acerca das DCVs, embora mais de 90% delas reconheçam que atividade física regular, redução de peso, controle do estresse e hábitos alimentares mais saudáveis, com redução de sal e colesterol na dieta, são medidas importantes para a redução do risco cardiovascular³.

As mulheres com múltiplos fatores de risco para DCV ou portadoras de síndrome metabólica (SM) (obesidade central, resistência à insulina e dislipi-



demia) são consideradas como de risco elevado para DCV. A prevalência de SM aumenta com a menopausa e pode explicar parcialmente a aceleração aparente das DCV após a menopausa. A transição menopáusica está associada com o aparecimento de muitos dos componentes da SM, incluindo o aumento da adiposidade central (intra-abdominal), uma mudança para um perfil lipídico e lipoproteico mais aterogênico, com aumento dos níveis plasmáticos de lipoproteína de baixa densidade (LDL), dos triglicérides (TG) e redução de lipoproteína de alta densidade (HDL). Também se observa aumento da glicemia e dos níveis de insulina⁴.

O surgimento desses fatores de risco pode se dever tanto ao resultado direto da falência ovariana como ao resultado indireto das consequências metabólicas resultantes da redistribuição de gordura central em decorrência da deficiência estrogênica.

Em relação à terapêutica hormonal (TH), o tratamento dos sintomas vasomotores de intensidade moderada a grave constitui sua principal indicação, sendo, pois, recomendada com grande frequência como medida terapêutica para aliviá-los com benefícios consideráveis sobre a qualidade de vida.

Por outro lado, deve-se lembrar que a TH exerce, em concomitância com o alívio dos sintomas climatéricos, múltiplos outros efeitos sobre órgãos e sistemas do organismo feminino, podendo trazer consequências benéficas ou maléficas a suas usuárias.

Ademais, é importante mencionar que sob o rótulo da denominação de TH, existe uma multiplicidade de opções terapêuticas, que envolvem diferentes hormônios, diferentes vias de administração e diferentes regimes de associações hormonais. Não se pode, portanto, falar de efeito de classe quando se considera a TH. Cada uma dessas opções de TH pode ter efeito singular sobre a saúde da mulher que utiliza TH.

Quais os efeitos da terapêutica hormonal sobre o risco cardiovascular em pacientes saudáveis?

São bem conhecidas as múltiplas influências que a TH exerce sobre os inúmeros marcadores intermediários e, por conseguinte, sua influência sobre o risco de morbidade e mortalidade por DCV, como se pode ver nas considerações que se seguem.

Terapêutica hormonal, lipídios e lipoproteínas

O estudo *Study of Women's Health Across the Nation* (SWAN) mostrou que mulheres na peri ou na pós-menopausa inicial comparadas com mulheres na menacme possuem risco duas vezes maior de apresentar níveis sanguíneos de LDL superiores a 130 mg/dl^{5,6}. A estrogenerapia, por via oral ou transdérmica, bloqueia a atividade da enzima lipase hepática que converte HDL-2 em HDL-3. Por consequência, eleva os níveis de HDL e, principalmente, a fração HDL-2⁷.

Igualmente, através de inúmeros ensaios clínicos, os estrogênios administrados por vias oral e não oral têm, consistentemente, demonstrado reduzir os níveis plasmáticos de colesterol total e LDL. O aumento dos receptores de LDL promovido pelos estrogênios fazem com que o LDL passe a ser metabolizado com maior velocidade^{1,8-10}. Os estrogênios por via oral podem agir elevando de 20% a 25% os níveis de TG e de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), provavelmente por estimular a expressão do RNA mensageiro da apolipoproteína B (ApoB) hepática^{11,12}. Há estudos que não demonstram a elevação de TG, principalmente nas doses mais baixas de estrogênio^{13,14}. Contudo, na via transdérmica, apesar da menor potência em relação à elevação da HDL e à diminuição da LDL, o aumento de TG não ocorre, podendo até diminuir por mecanismos ainda pouco compreendidos¹⁵.



De outra parte, a adição de um determinado progestagênio à terapêutica de reposição estrogênica pode promover diminuição dos níveis plasmáticos da HDL, principalmente da HDL2, e dos TG. Tais efeitos mencionados sobre os níveis plasmáticos da LDL são dependentes da natureza do progestagênio empregado, do seu grau de “androgenicidade” e da dose do hormônio administrado¹⁶.

Terapêutica hormonal e hipertensão arterial

É bem conhecido o efeito dos estrogênios endógenos e exógenos em estimular a síntese hepática da angiotensina, que, por sua vez, promove o aumento da aldosterona plasmática através da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). O principal efeito da aldosterona é estimular a reabsorção de sódio no rim. Portanto, em mulheres com predisposição, os estrogênios podem causar retenção de sódio e água e promover aumento da pressão arterial.

Na maioria das mulheres, os estrogênios têm predominantemente efeito vasodilatador e, por essa razão, não interferem negativamente nos níveis pressóricos arteriais, não contribuindo para elevar o risco individual de hipertensão arterial em mulheres pós-menopáusicas submetidas à terapêutica estrogênica. As usuárias que desenvolvem hipertensão arterial possivelmente o fazem por causa da via empregada, sendo muito mais comum quando os estrogênios são administrados por via oral. Nessas circunstâncias podem, como mencionado, estimular o SRAA e promover a retenção de sódio e água. Esse inconveniente não ocorre com a via transdérmica em virtude de se evitar a primeira passagem hepática e não interferir com o SRAA¹⁷.

Por seu turno, os progestagênios, a depender de sua natureza e estrutura molecular, têm efeitos diferentes sobre o metabolismo de sódio que podem variar desde uma retenção significativa até a

excreção de sódio. Alguns progestagênios sintéticos 19-nor-derivados causam aumento da angiotensina hepática e da angiotensina plasmática, aumentando, dessa forma, a retenção de sódio. Já a progesterona natural concorre com a aldosterona em sua ação renal de maneira dose-dependente, promovendo um efeito natriurético. A didrogesterona promove um efeito similar sobre a excreção de sódio nos rins. A drospirenona, um progestagênio derivado da espironolactona, tem um poderoso efeito antimineralocorticoide com capacidade de contrabalançar o aumento da aldosterona que pode ser induzida em pacientes sob terapêutica estrogênica e predispostas a desenvolver hipertensão arterial¹⁸⁻²².

Portanto, o efeito global da TH sobre a pressão arterial é relacionado com a resposta individual para a ativação do SRAA por um lado e, por outro, com a dose do hormônio empregado, o tipo de molécula usada e a via de administração empregada. Doses mais altas de estrogênios podem induzir retenção de sódio, como também o fazem os progestagênios sintéticos 19-nor-derivados. De outra parte, a progesterona oral micronizada, a didrogesterona e a drospirenona têm efeito antimineralocorticoide e, por conseguinte, podem antagonizar o efeito de retenção de sódio promovido pelos estrogênios, especialmente em pacientes hipertensas. Quando administrados por via não oral, os estrogênios não parecem ter os mesmos efeitos sobre o SRAA e parecem, portanto, os mais recomendáveis a pacientes hipertensas.

Terapêutica hormonal e diabetes mellitus

Grandes ensaios clínicos randomizados têm demonstrado que TH reduz o diagnóstico de novos casos de *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2), ainda que nenhuma formulação de TH deva ser indicada com essa proposta.

Entre as pacientes que receberam tratamento ativo no braço combinado do estudo *Women's Health*



Initiative (WHI), observou-se redução estatisticamente significativa de 21% (RR: 0,79; IC95%: 0,67-0,93) na incidência de DM2, o que indica 15 casos a menos por 10.000 mulheres por ano de terapia²³. Uma redução semelhante do risco, estatisticamente significativa, foi também observada no *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (RR: 0,65; IC95%: 0,48-0,89)²⁴.

No braço do estudo WHI em que as pacientes receberam terapêutica estrogênica isolada, houve redução de 12% (RR: 0,88, IC95%: 0,77-1,01) na incidência de novos casos de DM2 ou redução de 14 casos por 10.000 mulheres por ano de tratamento²⁵. Infelizmente, no entanto, nenhum desses estudos incluiu um teste de tolerância oral à glicose para avaliar os níveis glicêmicos nessa situação.

As razões consideradas para os possíveis benefícios da TH sobre o metabolismo dos carboidratos incluem redução da obesidade abdominal, da resistência à insulina, dos lipídios e lipoproteínas, das moléculas pró-inflamatórias de adesão e dos fatores pró-coagulantes em mulheres pós-menopáusicas²⁶. Todas essas ações podem ser relevantes a longo prazo para reduzir o risco de DCV em mulheres nessa etapa da vida.

Terapêutica hormonal e síndrome metabólica

Cerca de 20% a 25% das mulheres têm SM no período climatérico. São portadoras concomitantemente de hipertensão arterial, obesidade, dislipidemia e resistência à insulina, o que as coloca em risco aumentado de desenvolver DM2 e DCV²⁷. O emprego de TH nessas pacientes para alívio dos sintomas deve ser contraposto a seus efeitos sobre a diversidade de complicações inerentes à SM.

Mulheres com SM apresentam níveis mais elevados de marcadores de risco cardiovascular, como a PCR, o fibrinogênio, o dímero-D, e a E-selectina. De outra parte, em um estudo que comparou usuárias de estradiol oral, transdérmico e placebo,

os autores puderam observar que, no grupo com estradiol oral, a antitrombina III diminuiu de 104% a 96% ($p < 0,01$), a relação metaloproteinase-9: inibidor tecidual de metaloproteinase-1 (MMP-9: TIMP-1) aumentou ($p < 0,02$) e a E-selectina diminuiu de $60 \pm 4,4$ para $55 \pm 4,6$ ng/mL ($p < 0,05$). No grupo tratado com estradiol transdérmico, não foram notadas mudanças significativas. Concluíram que a via oral é menos benéfica e, por outro lado, sugeriram ser preferível empregar a via transdérmica para a administração de estradiol em pacientes portadoras de SM²⁸.

Por seu turno, as doses mais baixas de estradiol por via oral parecem exercer menos efeito sobre os mesmos parâmetros de inflamação e de coagulação em comparação a doses plenas convencionais²⁹.

Mulheres na pós-menopausa tendem a ganhar peso a partir do primeiro ano da menopausa. Ao mesmo tempo, experimentam redistribuição da gordura corporal, mudando a típica distribuição ginecoide feminina da menacme para um padrão androide. Aumentos significativos no peso corporal acima de 5 kg nos 36 primeiros meses após a menopausa foram observados e encontram explicação no aumento de gordura corporal total³⁰.

A TH pode atenuar essa redistribuição de gordura corporal observada no período pós-menopáusicos. Um estudo comparou mulheres sob TH por 36 meses com usuárias de placebo por igual período. Mostrou que as usuárias de hormônios não apresentaram aumentos significativos do peso corporal da gordura corporal total, da gordura no tronco e dos braços, enquanto o grupo placebo experimentou aumentos significativos em todos esses parâmetros³¹.

De qualquer modo, as evidências disponíveis sugerem que mulheres pós-menopáusicas que recebem TH, especialmente por via transdérmica, podem estar mais protegidas contra mudanças na distribuição da gordura corporal associada à SM e de suas sequelas quando comparadas às que não recebem essa modalidade de tratamento^{32,33}.

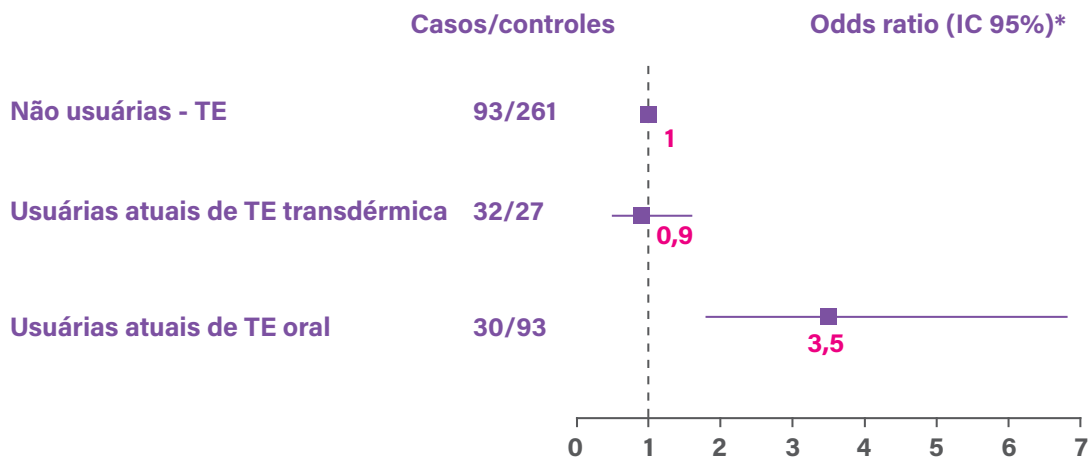


Nessa direção apontam alguns estudos que demonstram em usuárias de TH atenuação da obesidade visceral relacionada à menopausa e da perda de massa muscular³⁴⁻³⁶. Entre estes, um estudo cruzado e controlado envolvendo mulheres saudáveis na pós-menopausa (idade 55 ± 3 anos) mostrou um comportamento no peso corporal durante 12 semanas no grupo de usuárias de TH semelhante ao observado no grupo placebo. No entanto, a massa corporal magra aumentou ($p < 0,01$) e a gordura abdominal diminuiu ($p = 0,04$)³⁴. Em outro, envolvendo mulheres com sobrepeso, usuárias de TH mostraram massa de gordura visceral menor ($p = 0,05$) que as não usuárias³⁵. Ainda que não sejam estudos com grandes casuísticas, seus resultados não podem ser ignorados.

Risco de tromboembolismo venoso em usuárias de terapêutica hormonal

O risco de tromboembolismo venoso (TEV) é aumentado entre as usuárias de TH, particularmente entre as usuárias de estrogênios por via oral^{37,38}. Os efeitos dos estrogênios, em decorrência da primeira passagem hepática, sobre os mecanismos de coagulação sanguínea e de fibrinólise parecem ser os responsáveis por esse aumento do risco tromboembólico.

O uso de estrogênios (17-betaestradiol) por via transdérmica não parece acrescentar risco de TEV entre usuárias de TH³⁹. Um estudo caso-controle encontrou aumento de risco para episódios tromboembólicos em usuárias de TH por via oral ([OR]: 4,2; IC95%: 1,5-11,6), mas não entre usuárias de estrogênios por via dérmica (OR: 0,9; IC95%: 0,4-2,1)⁴⁰ (Figura 3).



*Ajustado para IMC, história familiar de TEV e veias varicosas

Figura 3. Estudo ESTHER - Risco de TEV consoante a via de administração de estrogênios⁴⁰.

Terapêutica hormonal e risco de doenças cardiovasculares

Até o final da década de 1990, com base nas influências até então conhecidas que a TH exercia sobre os marcadores intermediários, era forte a convicção de que esse tipo de terapêutica trazia

benefícios em relação ao risco das DCV. Com essa convicção, os médicos prescreviam TH a quase totalidade das pacientes pós-menopáusicas para prover-lhes o benefício de proteção cardiovascular. Essa convicção se viu muito abalada com a divulgação dos resultados da primeira publicação



do estudo WHI que mostrava aumento das DCV em usuárias de TH com a formulação empregando estrogênios equinos conjugados (EEC) em associação com acetato de medroxiprogesterona (MPA)⁴¹.

Entretanto, alguns trabalhos igualmente importantes apresentavam resultados diametralmente opostos e criavam o conceito da janela de oportunidade para TH. Esse é o caso do *Nurses' Health Study*⁴². Segundo esse estudo, mulheres que iniciam TH durante a menopausa ou próximo dela tiveram proteção significativa contra a doença cardíaca coronária (*hazard ratio* [HR]: 0,66; IC95%: 0,54-0,80 para estrogênios isolados; HR: 0,72; IC95%: 0,56-0,92 para terapêutica estroprogestativa). Em contrapartida, as que iniciaram TH com tempo de menopausa superior a dez anos não obtiveram essa proteção (HR: 0,87; IC95%: 0,69-1,10 para estrogênios isolados; HR: 0,90; IC95%: 0,62-1,29 para terapêutica estroprogestativa).

A controvérsia e a polêmica estavam criadas. Com base nessa celeuma, alguns trabalhos que reviram o banco de dados das pacientes do estudo WHI ou mesmo as reconvocaram para novas investigações chegaram a novas conclusões, que, de certa forma, também questionam a validade dos achados desse estudo, pelo menos no que se refere a extrapolá-los para todas as etapas da perimenopausa ou da pós-menopausa. Do mesmo modo, deixam claro que não se pode validar os seus resultados para todas as modalidades de TH disponíveis para a prática clínica^{43,44}.

Em um desses estudos foi realizada uma análise secundária do estudo WHI. Após estratificar as pacientes por tempo de menopausa, os autores puderam concluir que as mulheres que iniciaram TH com menor tempo de menopausa apresentaram tendência de redução do risco de doença arterial coronariana (DAC) em comparação com o aumento de risco observado entre as mulhe-

res maior tempo de menopausa, ainda que essa tendência não tenha encontrado significância estatística. Uma tendência na mesma direção, também não significativa, foi observada para mortalidade total⁴³.

Em outro estudo, 1.064 mulheres histerectomizadas do estudo WHI, quais sejam, as do braço em que se compararam EEC isolados *versus* placebo, com idade entre 50 e 59 anos na época da randomização, foram reconvocadas para realizar tomografia computadorizada do coração. O exame foi realizado após uma média de 7,4 anos do início do estudo e de 1,3 ano após seu encerramento (8,7 anos após a randomização). O escore de cálcio coronariano (ou Agatston) foi aferido em um único centro, sem o conhecimento do estado de randomização de cada paciente. Nesse grupo de mulheres, o escore de cálcio coronariano, que guarda correlação com o estado das placas ateroscleróticas, foi menor entre as usuárias da terapêutica estrogênica em comparação às usuárias de placebo⁴⁴.

Alguns estudos foram publicados após a publicação inicial do WHI em 2002⁴¹, em sua maioria sugerindo que TH reduz a incidência de DAC em mulheres recém-menopausadas (Tabela 1).

Entre estes, um estudo recente chegou às mesmas conclusões a respeito da proteção cardiovascular exercida pela TH em mulheres com pouco tempo de pós-menopausa. Um ensaio clínico aberto, controlado e randomizado, denominado *Danish Osteoporosis Prevention Study* (DOPS), avaliou mulheres logo no início do período pós-menopáusicas que receberam doses convencionais de estradiol e noretisterona por dez anos e que foram acompanhadas por 16 anos. Destas, 502 foram alocadas, de início e aleatoriamente, para receber terapia de reposição hormonal, enquanto 504 o foram para não receber qualquer tratamento hormonal (controle). Após um período de dez anos de tratamento, as mulheres que recebem TH tiveram risco significativamente



Tabela 1. Impacto da TH sobre os desfechos cardiovasculares com base em estudos clínicos e epidemiológicos divulgados após a publicação inicial do WHI em 2002

Autores, ano, país	Número de participantes	Tipo de estudo	Tipo de TH	Desfecho clínico	Resultados
Lokkegaard et al. 2003, Dinamarca	13.084	Observacional	E2; E2+P	Doença cardíaca isquêmica; IM	HR 1,2 (95% CI 0,9-1,7) para doença cardíaca isquêmica; HR 1,0 (95% IC 0,6-1,7) para IM
Chilvers et al. 2003, Reino Unido	864	Observacional	E; E+P	IM	OR 0,74 (95% IC 0,55-0,99)
Pentti et al. 2006 (OSTPRE), Finlândia	11.667	Observacional	E2; E2+P	Morte DCC	HR 0,79 (95% IC 0,36-1,73) para < 5 anos de uso; HR 2,16 (95% IC 0,93-4,98) para TH > 5 anos de uso
Kim et al. 2006, Reino Unido	166.310	Observacional	E; E+P	IM	OR 0,76 (95% IC 0,68-0,86)
Stram et al. 2011 (CTS), EUA	71.237	Observacional	E; E+P	Morte DCC	HR 0,84 (95% IC 0,74-0,95)
Schierbeck et al. 2012 (DOPS), Dinamarca	1.006	Observacional	E2; E2+P	Morte, FC ou IM (composto)	HR 0,48 (95% IC 0,26-0,87) após 10 anos
Mikkola et al. 2015, Finlândia	489.105	Observacional	E2; E2+P	Morte DCC	TMP 0,77 (95% IC 0,73-0,80) para TH > 10 anos de uso

DCC: doença cardíaca coronariana; **IC:** intervalo de confiança; **CTS:** California Teachers Study; **DOPS:** Danish Osteoporosis Prevention Study; **E:** qualquer estrogênio; **E2:** estradiol; **FC:** falência cardíaca; **HR:** razão de risco; **TH:** terapêutica hormonal; **IM:** infarto do miocárdio; **OR:** odds ratio; **OSTPRE:** Osteoporosis Risk Factor and Prevention; **P:** progesterona; **ECR:** ensaio clínico randomizado; **TMP:** taxa de mortalidade padronizada.

reduzido de mortalidade, de insuficiência cardíaca ou infarto do miocárdio, sem qualquer aparente aumento no risco de câncer, tromboembolismo venoso, ou acidente vascular cerebral⁴⁵.

Dois outros ensaios clínicos randomizados avaliaram os efeitos da TH sobre marcadores intermediários em mulheres nos primeiros anos pós-menopáusicos, incluindo a medida da espessura do complexo íntima-média da artéria (EIMC) e o escore do cálcio coronário^{46,47}.

O *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS) recentemente concluído avaliou mulheres saudáveis nos primeiros anos de pós-menopausa entre 42 e 58 anos de idade, com tempo de menopausa entre seis e 36 meses, sem eventos prévios de DCV, com escore de cálcio na artéria coronária (CAC) menor que 50 unidades de Agatston e que não haviam sido tratadas com TH ou com fármacos hipolipemiantes nos últimos 90 dias. Tais pacientes foram aleatorizadas para receber estrogênios equinos conjugados orais (EEC-o), 0,45 mg/d, ou 17-betaestradiol (t-E2) transdérmico, 50 µg/d

ou placebo por 48 meses. Os grupos tratados com estrogênios receberam 200 mg de progesterona oral durante 12 dias a cada mês. O desfecho primário avaliado foi a mudança anual na EIMC. Os desfechos secundários incluíram mudanças nos marcadores do risco de DCV. Ao final, conforme se pode apreciar na figura 4, não se encontraram diferenças entre as usuárias de EEC 0,45 mg, de 0,05 mg de t-E2 e de placebo⁴⁶.

Essas mulheres saudáveis não tiveram, virtualmente, DAC. É possível que nos quatro anos de observação do estudo não tenha ocorrido progressão suficiente para detectar diferenças entre os grupos⁴⁶. Também é importante considerar que a possibilidade de que os marcadores substitutos de DAC, como a EIMC da parede da artéria carótida, nem sempre sejam sensíveis o suficiente para revelar a evolução do processo e do dano aterosclerótico ao longo do tempo.

Por sua vez, o estudo *Early versus Late Intervention Trial with Estradiol* (ELITE) analisou como desfecho primário a taxa de mudança na EIMC carótida, me-

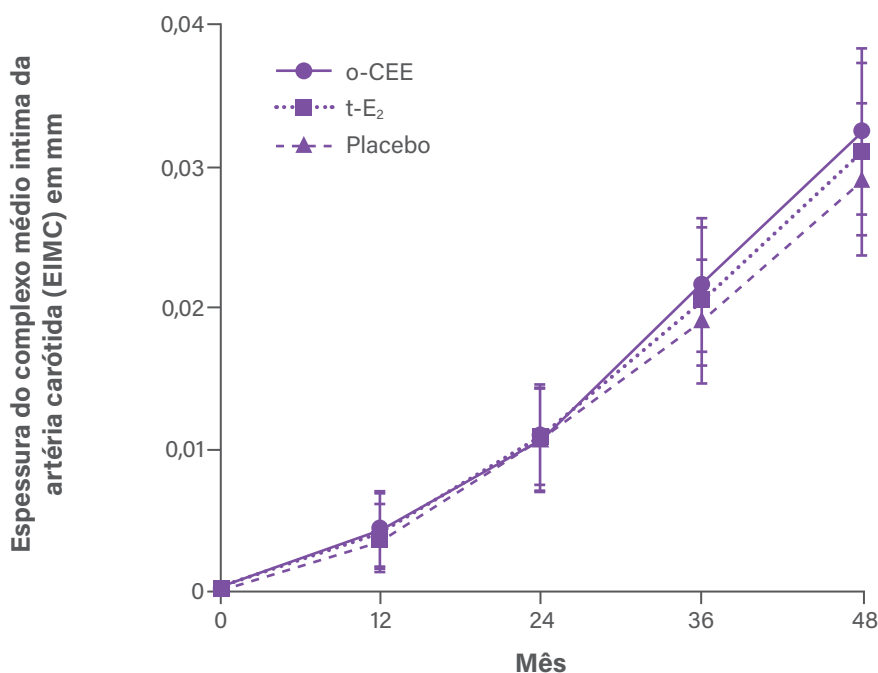


Figura 4. Alteração anual na EIMC em pacientes saudáveis no período pós-menopáusico inicial (entre 6 e 36 meses desde a última menstruação), sem eventos anteriores de DCV, recebendo EEC-o 0,45 mg/d ou 17-betaestradiol t-E₂ transdérmico 50 µg/d ou placebo por 48 meses. Os grupos tratados com estrogênios receberam 200 mg de progesterona oral durante 12 dias a cada mês *Estudo Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS)*⁴⁶.

dida a cada seis meses. Foram incluídas 643 mulheres pós-menopáusicas saudáveis, estratificadas de acordo com o tempo de menopausa (<6 anos [pós-menopausa inicial] ou ≥10 anos [pós-menopausa tardia]). Foram aleatoriamente designadas a receber 17-betaestradiol oral (1 mg por dia, mais progesterona [45 mg] em gel vaginal administrada sequencialmente [ou seja, uma vez ao dia por dez dias de cada ciclo de 30 dias] para mulheres com útero) ou placebo (mais gel placebo vaginal sequencial para mulheres com útero).

Após uma mediana de cinco anos, como se pode apreciar na figura 5, o efeito do estradiol, com ou sem progesterona, na progressão da EIMC diferiu entre os estratos precoce e tardio de pós-menopausa ($p = 0,007$). Entre as mulheres que tinham menos de seis anos de pós-menopausa no momento da randomização, a média da EIMC aumentou 0,0078 mm por ano no grupo placebo *versus* 0,0044 mm por ano no grupo estradiol ($p = 0,008$). Entre as mulheres que estavam dez

ou mais anos após a menopausa no momento da randomização, as taxas de progressão na EIMC nos grupos placebo e estradiol foram semelhantes (0,0088 e 0,0100 mm por ano, respectivamente; $p = 0,29$). As medidas de cálcio coronariano total, da estenose total e da placa não diferiram significativamente entre o grupo placebo e os grupos estradiol em ambos os estratos de tempo de pós-menopausa⁴⁷.

Com base nesses resultados, os autores puderam concluir que a terapia oral com estradiol foi associada com menor progressão da aterosclerose subclínica (medida como EIMC) em comparação ao grupo placebo quando a terapia foi iniciada dentro de seis anos após a menopausa, mas não quando foi iniciada dez ou mais anos após a menopausa. De outra parte, relatam, no entanto, que o estradiol não teve efeito significativo nas medidas de cálcio arterial coronariana (Agatston), indicador de aterosclerose, em ambos os estratos de tempo de pós-menopausa⁴⁷.

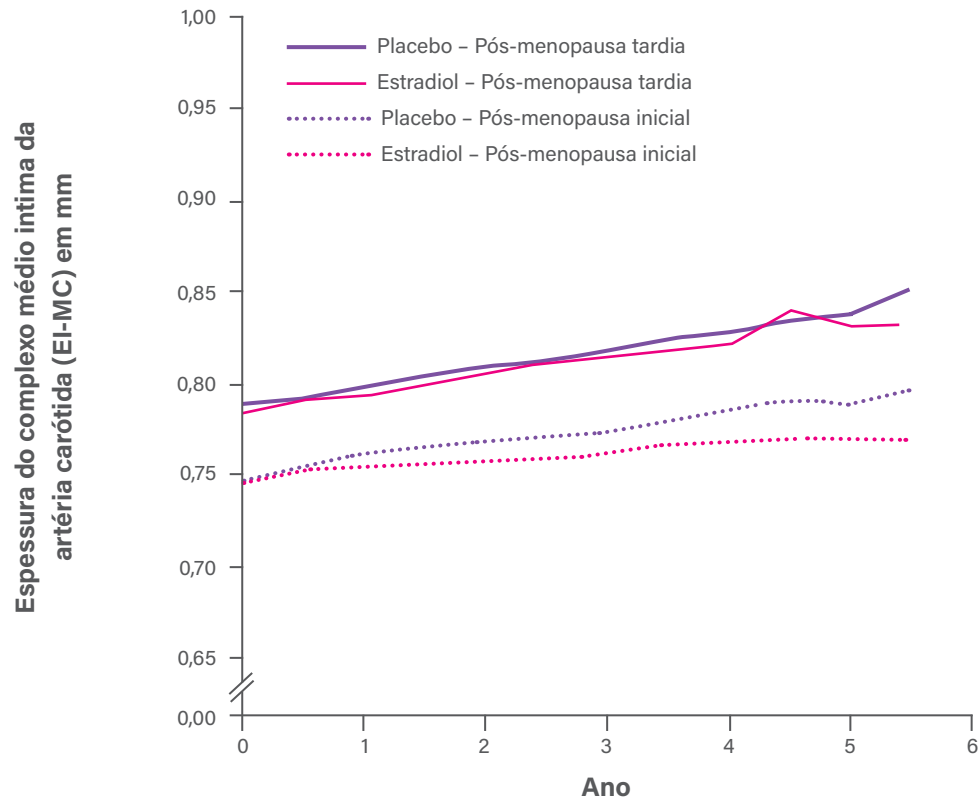


Figura 5. Alteração na espessura íntima-média da artéria carótida (EIMC) em pacientes saudáveis no período pós-menopáusicas estratificadas de acordo com o tempo de menopausa (< 6 anos [pós-menopausa inicial] ou ≥10 anos [pós-menopausa tardia]). Foram aleatoriamente designadas a receber 17-betaestradiol oral (1 mg por dia, mais progesterona [45 mg] em gel vaginal administrada sequencialmente [ou seja, uma vez ao dia por dez dias de cada ciclo de 30 dias] para mulheres com útero) ou placebo (mais gel placebo vaginal sequencial para mulheres com útero). *Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE)*⁴⁷.

Sobre a via transdérmica de administração de hormônios em mulheres no período menopáusicos, as evidências disponíveis sobre os marcadores de risco cardiovasculares, incluindo os marcadores inflamatórios envolvidos no processo aterosclerótico, como PCR, E-selectina e P-selectina e estudos sobre a EIMC, se mostram favoráveis, mesmo quando comparados com estrogênios equinos conjugados^{48,49}. Ao que tudo faz crer, no estágio atual de conhecimentos, a terapia estrogênica transdérmica parece ter efeito benéfico nos desfechos cardiovasculares. Tem efeito cardioprotetor, reduzindo significativamente a incidência de infarto do miocárdio comparado com

não-usuárias⁵⁰ e diminuindo a incidência de acidente vascular cerebral em comparação com as usuárias de estrogênios orais⁵¹.

Inúmeras outras publicações se seguiram após a publicação inicial do estudo WHI e novas diretrizes foram publicadas a respeito da influência de TH sobre o risco das DCV⁵²⁻⁵⁵, incluindo a diretriz redigida por especialistas em um encontro promovido pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e pela Sociedade Brasileira de Climatério (SOBRAC)⁵⁶. Desde essa diretriz brasileira, poucas novidades ou mudanças de opiniões ocorreram, e tal assunto, em que pesem lacunas de conhecimento existentes, se mantém praticamente inalterado.



Quais os efeitos da terapêutica hormonal no risco cardiovascular em mulheres que já apresentam a doença?

Não existem estudos moldados de maneira apropriada com o objetivo final incluindo desfechos clínicos cardiovasculares, abrangendo infarto do miocárdio fatal ou não fatal e acidente vascular cerebral, que ofereçam conclusões definitivas acerca dos efeitos da TH em pacientes com doença cardiovascular estabelecida.

O melhor estudo já realizado com esse objetivo, o *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study* (HERS), tem mais de 15 anos decorridos desde sua publicação inicial⁵⁷. A despeito de ter bom delineamento, ser prospectivo, duplo-cego e controlado por placebo, incluiu pacientes com média etária de 67 ± 7 anos quando do início do estudo. Este tem sido considerado um dos principais pontos que fragilizam suas conclusões no sentido de estendê-las a pacientes com DCV prévia durante todo o período pós-menopáusico.

Os critérios de inclusão do estudo HERS pressupunham a ausência de sintomas menopáusicos e a presença de uma ou mais das seguintes condições: infarto do miocárdio (IM), cirurgia de revascularização coronariana, revascularização coronariana percutânea ou evidência angiográfica de obstrução de 50% ou mais em pelo menos uma das artérias coronarianas principais.

A elevada média etária, com muitos anos decorridos desde a menopausa, coloca as pacientes incluídas no estudo HERS fora da janela prescritiva habitualmente considerada para o uso da TH, qual seja, os períodos da perimenopausa e da pós-menopausa inicial. Ademais, empregou, por via oral, doses plenas de EEC e AMP em regime combinado contínuo que era a formulação terapêutica mais empregada na

época para mulheres americanas com muitos anos de pós-menopausa.

Esses fatos fazem com que as conclusões do estudo HERS, dando conta de que a formulação de TH empregada não reduz o risco de eventos coronarianos em pacientes idosas com DCC estabelecida, não possam ser estendidas a mulheres igualmente portadoras de DCC em etapas mais iniciais do período pós-menopáusico e com sintomas menopáusicos. Também e, pelas mesmas razões, não se pode extrapolar as conclusões do estudo HERS para formulações que empreguem outras vias de administração, outros regimes terapêuticos, doses menores de hormônios ou mesmo de estrogênios isoladamente.

Alguns outros estudos avaliam não os desfechos clínicos, e sim os marcadores intermediários de risco para DCV. Incluem pacientes hipertensas, diabéticas, dislipidêmicas, portadoras de SM e com risco para TEV.

A prevalência de hipertensão arterial (HA) aumenta progressivamente com a idade, sendo superior a 50% entre os idosos. Até os 55 anos de idade, um maior percentual de homens tem HA, dos 55 a 74 anos o percentual de mulheres é discretamente maior e acima dos 75 anos o predomínio no sexo feminino é significativamente superior⁵⁸. Assim, cerca de 80% das mulheres, eventualmente, desenvolverão HA no período de climatério. A incidência de HA aumenta tanto com a idade quanto com o início da fase pós-menopausa.

O incremento dos níveis pressóricos no período pós-menopáusico sugere que os hormônios ováricos interferem na modulação da pressão arterial⁵⁹. De outra parte, no entanto, os efeitos da administração de estrogênios sobre a pressão arterial em mulheres no período de pós-menopausa são variáveis. Enquanto o estudo *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions* (PEPI) registra que estrogênios isoladamente ou em associação com progestagênios não alteram os níveis pressóricos⁶⁰, outros estudos, a exemplo do WHI, mostraram au-



mento significativo da pressão arterial sistólica de 1 a 2 mmHg na comparação do grupo placebo com as usuárias, quer de estrogênios isolados, quer associados à medroxiprogesterona⁶¹.

Ainda que existam poucos ensaios clínicos sobre os efeitos da administração transdérmica de estradiol, alguns estudos relatam efeitos favoráveis sobre a pressão arterial de mulheres no período da pós-menopausa normotensas e hipertensas⁶².

A hipertensão arterial controlada não se constitui em contraindicação à terapêutica estrogênica. A via transdérmica é preferível em pacientes hipertensas por desviar-se da primeira passagem hepática e, por conseguinte, não interferir como SRAA¹⁷.

Em relação aos progestagênios, a escolha recai sobre os que causam menos interferência como SRAA, com menor aumento da angiotensina hepática e da angiotensina plasmática com incremento da retenção de sódio. Pelas razões já consideradas, a escolha de progestagênios em TH para as pacientes hipertensas controladas recai, preferencialmente, sobre a progesterona oral micronizada, a didrogesterona, a trimegestona, o acetato de nomegestrol e a drospirenona. Além disso, em mulheres hipertensas, a drospirenona é eficaz em reduzir a pressão arterial por si só ou em combinação com outros agentes anti-hipertensivos¹⁸⁻²².

Em relação às portadoras de DM, ainda que nos estudos WHI e HERS as pacientes saudáveis que receberam TH tenham reduzido o risco de desenvolver DM^{24,25}, conforme já mencionado, não existem estudos de boa qualidade com objetivo primário aferindo o risco de desfechos clínicos cardiovasculares entre as pacientes com a doença estabelecida.

Os poucos estudos que avaliaram desfechos clínicos cardiovasculares em pacientes com DM2 demonstraram proteção contra IM entre as usuárias de TH. Esse efeito provavelmente resulta da melhora observada no metabolismo da glicose e na resistência insulínica com o emprego de TH^{63,64}.

Um estudo observacional realizado utilizando os dados do *Northern California Kaiser Permanente Diabetes* se propôs a avaliar a influência da TH em relação à incidência do IM em pacientes com DM2. Para tanto, acompanhou uma coorte de aproximadamente 24.000 mulheres diabéticas com idade igual ou superior a 50 anos e sem IM prévio⁶³.

Cerca de 20% das pacientes usavam estrogênios isoladamente ou em combinação com progestagênios. A maioria usava doses convencionais administradas por via oral. Um total de 1.110 eventos (256 IM fatais e 854 IM não fatais) ocorreu durante os três anos de acompanhamento. Após o ajuste para a idade, o risco para IM foi 22% menor entre as mulheres que estavam em uso atual de terapêutica estroprogestativa (HR: 0,78; IC95%: 0,62-0,99) e 11% menor entre as usuárias atuais de estrogênios isolados (HR: 0,89; IC95%: 0,74-1,06), em comparação com não usuárias. Esse efeito não foi observado entre usuárias de TH de curta duração (menos de um ano).

Em relação às vias de administração da TH, um estudo sueco (*Swedish Women's Health Study*) mostrou que as usuárias de terapêutica por via transdérmica têm um risco menor de apresentar um teste de sobrecarga à glicose alterado em comparação às usuárias de TH por via oral⁶⁵.

De outra parte, em decorrência do temor do risco aumentado da DCC e do AVC observado com as doses convencionais de TH, doses baixas têm sido avaliadas para o tratamento dos sintomas menopáusicos em pacientes diabéticas.

Em um estudo controlado por placebo, duplo-cego e randomizado, mulheres diabéticas foram tratadas com TH de baixa dose em regime contínuo por via oral contendo 1 mg de 17-betaestradiol e 0,5 mg de noretisterona⁶⁶. A TH convencional com um progestagênio androgênico induz efeitos adversos sobre a liberação de glicose, TG e CRPhs (proteína C reativa ultrasensível). Contrariamente, a combinação de baixa dose empregada nesse



estudo, mostrou diminuição da glicemia de jejum e do colesterol total, sem qualquer outro efeito adverso detectável.

Resultado semelhante foi observado quando da administração por via transdérmica de estradiol (0,05 mg/dia) e acetato de noretisterona (0,25 mg/dia) em regime de administração cíclica⁶⁷. Igualmente, em mulheres menopáusicas com SM, foi notado um agravamento da resistência à insulina e dos níveis de adipocitocina com TH por via oral, que não se mostrou com o emprego de estradiol transdérmico⁶⁸.

As possíveis explicações para os efeitos benéficos observados com a administração de TH por via não oral residem, certamente, no efeito da não primeira passagem hepática com a melhora da sensibilidade insulínica e da tolerância à glicose que se observa evitando a via oral em comparação com a administração por essa via⁶⁹.

Pelos motivos considerados, ainda que nem todas as razões para esses achados estejam completamente esclarecidas, existe um entendimento con-

sensual de que a terapia por via não oral deve ser considerada como primeira escolha para mulheres com intolerância à glicose ou com DM.

Mulheres com história anterior de TEV, obesas ou que possuem uma mutação do fator V de Leiden têm risco aumentado de TEV com o uso de TH⁷⁰⁻⁷².

De outra parte, conforme já referido, o uso de estrogênios (17-betaestradiol) por via transdérmica não parece acrescentar risco de TEV entre usuárias de TH⁷³. Um estudo caso-controle encontrou aumento de risco para episódios tromboembólicos em usuárias de TH por via oral (RR: 4,2; IC95%: 1,5-11,6), mas não entre usuárias de estrogênios por via transdérmica (RR: 0,9; IC95%: 0,4-2,1) (Figura 4)⁴⁰.

Entretanto, este não é um estudo que tenha avaliado pacientes que colecionam fatores de risco para TEV, a exemplo das pacientes que tenham história familiar ou pessoal de TEV prévio, obesidade, HA, DM ou dislipidemias. Portanto, não existem evidências de boa qualidade que autorizem o uso de TH em pacientes de risco para TEV.

Conclusões da plenária

- Em mulheres saudáveis sem doenças cardiovasculares, existem evidências de benefícios cardiovasculares quando a TH é iniciada na transição menopáusicas ou nos primeiros anos de pós-menopausa, na chamada janela de oportunidade (nível de evidência: A).
- Contrariamente, há aumento do risco cardiovascular quando iniciada em mulheres com muitos anos de menopausa (nível de evidência: A), ainda que o único estudo randomizado tenha avaliado apenas um tipo de estrogênio e de progestagênio.
- Não existem evidências que justifiquem o emprego da TH em mulheres saudáveis e assintomáticas com a única finalidade de reduzir o risco de DCV durante todo o período do climatério (nível de evidência: A).
- Existem numerosas lacunas de conhecimento sobre os efeitos cardiovasculares dos diferentes regimes de hormônios empregados, especialmente pela paucidade de estudos que analisem comparativamente os desfechos clínicos (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e eventos tromboembólicos) entre as formulações hormonais habitualmente indicadas para fins de TH.
- Não existem estudos sobre o risco cardiovascular com o emprego de testosterona ou de outros androgênios em associação à terapêutica com estrogênios isolados ou estroprogestativa.



- Não existem estudos em DCV, com desfecho clínico, para terapêutica hormonal de dose baixa e para tibolona.
- Novos estudos precisam ser realizados com delineamento correto, com desfechos finais bem definidos, especificando-se o tempo de pós-menopausa decorrido, a dose de hormônios, a formulação terapêutica, o regime terapêutico dos progestagênios utilizados e as vias de administração empregadas.
- Há evidências de que a TH realizada com EEC e AMP em mulheres com DCV prévia aumentou o risco de novos eventos CV no primeiro ano de uso (nível de evidência: A).
- Não existem estudos que ofereçam conclusões definitivas que tenham avaliado os efeitos da TH com outras formulações ou vias de administração em mulheres menopáusicas com DCV prévia.

Referências bibliográficas

1. Ministério da Saúde. Sistema de Informações sobre Mortalidade do Ministério da Saúde. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS>. Acesso em: 31 mar 2012.
2. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics — 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:e46-e215.
3. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation*. 2007;115:1481-501.
4. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2404-11.
5. Derby CA, Crawford SL, Pasternak RC, et al. Lipid changes during the menopause transition in relation to age and weight: the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol*. 2009; 169(11):1352-61.
6. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2366-73.
7. Nabulsi AA, Folsom AR, White A, et al. Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *N Engl J Med*. 1993;328:1069-75.
8. Tikkanen MJ, Nikkila EA, Kuusi T, et al. High density lipoprotein-2 and hepatic lipase reciprocal changes produced by estrogen and norgestrel. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;54:1113-7.
9. Mobasser S, Liebson PR, Klein LW. Hormone therapy and selective estrogen receptor modulators for prevention of coronary heart disease in postmenopausal women: estrogen replacement from the cardiologist's perspective. *Cardiol Rev*. 2004;12:287-98.
10. Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. *J Clin Invest*. 2006;116:561-70.
11. Vitale C, Mendelsohn ME, Rosano GMC. Gender differences in the cardiovascular effect of sex hormones. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6:532-42.
12. Cignarella A, Kratz M, Bolego C. Emerging role of estrogen in the control of cardiometabolic disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2010;31(4):183-9.
13. La Rosa JC. Estrogen: risk versus benefit for the prevention of coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 1993;4(7):588-94.
14. Godsland IF, Manassiev NA, Felton CV, et al. Effects of low and high dose oestradiol and dydrogesterone therapy on insulin and lipoprotein metabolism in healthy postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60(5):541-9.
15. Wakatsuki A, Ikenoue N, Sagara Y. Estrogen-induced small low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 1998; 91:234-40.
16. Lobo RA. Effects of hormonal replacement on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73:925-30.
17. Mueck AO, Seeger H. Effect of hormone therapy on BP in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Maturitas*. 2004;49(3):189-203.
18. Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M, et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause*. 2005;12:716-27.
19. Oelkers WH. Drospirenone in combination with estrogens: for contraception and hormone replacement therapy. *Climacteric*. 2005;8(suppl. 3):19-27.
20. Sitruk-Ware R. Pharmacology of different progestogens: the special case of drospirenone. *Climacteric*. 2005;8 (suppl. 3):4-12.
21. White WB, Pitt B, Preston RA, et al. Antihypertensive effects of drospirenone with 17beta-estradiol, a novel hormone treatment in postmenopausal women with stage 1 hypertension. *Circulation*. 2005;112:1979-84.
22. Ylikorkala O. Drospirenone, a progestin with a unique cardiovascular profile, for safe contraception and treatment of menopausal symptoms. *Climacteric*. 2005;8:1-3.
23. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in



- postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia*. 2004;47:1175-87.
24. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003;138:1-9.
 25. Bonds DE, Lasser N, Qi L, et al. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: the Women's Health Initiative randomized trial. *Diabetologia*. 2006;49:459-68.
 26. Salpeter SR, Walsh JME, Ormiston TM, et al. Meta-analysis: effect of hormone replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diab Obes Metab*. 2006;8:538-54.
 27. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356-9.
 28. Chu MC, Cushman M, Solomon R, et al. Metabolic syndrome in postmenopausal women: the influence of oral or transdermal estradiol on inflammation and coagulation markers. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:526.e1-526.e7.
 29. Lobo RA, Bush T, Carr BR, et al. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism. *Fertil Steril*. 2001;76:13-24.
 30. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, et al. Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy. *Maturitas*. 2001;39:125-32.
 31. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, et al. Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy. *Maturitas*. 2001;39:125-32.
 32. Spencer CP, Godsland IF, Stevenson JC. Is there a menopausal metabolic syndrome? *Gynecol Endocrinol*. 1997;11:341-55.
 33. Di Carlo C, Tommaselli GA, Sammartino A, et al. Serum leptin levels and body composition in postmenopausal women: effects of hormone therapy. *Menopause*. 2004;11:466-73.
 34. Sørensen MB, Rosenfalck AM, Højgaard L, et al. Obesity and sarcopenia after menopause are reversed by sex hormone replacement therapy. *Obes Res*. 2001;9:622-6.
 35. Sites CK, Brochu M, Tchernof A, et al. Relationship between hormone replacement therapy use with body fat distribution and insulin sensitivity in obese postmenopausal women. *Metabolism*. 2001;50:835-40.
 36. Arabi A, Garnero P, Porcher R, et al. Changes in body composition during post-menopausal hormone therapy: a 2 year prospective study. *Hum Reprod*. 2003;18:1747-52.
 37. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al., for the Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. *Circulation*. 2007;115:840-5.
 38. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al., for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004;292:1573-80.
 39. Lobo RA. The risk of stroke in postmenopausal women receiving hormonal therapy. *Climacteric*. 2009;12 (suppl. 1):81-5.
 40. Scarabin P, Oger E, Plu-Bureau G; on behalf of the Estrogen and Thrombo Embolism Risk (ESTHER) Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*. 2003;362:428-32.
 41. 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.
 42. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health (Larchmt)*. 2006;15:35-44.
 43. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297(13):1465-77.
 44. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med*. 2007;356:2591-602.
 45. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012;345:e6409.
 46. Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;161(4):249-60.
 47. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med*. 2016;374(13):1221-31.
 48. Shifren JL, Rifai N, Desindes S, et al. A comparison of the short-term effects of oral conjugated equine estrogens versus transdermal estradiol on C-reactive protein, other serum markers of inflammation, and other hepatic proteins in naturally menopausal women. *Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1702-10.
 49. Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, et al. Effect of transdermal hormone replacement therapy on carotid artery wall thickness and levels of vascular inflammatory markers in postmenopausal women. *Hypertens Res*. 2005;28:579-84.
 50. Bozkurt B. Where do we currently stand with advice on hormone replacement therapy for women? *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2011;6:21-5.
 51. Mueck AO. Postmenopausal hormone replacement therapy cardiovascular disease: the value of transdermal estradiol and micronized progesterone. *Climacteric*. 2012;15(suppl. 1):11-7.
 52. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2007;14(2):1-17.
 53. Pines A, Sturdee DW, Birkhauser MH, et al. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2007;10:181-94.
 54. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2012;19(3):257-71.



55. Villiers TJ, Pines A, Panay N, et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2013;16:316-37.
56. Fernandes CE, Pinho Neto JSL, Gebara OCE. I Diretriz Brasileira sobre Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas e a Influência da Terapia de Reposição Hormonal (TRH). *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(1 suppl.1):1-23.
57. Hulley S, Grady T, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*. 1998;280:605-18.
58. Assmann G, Carmena R, Cullen P, et al. Coronary heart disease – Reducing the risk: a worldwide view. International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease. *Circulation*. 1999;100:1930-8.
59. Dubeya RK, Oparile S, Imthurn B, et al. Sex hormones and hypertension. *Cardiovascular Research*. 2002;53:688-708.
60. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation*. 1999;100(7):717-22.
61. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1701-12.
62. Mueck AO, Seeger H. Maturitas. Effect of hormone therapy on BP in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Maturitas*. 2004;49:189-203.
63. Ferrara A, Quesenberry CP, Karter AJ, et al. Current use of unopposed estrogen and estrogen plus progestin and the risk of acute myocardial infarction among women with diabetes. The Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry, 1995-1998. *Circulation*. 2003;107:43-8.
64. Andersson B, Mattson LA, Hahn L, et al. Estrogen replacement therapy decreases hyperandrogenicity and improves glucose homeostasis and plasma lipids in postmenopausal women with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:638-43.
65. Shakir YA, Samsioe G, Nerbrand C, et al. Combined hormone therapy in postmenopausal women with features of metabolic syndrome. Results from a population-based study of Swedish women: Women's Health in the Lund Area study. *Menopause*. 2004;11:549-56.
66. Kernohan A, Sattar N, Hilditch T, et al. Effects of low-dose continuous combined hormone replacement therapy on glucose homeostasis and markers of cardiovascular risk in women with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol*. 2007;66:27-34.
67. Fenkci S, Fenkci V, Yilmazer M, et al. Effects of short-term transdermal hormone replacement therapy on glycaemic control, lipid metabolism, C-reactive protein and proteinuria in postmenopausal women with type 2 diabetes or hypertension. *Hum Reprod*. 2003;18:866-70.
68. Chu M, Cospers P, Nakhuda G, et al. A comparison of oral and transdermal short-term estrogen therapy in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Fertil Steril*. 2006;86:1669-75.
69. Borissova AM, Tankova T, Kamenova P, et al. Effect of hormone replacement therapy on insulin secretion and insulin sensitivity in postmenopausal diabetic women. *Gynecol Endocrinol*. 2002;16(1):67-74.
70. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004;292:1573-80.
71. Libraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, et al. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy results of the randomized, double-blind, placebo-controlled Estrogen in Venous Thromboembolism Trial (EVTET). *Thromb Haemost*. 2000;84:961-7.
72. Herrington DM, Vittinghoff E, Howard TD, et al. Factor V Leiden, hormone replacement therapy, and risk of venous thromboembolic events in women with coronary disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1012-7.
73. Lobo RA. The risk of stroke in postmenopausal women receiving hormonal therapy. *Climacteric*. 2009;12(suppl. 1):81-5.

Quais os efeitos da terapêutica hormonal na cognição e no risco de demências?

Relator:

Marcelo Luis Steiner

Correlator:

César Eduardo Fernandes

Dentre os aspectos considerados no momento da prescrição da terapêutica hormonal (TH), esta o seu efeito sobre o tecido cerebral. Questiona-se se mulheres utilizando este tratamento apresentam melhora no seu desempenho cognitivo. Há também o questionamento se essa terapia possui efeito preventivo no risco de desenvolvimento de demências ou, pelo contrário, determina aumento no risco a longo prazo.

Estudos experimentais realizados em animais e culturas celulares demonstram resultados favoráveis à ação estrogênica no tecido cerebral, concluindo que o estrogênio tem efeito protetor no cérebro.¹⁻³ (nível de evidência D)

Diversos estudos observacionais e prospectivos avaliaram o efeito da TH sobre a cognição e o risco de demência. Os resultados são heterogêneos e não permitem uma conclusão definitiva. Há diferenças na metodologia em relação aos tipos de testes de cognição aplicados, no tempo de observação, no tempo de menopausa em que se iniciou a TH e no tipo de terapia realizada.

Um estudo que utilizou um banco de dados do Estudo das Enfermeiras (*Nurses Healthy Study*) avaliou o desempenho cognitivo de 13.087 mulhe-

res com idade entre 70 e 81 anos. Foram submetidas a perguntas específicas de avaliação cognitiva por meio de entrevista telefônica com intervalo de dois anos. Os resultados mostraram pequena diferença na diminuição da cognição entre mulheres que já haviam utilizado TH em algum momento da vida *versus* aquelas que nunca a utilizaram. Entretanto, demonstraram que aquelas que iniciaram TH mais tardiamente em relação à menopausa apresentaram pior desempenho cognitivo⁴ (nível de evidência B).

Outro estudo observacional avaliou a mudança do estado cognitivo ao longo de dois anos em uma coorte de 837 americanas de origem japonesa com idade superior a 65 anos. Mostrou que usuárias de estrogênio isolado tiveram uma melhora da função cognitiva global e as usuárias de estrogênio associada à progestagênio apresentaram pior resultado em relação às não usuárias⁵ (nível de evidência B) Resultado semelhante apresentou o *Longitudinal Assessment of Ageing in Women Study* (LAW Study). Nele, 410 mulheres australianas entre 41 e 79 anos tiveram a capacidade de memória avaliada por dois exames presenciais separados por um intervalo de cinco anos. Os autores concluíram que mulheres que iniciaram terapia



estrogênica isolada precocemente apresentaram menos risco de declínio cognitivo, enquanto o uso de TH combinada associou-se a pior desempenho na memória geral⁶ (nível de evidência B)

O *Cache County Study* que acompanhou 1.889 mulheres na pós-menopausa com idade média de 75 anos por três anos avaliou o risco de Alzheimer nas usuárias de TH. Foram identificados 88 novos casos dessa doença e o risco foi menor naquelas usuárias prévias, mas não atual, de TH em relação a mulheres que nunca usaram esta terapia.⁷ (nível de evidência B).

Imtiaz et al. avaliaram a relação entre a TH e a doença de Alzheimer (DA), utilizando um banco de dados derivado de 20 anos (1989 a 2009) de acompanhamento da coorte Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention. Nela, mulheres entre 47 e 56 anos responderam a autoquestionários a cada cinco anos. O registro de prescrição de T H começou em 1995. Já os prováveis diagnósticos de DA, baseados no *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (DSM-IV) e nos critérios do Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Comunicativos e da Associação de AVC-Alzheimer e doenças relacionadas, foram identificados por meio de um registro de reembolso de medicamentos para o tratamento dessa doença. O estudo incluiu 8.195 mulheres, tendo sido identificados 227 casos de DA. Os resultados não demonstraram associação entre TH e risco de Alzheimer (*hazard ratio* [HR]: 0,92; intervalo de confiança de 95% [IC95%]: 0,69 – 1,2). Entretanto, mostraram-se reduzidos (HR: 0,53; IC95%: 0,31 0,91) naquelas usuárias de TH por longo período (superior a dez anos)⁸ (nível de evidência B)

O grupo de investigadores do *Women's Health Initiative Study* (WHI) publicou em 2017 os resultados de 18 anos de *follow-up* (período de intervenção de 1993 a 1998 e seguimento observacional até 31 de dezembro de 2014) dos dois braços do nomeado estudo. O objetivo primário foi avaliar a mortalidade total (todas as causas) e as causas

específicas de morte (por exemplo, morte por doença cardiovascular, morte por câncer e outras causas importantes de morte) de cada braço do estudo e com os dados de ambos agrupados e com análises específicas de acordo com a idade no momento da randomização e por grupos de faixa etária.

Dentre as causas de morte avaliada, há aquela relacionada à DA ou a outras demências. No final de 18 anos de acompanhamento, os resultados demonstraram que o risco de morte por essa causa foi indiferente no grupo que utilizou TH combinada [estrogênio equino conjugado (EEC) associado a acetato de medroxiprogesterona] quando comparada ao placebo (HR: 0,93; IC95%: 0,77 – 1,11). Entretanto, a utilização de EEC isolado mostrou diminuir o risco (HR: 0,74; IC95%: 0,59 0,94), tendo o mesmo ocorrido na avaliação agrupada dos grupos (HR: 0,85; IC95%: 0,74 0,98) quando comparada ao placebo.

É interessante notar que na análise dos grupos divididos por faixa etária no momento do início da intervenção, o grupo mais beneficiado foi o de 70 a 79 anos (HR: 0,71 [0,52, 0,96] e não os grupos de mulheres mais jovens (50 a 59 anos) (HR: 1,00; IC95%: 0,32, 3,10) e de 60 a 69 anos (HR: 0,74; IC95%: 0,50 1,09). De acordo com os autores do estudo, tais dados são contrários aos achados do *Women's Health Initiative Memory Study* (estudo discutido adiante neste relatório), possuem grande risco de confusão e, assim, devem ser interpretados com cuidado.⁹ (nível de evidência B)

Um estudo de caso-controle baseado em um banco de dados público inglês avaliou a prescrição ou não de TH a 280 mulheres com (n = 59) e sem (n = 221) diagnóstico de DA e concluiu que o uso de estrogênio na pós-menopausa não se associou a essa doença¹⁰.

Em 2001, Le Blanc et al. publicaram uma metanálise dos resultados de 21 estudos realizados até aquele momento sobre o efeito da TH na cognição.



Foram incluídos ensaios clínicos randomizados e um estudo de coorte para avaliar o declínio cognitivo e estudos de coorte e caso-controle para o risco de demência. Evidenciaram que o uso da TH em mulheres com sintomas climatéricos determinou melhora na memória verbal, vigilância, raciocínio e velocidade motora. O mesmo desempenho não foi observado em mulheres assintomáticas. Já o uso de TH associou-se à diminuição no risco de demência [risco relativo (RR) de 0,66; IC95%: 0,53-0,82]¹¹ (nível de evidência B)

O *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS) é o maior estudo clínico randomizado que avaliou os efeitos da TH na cognição e na demência. Nele, foram incluídas mulheres com idade superior a 65 anos e sem diagnóstico prévio de demência de 39 dos 40 centros participantes do WHI. Assim como no WHI, foram avaliados os resultados de usuárias de 0,625 mg de estrogênio equino conjugado (EEC) associado a 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona (AMP) *versus* placebo (n = 4.532) e mulheres usuárias de EEC isolado *versus* placebo (n = 2.947). O objetivo principal foi avaliar se o uso de TH altera a função cognitiva global e as incidências de demência e de cognição diminuída leve. Todas as pacientes incluídas foram submetidas ao exame de estado mental modificado (*Modified Mini-Mental State Examination* – 3MSE) no momento basal e anualmente, nos anos de acompanhamento¹²⁻¹⁵.

O tempo médio de acompanhamento do grupo de mulheres que utilizaram TH combinada foi de 4,2 anos e os resultados mostraram que apesar de ambos os grupos (EEC + AMP e placebo) apresentarem melhora na pontuação do 3MSE, o grupo usuário de TH apresentou resultado médio inferior ao do grupo placebo (p = 0,03). Além disso, observou-se que as usuárias de TH apresentaram um maior risco de declínio de 10 pontos ou mais no 3MSE (\geq dois desvios-padrão da pontuação média basal) com risco relativo de 1,57 [IC95%: 1,10 - 2,24]. Ajustes feitos em relação a mulheres com demência, diminuição leve na cognição e acidente

vascular prévio não modificaram tais resultados. Os autores concluíram que mulheres na pós-menopausa com idade superior a 65 anos usuárias de EEC + AMP não tiveram benefícios na cognição global¹² (nível de evidência: A).

Na avaliação de demência e cognição diminuída leve, os resultados demonstraram RR para as usuárias de TH de 2,05 (IC95%: 1,21-3,48; 45 *versus* 22 por 10.000 pessoas-ano; p = 0,01). O risco de cognição diminuída leve não foi diferente entre os grupos, com risco relativo de 1,07 (IC95%: 0,74-1,55; 63 *versus* 59 por 10.000 pessoas-ano; p = 0,72)¹³ (nível de evidência: A)

Semelhantemente ao uso da TH combinada, as usuárias de EEC isolado também apresentaram desempenho inferior ao do grupo placebo na pontuação do 3MSE (p = 0,04). Na avaliação combinada (CEE + CEE/AMP) *versus* placebo, ocorreu um decréscimo médio de 0,21 (p = 0,06). Os autores concluíram que TH tem efeito adverso na cognição global em mulheres com idade superior a 65 anos¹⁴ (nível de evidência: A). Sobre o risco de desenvolvimento de demência, a utilização de EEC na comparação com placebo mostrou risco relativo de 1,49 (IC95%: 0,83-2,66). Da mesma forma que a cognição global, a análise conjunta da terapia isolada com a combinada mostrou risco relativo aumentado para o risco de demência quando comparado ao placebo (RR: 1,76; IC95%: 1,19-2,60; p = 0,05). Os autores concluíram que o uso de TH para prevenir demência ou diminuir a cognição em mulheres com idade superior a 65 não é recomendado¹⁵ (nível de evidência: A)

Outro estudo que avaliou o uso de EEC e cognição foi o *Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging* (WHISCA), que utilizou uma população de 14 dos 40 centros do WHI com o objetivo de avaliar se o uso de EEC + AMP ou EEC isolado modifica domínios específicos da cognição. No estudo que avaliou o uso da TH combinada, foram incluídas 1.406 mulheres com idade superior a 65 anos e os resultados mostraram que o



uso dessa terapia quando comparada a placebo apresentou impacto negativo na memória verbal ($p \leq 0,001$) e tendência a efeito benéfico na memória figurativa ($p = 0,012$) ao longo do tempo. Os demais domínios de cognição avaliados não apresentaram diferença entre os grupos¹⁶ (nível de evidência: B)

A observação de que EEC + AMP tem diferentes efeitos em domínios específicos da cognição sugere um efeito distinto dessa terapia em diferentes regiões cerebrais. Entretanto, corrobora com o WHIMS quanto à ausência de benefícios da TH em mulheres idosas. Os resultados do WHISCA com EEC isolado não mostraram nenhum benefício na cognição¹⁷ (nível de evidência: B).

Um ensaio clínico realizado por Greenspan et al. também avaliou o uso de EEC (associado ou não a AMP) na cognição, mas diferentemente daqueles elaborados com a população do WHI, não utilizou o 3MSE, e sim o Folstein Mini-Mental State Examination (FMSE)¹⁸. Foram randomizadas 373 mulheres com idade superior a 65 anos que foram acompanhadas por três anos e submetidas anualmente ao FMSE. As pontuações melhoraram discretamente nos grupos intervenção ($0,1 \pm 1,1$) e placebo ($0,2 \pm 1,3$) após três anos de acompanhamento, tendo sido a diferença estatisticamente significativa apenas no placebo ($p < 0,01$). A comparação entre os grupos não mostrou diferença em relação à cognição (IC95%: - 0,1; - 0,3 0,2) (nível de evidência: B).

Em 2006, Yaffe et al. publicaram resultados do *Ultra-Low Dose Transdermal Estrogen Assessment* cujo objetivo secundário foi avaliar o efeito do uso de estradiol na dose de 0,014 mg/dia por via transdérmica na cognição¹⁹. Foram incluídas 417 mulheres, divididas entre grupo de intervenção ($n = 208$) e placebo ($n = 209$) e submetidas ao 3MES na inclusão e uma vez por ano nos dois anos de seguimento do estudo. No final do segundo ano de acompanhamento, não foram encontradas di-

ferenças na pontuação dos testes de cognição entre os grupos. Os autores concluíram que estradiol transdérmico utilizado por dois anos não apresenta impacto na cognição.

Entretanto, algumas considerações sobre a metodologia desse estudo que podem ter influenciado os resultados devem ser feitas: as mulheres incluídas tinham idade mínima de 60 anos, estavam havia cinco anos da menopausa, apenas 16% eram sintomáticas na inclusão e, no momento basal, os grupos não eram semelhantes entre si para o 3MS ($p = 0,04$) e para testes de memória lógica imediata ($p = 0,05$) e tardia ($p = 0,04$).

Já o estudo realizado por Tierney et al. mostrou resultados benéficos com o uso diário de estradiol (1 mg de 17-betaestradiol) associado a noretindrona (0,35 mg, três vezes por semana), via oral, na avaliação da recordação verbal²⁰. Nesse ensaio clínico foram acompanhadas 142 mulheres com idade entre 61 e 87 anos durante dois anos com o objetivo primário de avaliar um pequeno atraso na recordação verbal por meio do *California Verbal Learning Test* (CVLT). Além da divisão entre o grupo placebo e o intervenção, os autores classificaram as participantes entre aquelas que apresentavam resultado de resposta ao CVLT inferior à média e aquelas que possuíam resultados igual ou superior à média. Os resultados mostraram que o grupo de mulheres com resultados basais iguais ou superiores à média para CVLT apresentaram desempenho superior na comparação com o grupo placebo no primeiro ano ($p = 0,007$) e no segundo ano ($p = 0,01$).

Os autores argumentaram que os resultados favoráveis à terapia estrogênica podem ser explicados pelos seguintes motivos: o uso de um progestagênio diferente da AMP, a qual se especula poder antagonizar os benefícios do estrogênio; uso de dose maior de estradiol em relação às utilizadas em estudos prévios; tipo de teste aplica-



do com melhor sensibilidade para avaliar hipocampo (área cerebral mais associada aos efeitos benéficos da TH)^{21,22} e agrupamento de acordo com a capacidade de memória inicial, considerando que aTH apresenta melhores benefícios em mulheres com capacidade de cognição intacta (neurônios saudáveis)²³.

Há dúvidas se o início precoce da TH não poderia proporcionar benefícios para a cognição ou mesmo ser uma prevenção para demência. A maioria dos estudos anteriormente citados evidencia os efeitos do EEC e do estradiol em uma população acima de 60 anos ou na pós-menopausa tardia. Para avaliar se a prescrição de EEC associada ou não a AMP para mulheres com idades entre 50 a 55 anos possui efeitos em longo prazo na cognição, Espeland et al. realizaram o *Women Health Initiative Memory Study of Younger Women (WHIMSY)*²⁴. Via telefone e utilizando cinco questionários de domínios cognitivos específicos, entrevistaram 1.326 mulheres com idade entre 50 e 55 anos no momento da inclusão dos dois braços do WHI. Os resultados não mostraram diferenças entre o grupo tratado e o grupo placebo na cognição global ($p = 0,66$) nem em nenhum domínio específico. Os autores concluíram que terapias utilizando EEC não agregam riscos nem benefícios à cognição quando administradas a mulheres na pós-menopausa com idade entre 50 e 55 anos (nível de evidência: B).

De maneira semelhante, visando avaliar os efeitos do uso da TH por quatro anos na cognição de mulheres na pós-menopausa inicial, foi realizado o estudo *Kronos Early Estrogen Prevention Study - Cognitive and Affective Study (KEEPS-Cog)*, um estudo auxiliar do *Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS)*. Das 727 mulheres incluídas no KEEPS, 693 (95,3%) participaram do KEEPS-Cog, tendo sido a idade média de 52,6 anos e o tempo médio de pós-menopausa de 1,4 ano. Das incluídas, 220

foram randomizadas para receber por quatro anos 0,45 mg/dia de EEC oral associado a 200 mg/dia de progesterona micronizada (m-P) nos primeiros 12 dias de cada mês; 211 foram randomizadas para receber 50 µg/dia de estradiol transdérmico (t-E2) associado a 200 mg/dia de m-P nos primeiros 12 dias de cada mês e 262 para receber placebo.

Os desfechos primários avaliados incluíram o exame 3MSE e a avaliação de quatro fatores cognitivos: aprendizado verbal e memória, atenção auditiva e trabalho de memória, atenção visual e capacidade de execução e rapidez na fala e flexibilidade mental. Todos os tratamentos apresentaram impacto nulo na cognição, não tendo demonstrado diferença entre os grupos para os desfechos avaliados. Os autores concluíram que TH em baixas doses não determinam benefícios na cognição em mulheres saudáveis que acabaram de entrar na menopausa²⁵ (nível de evidência: A).

Outro estudo que avaliou a hipótese de a TH ser benéfica para a cognição se iniciada no início da pós-menopausa foi o *Early versus Late Intervention Trial with Estradiol cognitive endpoints (ELITE-Cog)*, um estudo auxiliar do *Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE)*. Nesse ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, mulheres com até seis (pós-menopausa inicial) ou com mais de dez anos de pós-menopausa (pós-menopausa tardia) foram randomizadas para receber 1 mg/d de 17-betaestradiol oral ou placebo. Mulheres com útero receberam gel vaginal de progesterona micronizada ou placebo. O objetivo primário, coletado aos 2,5 e 5 anos de acompanhamento, foi avaliar e comparar os grupos em relação à mudança da pontuação no teste neuropsicológico padronizado abordando memória verbal episódica. Como objetivo secundário, foram avaliadas a cognição global e funções executivas.



Foram incluídas 567 mulheres na análise de intenção de tratamento (ITT) após uma média de tratamento de 57 meses. Para a memória verbal, a diferença média entre o grupo estradiol e o grupo placebo na composição da pontuação (-0,06; IC95%: -0,22 - 0,09) não foi significativa (p bicaudal = 0,33). As mudanças foram semelhantes entre os grupos pós-menopausa inicial e tardia (p bicaudal = 0,88). As comparações entre os grupos de pós-menopausa e os grupos de tratamento também não foram significativas para cognição global ou funções executivas. Os autores concluíram que o estradiol não acrescenta benefícios nem malefícios às habilidades cognitivas, independentemente do tempo de menopausa²⁶ (nível de evidência: A).

Uma revisão sistemática realizada em 2008 por revisores da Cochrane sobre TH e cognição considerou que não existem evidências para determinar se subgrupos de mulheres utilizando THs específicas se beneficiariam do tratamento hormonal. Também concluíram que não há consenso se fatores

como idade inferior a 60 anos, tipo de menopausa (natural ou cirúrgica) e tipo de tratamento (tipo de estrogênio e uso de progestagênio) influenciariam, de maneira positiva, o efeito da TH na cognição. Ensaio clínico que avaliaram esse tema possuem baixa qualidade metodológica e curto período de observação²⁷ (nível de evidência: A).

Poucos ensaios clínicos se propuseram a avaliar a TH como tratamento para mulheres com o diagnóstico de demência. Um deles realizado por Mulnard et al. avaliou o uso de EEC em 120 mulheres com diagnóstico de DA. Elas foram divididas em três grupos, um recebendo 1,25 mg/dia de EEC ($n = 39$), outro, 0,625 mg/dia ($n = 42$) e o grupo placebo ($n = 39$). Foram acompanhadas por um ano com o objetivo primário de avaliar a cognição global e o declínio funcional da cognição por meio do *Clinical Global Impression of Change*. O resultado do estudo não mostrou diferenças entre os grupos em nenhum dos sintomas avaliados²⁸ (nível de evidência: A).

Conclusões da plenária

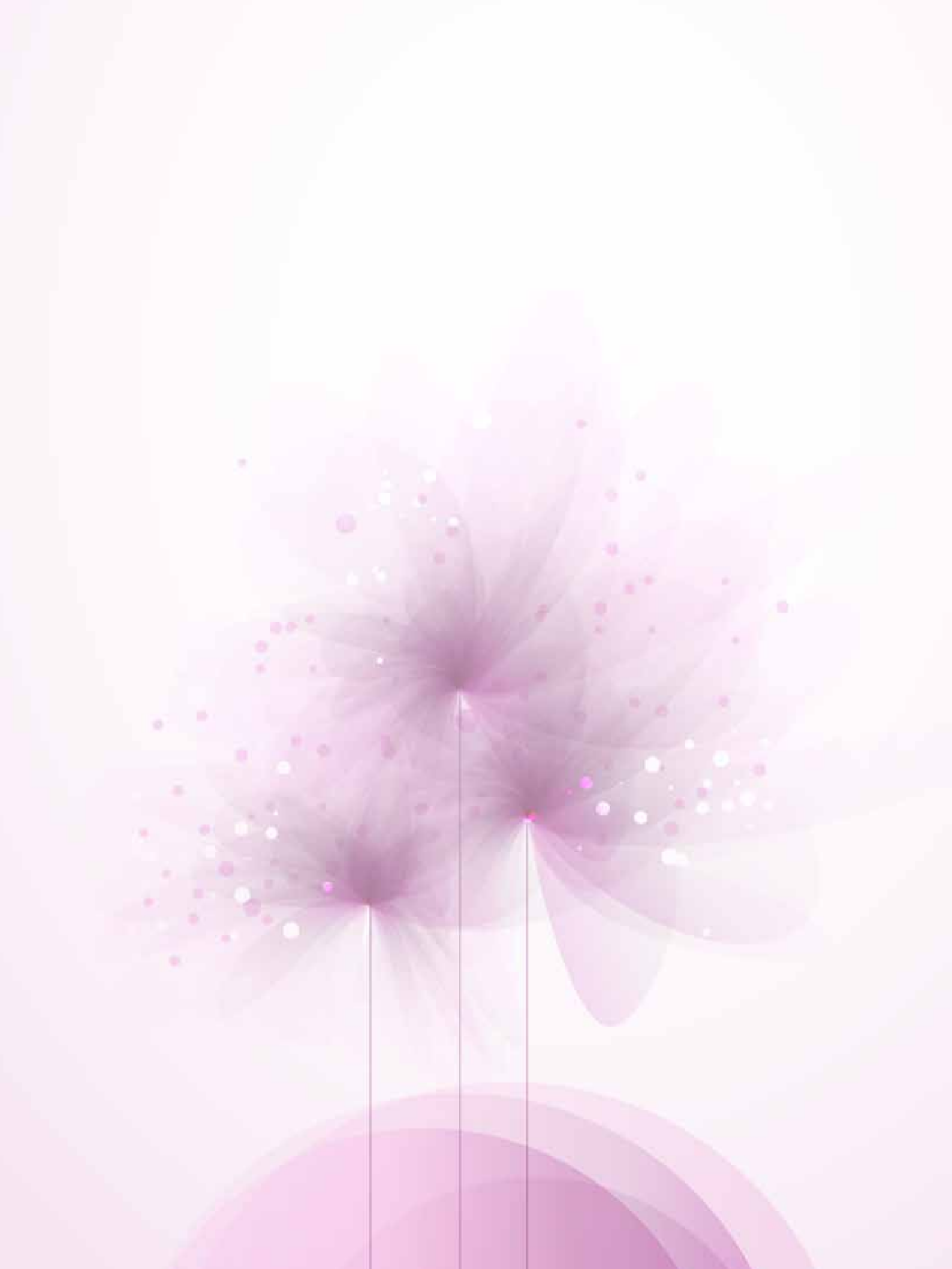
- O uso de TH objetivando melhor desempenho cognitivo ou prevenção de demência em mulheres com idade superior a 65 anos não é recomendado (nível de evidência: A).
- Não há dados robustos avaliando o uso prolongado de TH no desempenho cognitivo de mulheres que iniciaram o uso dessa terapia no início da pós-menopausa. A maioria dos ensaios clínicos utilizou população acima de 65 anos e com longo tempo de pós-menopausa (nível de evidência: B).
- Há a hipótese de que a TH proporciona benefícios para domínios cognitivos específicos, de acordo com a região cerebral de melhor ação estrogênica (hipocampo). Isso pode ser um motivo para alguns resultados discordantes dos estudos (nível de evidência: B).
- Os dados existentes não permitem definir se há diferença na resposta terapêutica de acordo com o tipo de estrogênio, a dose empregada e a via de administração utilizada (nível de evidência: B).

Referências bibliográficas

1. Hogervorst E, Henderson VW, Brinton-Diaz RD, Gibbs R. Hormones, cognition and dementia. Cambridge: Cambridge University Press, 2009.
2. McEwen B. Estrogen actions throughout the brain. *Recent Prog Horm Res.* 2002;57:357-84.
3. Sherwin BB, Henry JF. Brain aging modulates the neuroprotective effects of estrogen on selective aspects of cognition in women: a critical review. *Front Neuroendocrinol.* 2008;29:88-113.
4. Kang JH, Weuve J, Grodstein F. Postmenopausal hormone therapy and risk of cognitive decline in community-dwelling aging women. *Neurology.* 2004;63:101-7 [PubMed: 15249618].
5. Rice MM, Graves AB, McCurry SM, et al. Postmenopausal estrogen and estrogen-progestin use and 2-year rate



- of cognitive change in a cohort of older Japanese American women: The Kame Project. *Arch Intern Med.* 2000;160:1641-9.
6. Khoo SK, O'Neill S, Byrne G, et al. Postmenopausal hormone therapy and cognition: effects of timing and treatment type. *Climacteric.* 2010;13:259-64.
 7. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *JAMA.* 2002;288:2123-9.
 8. Imtiaz B, Tuppurainen M, Rikkonen T, et al. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer disease. A prospective cohort study. *Neurology.* 2017;88:1062-8.
 9. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality. The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA.* 2017;318(10):927-38.
 10. Seshadri S, Zornberg GL, Derby LE, et al. Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2001;58:435-40.
 11. LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, et al. Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2001;285:1489-99.
 12. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS). *JAMA.* 2003;289:2651-62.
 13. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, et al. Estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS). *JAMA.* 2003;289:2663-72.
 14. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA.* 2004; 291:2947-58.
 15. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, et al. Conjugated equine estrogens on Global Cognitive Function in Postmenopausal Women: the Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS). *JAMA.* 2004;291:2959-68.
 16. Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, et al. Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 May;91(5):1802-10.
 17. Resnick SM, Espeland MA, An Y, et al. Effects of conjugated equine estrogens on cognition and affect in postmenopausal women with prior hysterectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Nov; 94(11):4152-61.
 18. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. The effect of hormone replacement on physical performance in community-dwelling elderly women. *The American Journal of Medicine.* 2005;118:1232-9.
 19. Yaffe K, Vittinghoff E, Ensrud KE, et al. Effects of ultra-low-dose transdermal estradiol on cognition and health-related quality of life. *Archives of Neurology.* 2006;63:945-50.
 20. Tierney MC, Oh P, Moineddin R, et al. A randomized double-blind trial of the effects of hormone therapy on delayed verbal recall in older women. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(7):1065-74.
 21. Kramer JH, Schuff N, Reed BR, et al. Hippocampal volume and retention in Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 2004;10:639-43.
 22. Spencer JL, Waters EM, Romeo RD, et al. Uncovering the mechanisms of estrogen effects on hippocampal function. *Front Neuroendocrinol.* 2008;29:219-37.
 23. Brinton RD. Investigative models for determining hormone therapy-induced outcomes in brain: evidence in support of a healthy cell bias of estrogen action. *Ann NY Acad Sci.* 2005;1052:57-74.
 24. Espeland MA, Shumaker SA, Leng I, et al. Long-term effects on cognitive function of postmenopausal hormone therapy prescribed to women aged 50 to 55 years. *JAMA Intern Med.* 2013;173(15):1429-36.
 25. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, et al. Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from the randomized, controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. *2015 PLoS Med* 12(6).
 26. Victor W, Henderson VW, St. John JA, et al. Cognitive effects of estradiol after menopause. A randomized trial of the timing hypothesis. *Neurology.* 2016;87:699-708.
 27. Lethaby A, Hogervorst E, Richards M, et al. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2008 Jan;1:CD003122.
 28. Mulnard R, Cotman C, Kawas C, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;283(8):1007-15.



Quais os efeitos da terapêutica hormonal sobre o risco do câncer de mama? A terapêutica hormonal pode ser indicada após o tratamento desse câncer?

Relator:

Luciano de Melo Pompei

Correlatores:

César Eduardo Fernandes • Nilson Roberto de Melo

As duas principais preocupações quanto às interações entre a terapêutica hormonal (TH) da pós-menopausa e o câncer de mama são: a) os efeitos da TH no risco de mulheres da população geral na pós-menopausa desenvolverem câncer de mama futuramente; b) os efeitos da TH em mulheres já tratadas de câncer de mama, ou seja, com antecedentes pessoais da doença.

Efeitos da terapêutica hormonal no risco de desenvolver câncer de mama

Na década de 1990, o Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer publicou uma

metanálise de resultados de 51 estudos, a maioria do tipo caso-controle, revelando risco relativo (RR) de 1,35, com intervalo de confiança de 95% (IC95%) de 1,21 a 1,49 de desenvolver câncer de mama após cinco anos ou mais de TH, sendo que 80% dos estudos haviam avaliado apenas esquemas estrogênicos. Também foi reportado que cinco anos após a interrupção da TH não haveria mais excesso de risco atribuível à TH¹ (nível de evidência: B).

O *Nurses' Health Study*, um estudo de coorte com 725.500 pessoas-anos de seguimento, com documentação de 1.935 casos de câncer de mama, revelou RR de 1,32 (IC95%: 1,14 a 1,54) para usuárias de terapêutica estrogênica e 1,41 (IC95%: 1,15 a 1,74) para TH combinada² (nível de evidência: A).



Outro estudo de observação nesse contexto foi o *Million Women Study*, com mais de 1 milhão de mulheres incluídas, mas, na verdade, havia quase 829 mil mulheres na pós-menopausa. Os dados foram obtidos por meio de questionários antes da realização da mamografia de rotina, cuja periodicidade era de três anos para mulheres sem uso de TH e de 1,5 ano para usuárias de TH. O RR encontrado para a TH estrogênica isolada foi de 1,30 (IC95%: 1,21 a 1,40), para a TH estroprogestativa foi de 2,00 (IC95%: 1,88 a 2,12) e para atibolona foi de 1,45 (IC95%: 1,25 a 1,68). Ao considerar a taxa cumulativa de câncer de mama de 50 por 1.000 mulheres aos 65 anos na população estudada, esses valores de risco relativo correspondiam, em termos absolutos, a 1,5 ou a 6 casos extras em cinco anos por 1.000 mulheres usuárias de TH estrogênica isolada ou estroprogestativa, respectivamente³ (nível de evidência: B).

Um estudo populacional finlandês com mais de 221 mil mulheres usuárias de TH não encontrou aumento de risco para câncer de mama com o uso de TH por até três anos. Entretanto, quando a duração foi de três a cinco anos, o RR foi de 1,31 (IC95%: 1,20 a 1,42), e se superior a dez anos, o RR foi de 2,07 (IC95%: 1,84 a 2,30). Para a TH estroprogestativa (combinada), o acréscimo de risco foi de menor magnitude se o regime era do tipo sequencial (progestagênios administrados ciclicamente) e maior com regimes com progestagênio contínuo⁴ (nível de evidência: B).

Além do regime de administração do progestagênio, os diferentes tipos de agente progestacional também podem influenciar o risco. Segundo o estudo de observação E3N, uma coorte francesa iniciada em 1990 e com total de mais de 80 mil mulheres na pós-menopausa, a TH estrogênica isolada se associou a RR de 1,29 (IC95%: 1,02 a 1,65) (nível de evidência: A). Quanto à TH combinada, os RR dependeram do tipo de progestagênio presente no esquema, de tal sorte

que quando era a progesterona micronizada, o RR foi de 1,00 (IC95%: 0,83 a 1,22), para a didrogesterona, 1,16 (IC95%: 0,94 a 1,43), e para os demais progestagênios a RR foi de 1,69 (IC95%: 1,50 a 1,91)⁵ (nível de evidência: B). O acréscimo de risco associado à TH com esses progestagênios parece ser para os carcinomas positivos para receptores estrogênicos⁶.

Uma metanálise publicada em 2017 concluiu que a TH combinada, na qual o agente progestagênico era progesterona micronizada ou a didrogesterona, não aumentaria o risco de câncer de mama. É importante destacar que o estudo E3N anteriormente citado foi o mais relevante para essa conclusão⁷. Da mesma forma, outra metanálise de 2016 também concluiu que a progesterona se associou a menor risco de câncer de mama do que os progestagênios sintéticos⁸.

O estudo *Women's Health Initiative* (WHI) foi o único grande ensaio randomizado, controlado por placebo a ter como um dos objetivos primários avaliar os efeitos da TH no risco de desenvolver câncer de mama. Sua primeira publicação trouxe informações de 16.608 mulheres na pós-menopausa que receberam estrogênio conjugados (0,625 mg/dia) associado a acetato de medroxi-progesterona (2,5 mg/dia) ou placebo, com duração média de seguimento de 5,2 anos. Foi encontrado RR para câncer de mama de 1,26 (IC95%: 1,00 a 1,59)⁹. Em uma publicação seguinte, com base nas mesmas informações, porém com análise *intention to treat* e melhor detalhamento dos desfechos mamários, os autores informaram RR de 1,24 (IC95%: 1,02 a 1,50) para câncer de mama total, 1,24 (IC95%: 1,01 a 1,54) para invasivo e 1,18 (IC95%: 0,77 a 1,82) para carcinoma *in situ*¹⁰ (nível de evidência: A). É essencial destacar que esse estudo foi interrompido antes da duração originalmente prevista e que cerca de 40% das participantes já haviam abandonado a pesquisa no momento da interrupção e da análise dos dados.



O WHI também estudou 10.739 mulheres na pós-menopausa histerectomizadas e que receberam TH apenas com estrogênios conjugados (0,625 mg) ou placebo. Esse ensaio foi interrompido antes da duração prevista pelo aumento do risco de acidente vascular cerebral, de tal forma que a duração média de seguimento foi de 6,8 anos. O RR para câncer de mama foi de 0,77 (IC95%: 0,59 a 1,01)¹¹ (nível de evidência: A).

Em uma publicação seguinte, específica sobre câncer de mama, os autores informaram duração média de seguimento de 7,1 anos. O RR total para câncer de mama invasivo foi de 0,80 (IC95%: 0,62 a 1,04), com taxas anualizadas de 0,28% no grupo estrogênio e 0,34% no grupo placebo (nível de evidência: A). Também não houve diferença para o carcinoma *in situ*, tampouco para o *status* de receptores hormonais. Quanto ao tipo histológico, houve redução para carcinoma ductal, com RR de 0,71 (IC95%: 0,52 a 0,99)¹² (nível de evidência: A).

Na fase pós-intervenção, o maior risco no grupo que recebeu TH combinada permaneceu estatisticamente significativa com RR cumulativa de 1,28 (IC95%: 1,11 a 1,48), enquanto para as mulheres que receberam TH apenas de estrogênio, a redução de risco se tornou estatisticamente significativa no seguimento acumulado, com RR de 0,79 (IC95%: 0,65 a 0,97)¹³.

Em setembro de 2017, foi publicada uma atualização do seguimento pós-intervenção das participantes do WHI com seguimento mediano de 18 anos. A taxa de mortalidade por cânceres em geral não se mostrou diferente entre os grupos que receberam e que não receberam hormônios. Em relação ao câncer de mama, quem havia recebido TH combinada apresentou tendência a maior taxa de mortalidade, mas sem significância estatística. Por sua vez, quem havia recebido estrogênio isolado apresentou redução da taxa de mortalidade por câncer de mama com significância estatística¹⁴.

Outro estudo randomizado, porém aberto, o *Danish Osteoporosis Prevention Study*, avaliou 1.006 mulheres que receberam estradiol associado à noretisterona (útero intacto) ou apenas estradiol (histerectomizadas), comparando-as a grupo controle. No início do estudo, todas estavam na pós-menopausa havia 24 meses ou menos. O tempo de seguimento médio foi de 10,1 anos, seguidos de mais 5,7 anos de seguimento pós-intervenção. O risco relativo para câncer de mama foi de 0,58 (IC95%: 0,27 a 1,27), com base em 17 casos no grupo controle e 10 no grupo tratamento durante os dez anos de intervenção. No tempo total de seguimento, o RR foi de 0,90 (IC95%: 0,52 a 1,57) (nível de evidência: B). Deve-se destacar que o objetivo primário desse estudo não foi avaliar o risco de câncer de mama, e aos cinco anos de seguimento, 75% das mulheres aderiram a pelo menos 80% do tempo do estudo¹⁵.

Quanto à tibolona, conforme mencionado, o *Million Women Study* revelou acréscimo de risco, com RR de 1,45 (IC95%: 1,25 a 1,68), todavia é possível ter havido viés de seleção para essa substância, já que o estudo era de observação. Além disso, apenas 6% das usuárias de TH utilizavam tibolona, enquanto estrogênio isolado foi reportado por 41% e TH combinada foi informada por 50%³.

O estudo *Long-Term Intervention on Fractures with Tibolone* (LIFT) teve o objetivo primário de avaliar redução de fraturas em mulheres osteoporóticas com mais de 60 anos e, secundariamente, avaliar os riscos de câncer de mama. Esse estudo randomizado e duplo-cego examinou o efeito de tibolona 1,25 mg ao dia comparada ao placebo em 4.534 mulheres. A pesquisa foi interrompida precocemente, após duração mediana de 34 meses, em decorrência do aumento de risco para acidente vascular cerebral. No grupo tibolona, houve diminuição do risco para câncer de mama, com RR de 0,32 (IC95%: 0,13 a 0,80), com base em apenas



seis casos no grupo tibolona e 19 no grupo placebo¹⁶ (nível de evidência: B).

Para os casos em que há lesões de alto risco para câncer de mama futuro, tais como nos casos de hiperplasias com atipias ou carcinoma *in situ*, habitualmente se contraindica a TH, porém sem evidências de alta qualidade¹⁷ (nível de evidência: D).

Em relação às populações de alto risco para câncer de mama, como aquelas com mutações BRCA-1, BRCA-2 ou antecedentes familiares significativos, os estudos existentes são insuficientes para se fazer qualquer afirmação, embora a maioria não demonstre acréscimo de risco pela TH, além dos riscos que tais mulheres já apresentam¹⁸⁻²⁰ (nível de evidência: B). Assim, nesses casos, a TH normalmente não é recomendada, discutindo-se seu uso caso a caso¹⁷ (nível de evidência: D).

Em 2018, foi publicado um estudo prospectivo com 872 mulheres portadoras de mutação BRCA-1 e submetidas à ooforectomia bilateral profilática, das quais cerca de 40% reportaram ter recebido TH após ooforectomia. Os resultados mostraram que a TH não aumentou o risco de câncer de mama em comparação às não usuárias do tratamento, entretanto os pesquisadores encontraram possível efeito protetor do estrogênio isolado. A taxa de câncer de mama acumulada em dez anos foi de 12% nas mulheres que haviam usado estrogênio isolado e de 22% naquelas sob TH combinada. Os efeitos foram mais claros para aquelas que se submeteram à ooforectomia antes dos 45 anos, com taxas de 9% e 24%, respectivamente²¹ (nível de evidência: B).

Efeitos da terapêutica hormonal após o tratamento do câncer de mama

Há apenas dois estudos randomizados de melhor nível de evidência que endereçaram a questão

dos efeitos da TH em mulheres previamente tratadas de câncer de mama. Um deles foi o estudo *Hormonal Replacement Therapy After Breast Cancer – Is it safe?* (HABITS)^{22,23} e o outro foi o Estudo de Estocolmo^{24,25}. Ambos foram encerrados antes da duração originalmente prevista.

O HABITS foi planejado para 1.300 participantes previamente tratadas de câncer de mama, mas randomizou apenas 447, com esquema de TH de livre escolha pelos médicos-assistentes das pacientes, sendo que a maioria prescreveu estradiol associado a acetato de noretisterona.

Com base nas informações de 442 mulheres seguidas por quatro anos (dois anos de uso de TH), os resultados foram desfavoráveis ao grupo TH, com 39 eventos em comparação aos 17 do grupo controle, correspondendo a RR de 2,4 (IC95%: 1,3 a 4,2). Tal fato foi pior ainda, pois 5 dentre as 17 do grupo controle haviam utilizado TH, apesar de estarem no grupo controle. A conclusão final foi de que a TH após câncer de mama aumentou o risco de eventos oncológicos^{22,23} (nível de evidência: B).

No Estudo Estocolmo, foram randomizadas 378 mulheres tratadas de câncer de mama para receber estradiol com ou sem acetato de medroxiprogesterona. Aos 4,1 anos de seguimento mediano, o risco relativo para recorrência do câncer de mama associado ao uso de TH foi de 0,82 (IC95%: 0,35 a 1,9), portanto TH não aumentou a chance de recorrência²⁴. Depois do encerramento do período de intervenção, as pacientes continuaram sendo seguidas e, após uma mediana de 10,8 anos, continuou não havendo diferenças estatisticamente significantes entre o grupo que recebeu TH e o que não recebeu, com RR para qualquer novo evento relacionado ao câncer de 1,3 (IC95%: 0,9 a 1,9), entretanto o grupo TH teve maior número de casos de câncer na mama contralateral, com RR de 3,6 (IC95%: 1,2 a 10,9), com base em 14 casos no grupo TH e quatro no grupo controle²⁵ (nível de evidência: B).



Ao comparar as populações de ambos os estudos, pôde-se perceber algumas diferenças, tais como, a maior prevalência de comprometimento axilar nas participantes do estudo HABITS do que no do Estocolmo. Pelo contrário, o uso concomitante de tamoxifeno foi mais comum no Estocolmo do que no HABITS, todavia, em razão da limitação dos tamanhos amostrais, não se pode afirmar que as diferenças de resultados se devam a tais aspectos.

Em vista da falta de confirmação de segurança da TH, prefere-se contraindicá-la para mulheres que tiveram câncer de mama. Em situações excepcionais, há possibilidade de uso, desde que a paciente seja extensamente esclarecida sobre o risco e benefícios e sobre as lacunas de conhecimento, e se indicada, preferencialmente na menor dose e pelo menor tempo necessário^{17,26} (nível de evidência: D).

Quanto aos efeitos da tibolona, apenas um estudo randomizado os avaliou em mulheres tratadas de câncer de mama, o *Livial Intervention Following*

Breast Cancer: Efficacy, Recurrence and Tolerability Endpoints (LIBERATE), que foi interrompido antes da duração originalmente prevista em razão do aumento de eventos relacionados a câncer de mama no grupo que recebeu a tibolona²⁷.

O LIBERATE avaliou 3.098 mulheres tratadas de câncer de mama que receberam tibolona 2,5 mg ao dia ou placebo e, após seguimento mediano de 3,1 anos, 15,2% das mulheres no grupo hormonal tiveram alguma recorrência comparadas a 10,7% no grupo placebo, correspondendo a RR de 1,40 (IC95%: 1,14 a 1,70) (nível de evidência: A). Na verdade, a diferença de recorrência entre os grupos se deu fundamentalmente por maior ocorrência de metástases a distância, 171 *versus* 121 ocorrências nos grupos tibolona e placebo, respectivamente, com RR de 1,38 (IC95%: 1,09 a 1,74), não tendo havido diferenças estatisticamente significantes para as recorrências locais ou contralaterais²⁷.

Conclusões da plenária

- O risco de câncer de mama associado ao uso da TH é pequeno, com incidência anual de menos de um caso por 1.000 mulheres (nível de evidência: A).
- Os dados existentes não permitem afirmar taxativamente sobre diferenças quanto ao risco conforme tipo, dose e vias de administração. Todavia, há indicações de que a TH combinada contendo progesterona micronizada ou a didrogesterona ofereça menor risco de desenvolver câncer de mama do que com outros progestagênios (nível de evidência: B).
- O único grande ensaio randomizado (WHI) não revelou aumento de risco com estrogênio isolado e mostrou aumento com regime terapêutico estroprogestativo após cinco anos de uso. Estudos de observação mostram aumento de risco com os estrogênios isolados porém menor do que o observado com regimes de TH estroprogestativa (nível de evidência: A).
- Há evidências de que a TH administrada a mulheres portadoras de mutação BRCA-1 e submetidas à ooforectomia profilática não aumente o risco de desenvolver câncer de mama (nível de evidência: B).
- A TH estrogênica isolada ou combinada não deve ser recomendada para mulheres com antecedentes pessoais de câncer de mama. Essa contraindicação se dá mais pela falta de evidência de segurança do que por clara evidência de risco (nível de evidência: B).
- O efeito da tibolona no risco de câncer de mama permanece inconclusivo (nível de evidência: B).
- A tibolona está contraindicada para mulheres com antecedentes pessoais de câncer de mama (nível de evidência: A).



Referências bibliográficas

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet*. 1997;350(9084):1047-59.
2. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1995;332(24):1589-93.
3. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362(9382):419-27.
4. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol*. 2009;113(1):65-73.
5. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107(1):103-11.
6. Fournier A, Fabre A, Mesrine S, et al. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1260-8.
7. Yang Z, Hu Y, Zhang J, et al. Estradiol therapy and breast cancer risk in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(2):87-92.
8. Asi N, Mohammed K, Haydour Q, et al. Progesterone vs. synthetic progestins and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2016;5(1):121.
9. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, 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.
10. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*. 2003;289(24):3243-53.
11. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA*. 2004;291(14):1701-12.
12. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA*. 2006;295(14):1647-57.
13. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013;310(13):1353-68.
14. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*. 2017;318(10):927-38.
15. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012;345:e6409. doi: 10.1136/bmj.e6409.
16. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008;359(7):697-708.
17. Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC) e a Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM). *Consenso terapia hormonal e câncer de mama*. 1. ed. Rio de Janeiro: DOC, 2013. Disponível em: <http://www.sobrac.org.br>. Acesso em: 2 mar 2014.
18. Sellers TA, Mink PJ, Cerhan JR, et al. The role of hormone replacement therapy in the risk for breast cancer and total mortality in women with a family history of breast cancer. *Ann Intern Med*. 1997;127(11):973-80.
19. Olsson H, Bladström A, Ingvar C, et al. A population-based cohort study of HRT use and breast cancer in southern Sweden. *Br J Cancer*. 2001;85(5):674-7.
20. Gramling R, Eaton CB, Rothman KJ, et al. Hormone replacement therapy, family history, and breast cancer risk among postmenopausal women. *Epidemiology*. 2009;20(5):752-6.
21. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY, et al. Hormone replacement therapy after oophorectomy and breast cancer risk among BRCA1 mutation carriers. *JAMA Oncol*. 2018;4(8):1059-65.
22. Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer—is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet*. 2004;363(9407):453-5.
23. Holmberg L, Iversen O, Rudenstam CM, et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Nat Cancer Inst*. 2008;100(7):475-82.
24. Von Schoultz E, Rutqvist LE; Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(7):533-5.
25. Fahlén M, Fornander T, Johansson H, et al. Hormone replacement therapy after breast cancer: 10 year follow-up of the Stockholm randomised trial. *Eur J Cancer*. 2013;49(1):52-9.
26. Spritzer PM, Wender MCO. Terapia hormonal: quando não usar. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(7):1058-63.
27. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(2):135-46.

Quais os efeitos da terapêutica hormonal sobre os riscos de cânceres de endométrio, ovário e colo uterino? A terapêutica hormonal pode ser indicada após o tratamento desses cânceres?

Relatora:

Eliana Aguiar Petri Nahas

Correlator:

Jorge Nahas Neto

Efeitos da terapêutica hormonal

Câncer de endométrio

Está bem estabelecido que a estrogênio terapia sem a oposição de progestagênio leva ao aumento do risco de hiperplasia e câncer de endométrio (CaEn), dose e tempo dependentes¹⁻³. Em uma metanálise, Grady et al.¹ demonstraram a relação de causa e efeito entre estrogênio exógeno e transformação maligna do endométrio. Os autores identificaram 30 artigos entre 1970 e 1994. O risco relativo (RR) foi de 2,3 (intervalo de confiança de 95% [IC95%]: 2,1-2,5) para as usuárias de estrogênios isolados em comparação a não usuárias, com aumento de risco na exposição prolongada (RR de 9,5 para mais de dez anos de uso)¹ (nível de evidência: B). O estudo *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions* (PEPI)

foi um ensaio clínico, duplo-cego e placebo-controlado que comparou os efeitos de quatro esquemas de terapêutica hormonal (TH), estrogênio isolado ou associado a progestagênios, comparados a placebo em 875 mulheres (45 a 64 anos) por três anos. O estudo demonstrou aumento na ocorrência de hiperplasia atípica nas usuárias de estrogênio isolado quando comparadas ao grupo placebo (11,8% *versus* 0%, respectivamente).

Em mulheres com útero, a adição de progestagênio reduziu significativamente o risco de hiperplasia de endométrio, em regime sequencial ou combinado contínuo após três anos² (nível de evidência: A). Uma revisão sistemática Cochrane avaliou a proteção de diferentes esquemas de TH no risco de desenvolvimento de hiperplasia e CaEn. O uso de estrogênio isolado associou-se a aumento



do risco de hiperplasia endometrial em todas as doses, com duração entre 1 e 13 anos. Concluindo que a TH para mulheres com útero deveria compreender estrogênio associado a progestagênio para reduzir o risco de hiperplasia endometrial³ (nível de evidência: B).

A adição de progestagênio a estrogenerioterapia parece neutralizar o efeito proliferativo no endométrio em mulheres na pós-menopausa. Beral et al.⁴ analisaram os resultados de dois importantes estudos clínicos, o *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study* (HERS) e o *Women's Health Initiative* (WHI), e demonstraram entre as usuárias de TH que o RR de CaEn, combinado para os dois estudos, foi de 0,76 (IC95%: 0,45-1,31; não significativo)⁴ (nível de evidência: A).

Em 2005, os mesmos autores avaliaram o risco de CaEn com uso da TH em 716.738 mulheres na pós-menopausa recrutadas para o *Million Women Study*⁵ (MWS) entre 1996 e 2001, acompanhadas, em média, por 3,4 anos. Em comparação a não usuárias, houve redução significativa do risco de CaEn entre as usuárias de TH combinada contínua (RR: 0,71; IC95%: 0,56-0,90) e sem alteração entre as usuárias de TH sequencial cíclica (RR: 1,05; IC95%: 0,91-1,22). Por outro lado, demonstraram aumento no risco com a utilização de tibolona (RR: 1,79; IC95%: 1,43-2,25) e estrogênio isolado (RR: 1,45; IC95%: 1,02-2,06). O índice de massa corpórea (IMC) afetou significativamente os resultados, de modo que os efeitos adversos da tibolona e do estrogênio isolado foram maiores em mulheres de baixo peso e os efeitos benéficos da TH combinada foram mais evidentes em mulheres obesas⁵ (nível de evidência: B).

Uma revisão sistemática da Cochrane sobre os efeitos da tibolona em mulheres na pós-menopausa concluiu que não estão claros os efeitos da tibolona sobre o CaEn quando comparado ao placebo, pelo reduzido número de eventos observado em sete estudos clínicos randomizados (RR: 1,98; IC95%: 0,73-5,32)⁶ (nível de evidência: B).

Em um estudo de base populacional, Trabert et al.⁷ estudaram o uso de TH e o CaEn em 68.419 mulheres na pós-menopausa participantes do estudo *National Institutes of Health-American Association of Retired Persons Diet and Health*, que preencheram um questionário entre 1996 e 1997 e foram acompanhadas até 2006. O uso da TH sequencial (menos de 15 dias de progestagênio/mês) em longo prazo (mais de dez anos) foi positivamente associado a risco de CaEn (RR: 1,88; IC95%: 1,36-2,60), enquanto o uso contínuo (mais de 25 dias de progestagênio/mês) associou-se à diminuição do risco (RR: 0,64; IC95%: 0,49-0,83).

Maior aumento do risco com TH sequencial ocorreu entre as mulheres com peso normal (IMC < 25 kg/m²; RR: 2,53)⁷ (nível de evidência: B). Allen et al.⁸ examinaram a associação de vários regimes de TH com o risco de CaEn entre 115.474 mulheres na pós-menopausa recrutadas no *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*, entre 1992 e 2000. Em comparação a não usuárias, o risco foi maior entre as usuárias atuais de estrogênio isolado (RR: 2,52; IC95%: 1,77-3,57) e de tibolona (RR: 2,96; IC95%: 1,67-5,26) e, em menor proporção, entre as usuárias de esquema sequencial (RR: 1,52; IC95%: 1,0-2,29). As usuárias de TH no esquema combinado apresentaram redução do risco (RR: 0,24; IC95%: 0,08-0,77)⁸ (nível de evidência: B). Ao utilizarem dados norte-americanos do *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results Program* (SEER), Wartko et al.⁹ avaliaram a incidência de CaEn antes e após o término do estudo WHI, em 2002. Foram identificados 63.428 casos de CaEn, tendo sido comparada a variação percentual anual nas taxas de incidência de 1992 a 2002 às taxas de 2003 a 2009. Em contraste com o padrão constante nas taxas observado entre 1992 e 2002, verificou-se aumento nas taxas de 2,5% a partir de 2002 em mulheres entre 50 e 74 anos de idade. Os autores discutem que o aumento das taxas de incidência de CaEn



após 2002 pode estar relacionado com a diminuição no uso de TH, que parece reduzir o risco em mulheres na pós-menopausa com sobrepeso e obesidade⁹ (nível de evidência: B).

Em 2014, foi publicado um estudo que analisou se diferentes progestagênios empregados na TH poderiam afetar diferentemente o risco de CaEn, tendo sido analisados dados do E3N, um estudo de coorte francês (1992-2008)¹⁰. Entre 65.630 mulheres na pós-menopausa (seguimento médio de 10,8 anos), ocorreram 301 casos de CaEn. Comparadas a não usuárias, o uso de estradiol e progesterona micronizada foi associado com risco de CaEn significativamente maior com uso acima de cinco anos (RR: 2,66; IC 95%: 1,87-3,77). Contudo, não houve risco para uso inferior a cinco anos (RR: 1,39; IC95%: 0,99-1,97). Com o uso de estradiol e didrogesterona, também houve risco significativamente aumentado com uso acima de cinco anos (RR: 1,69; IC95%: 1,06-2,70). Usuárias de preparações contendo outros progestagênios não apresentaram risco. Os autores concluíram que a progesterona micronizada e a didrogesterona nas doses utilizadas na França (100 mg para combinado contínuo e 200 mg para o sequencial) podem não ser suficientes para prevenir CaEn em longo tempo de uso de TH¹⁰ (nível de evidência: B). No *Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS)*¹¹, um estudo duplo-cego e placebo-controlado, 727 mulheres (52 anos em média) foram randomizadas a estrogênios conjugados (0,45 mg/dia) ou 17-betaestradiol transdérmico (50 µg/dia), ambos associados a 200 mg de progesterona micronizada oral por 12 dias ao mês, ou placebo. O tempo de seguimento foi quatro anos. A incidência de CaEn foi avaliada como um evento adverso. Não houve diferença significativa nos casos de CaEn entre usuários de TH (n = 3) e placebo (n = 0)¹¹ (nível de evidência: A).

Em 2016, Stute et al.¹² realizaram uma revisão sistemática para avaliar o impacto da progesterona micronizada sobre o endométrio, tendo sido incluídos 40 estudos. Com base nos resultados da

literatura, os autores concluíram que a progesterona micronizada, na via oral, fornece proteção endometrial se empregada sequencialmente por 12 a 14 dias ao mês na dose de 200 mg/dia por até cinco anos; a via vaginal pode fornecer proteção endometrial se aplicada sequencialmente por pelo menos dez dias ao mês ou em dias alternados, na dose de 100 mg/dia, por até três a cinco anos (uso *off-label*); a via transdérmica não fornece proteção endometrial¹² (nível de evidência: B).

Em 2016, Chlebowski et al.¹³ reanalisaram os dados do estudo WHI, avaliando a magnitude do efeito da associação do progestagênio ao estrogênio sobre a incidência, histologia e mortalidade por CaEn. Após 5,6 anos em média de intervenção e 13 anos de acompanhamento, houve menos CaEn entre as usuárias de TH em comparação a placebo (66 *versus* 95 casos, com RR: 0,65; IC95%: 0,48-0,89; p = 0,007). Embora houvesse menos casos de CaEn durante a intervenção (25 *versus* 30 casos, respectivamente), a diferença tornou-se significativa pós-intervenção (41 *versus* 65 casos, respectivamente). Houve menor número de mortes por CaEn entre as usuárias de TH (5 *versus* 11 mortes), porém sem diferença significativa, pois o número de eventos foi insuficiente para avaliação. Em termos de características do tumor, não houve evidência de efeito diferencial da TH. Os autores concluíram que em mulheres na pós-menopausa o uso de TH combinada contínua diminui a incidência de CaEn¹³ (nível de evidência: A).

Felix et al.¹⁴ avaliaram a relação entre o uso de TH no pré-diagnóstico de CaEn com a taxa de mortalidade, utilizando dados do estudo prospectivo norte-americano *NIH-AARP Diet and Health*, com informações detalhadas sobre a TH e fatores de risco para CaEn. Na avaliação entre os regimes de TH no pré-diagnóstico e a mortalidade por todas as causas e específica pelo CaEn em dez anos de seguimento, as pacientes que relataram o uso prévio de terapia estroprogestativa apresentaram menores taxas de mortalidade geral (RR: 0,65; IC95%: 0,43-0,99) e



específica por CaEn (RR: 0,51; IC95%: 0,26-0,98) quando comparadas às que nunca usaram TH. A avaliação de regimes de TH combinada não revelou associações significativas relacionadas ao uso sequencial ou contínuo com a taxa de mortalidade por CaEn. Na análise dos fatores de risco, o uso pré-diagnóstico de TH foi associado à melhora da sobrevida em mulheres jovens e mulheres obesas. Os autores concluíram que o uso pré-diagnóstico de TH combinada associou-se à menor mortalidade entre pacientes com CaEn¹⁴ (nível de evidência: B).

Câncer de ovário

As evidências associando o uso de TH com risco do câncer de ovário (CaOv) são inconsistentes quando comparadas às de CaEn. Algumas meta-análises (nível de evidência: B) demonstraram tanto aumento^{15,16} quanto redução¹⁷ no risco de CaOv entre as usuárias de TH, devido em parte a dificuldade na identificação da classificação histológica dos tumores. Em revisão, a *International Agency for Research on Cancer* (IARC) concluiu que os estudos disponíveis até aquele momento (2007) foram insuficientes para avaliar a associação entre CaOv e TH¹⁸ (nível de evidência: B).

Em 2007, Beral et al.¹⁹ avaliaram o risco de CaOv e TH em 948.576 mulheres na pós-menopausa participantes do MWS. No total, 287.143 mulheres (30%) eram usuárias de TH, tendo sido registrados 2.273 CaOv e 1.591 mortes pela doença. As usuárias de TH apresentaram maior risco de desenvolver e de morrer por CaOv (RR: 1,20; IC95%: 1,09-1,32) quando comparadas a não usuárias. O risco foi maior para tumores serosos e entre as usuárias de TH acima de cinco anos. Houve um caso extra de CaOv para cada 2.500 usuárias de TH. As ex-usuárias de TH não apresentaram risco aumentado¹⁹ (nível de evidência: B). Em 2009, Mørch et al.²⁰, em um estudo prospectivo de base populacional (nível de evidência: B), avaliaram mulheres dinamarquesas com idades entre 50 e 79 anos

(n = 909.946), com base em dados do *National Register of Medicinal Product Statistics*. Em oito anos de seguimento, foram detectados 3.068 casos novos de CaOv. As usuárias atuais de TH apresentaram RR de 1,38 (IC95%: 1,26-1,51) quando comparadas a não usuárias. O risco não diferiu entre as diversas preparações de TH. Em números absolutos, houve um caso extra de CaOv para 8.300 mulheres usuárias de TH a cada ano²⁰ (nível de evidência: B).

A associação entre TH e risco de CaOv foi avaliada entre 126.920 mulheres na pós-menopausa recrutadas para o *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC) Study entre 1992 e 2000. Após nove anos de acompanhamento, 424 casos novos de CaOv foram diagnosticados. Em comparação com as mulheres que nunca usaram TH, o uso atual de qualquer apresentação da TH associou-se com aumento do risco (RR: 1,29; IC95%: 1,01-1,65)²¹ (nível de evidência: B).

Em um estudo de base populacional, mulheres finlandesas com CaOv (n = 3.958 acima de 50 anos) foram identificadas por meio do *Finnish Cancer Registry*. Para cada caso, foram alocados três controles pareados por idade (n = 11.325 controles). O uso de estrogênio isolado por cinco anos ou mais se associou a risco aumentado (RR: 1,45; IC95%: 1,20-1,75) para o subtipo seroso e a risco diminuído (RR: 0,35; IC95%: 0,19-0,67) para o subtipo mucinoso. TH sequencial por cinco anos ou mais se associou a aumento no risco (RR: 1,35; IC95%: 1,20-1,63), em especial do subtipo endometriode (RR: 1,88; IC95%: 1,24-2,86). TH contínua ou tibolona não apresentou efeito sobre o risco global de CaOv²² (nível de evidência: B).

O WHI foi o único ensaio clínico randomizado que avaliou a associação entre TH e risco de CaOv. Entre 16.608 mulheres na pós-menopausa, após seguimento de 5,6 anos, foram identificados 32 casos de CaOv. O RR em usuárias de TH quando comparadas a placebo foi de 1,58 (IC95%: 0,77-3,24, não significativo). Em números absolutos, representou



4,2 casos por 10.000 para usuárias de TH por mais de cinco anos e 2,7 casos por 10.000 para o grupo placebo²³ (nível de evidência: A). Em 2013, Yang et al.²⁴, segundo dados do North American Association of Central Cancer Registries, avaliaram a incidência de CaOv antes e após o término do estudo WHI, em 2002. Entre 1995 e 2008 foram detectados 171.142 casos novos. Em mulheres acima de 50 anos, a incidência de CaOv diminuiu 0,8% ao ano antes de 2002 e após o relatório WHI a taxa de redução foi de 2,4% ao ano. As mudanças foram mais evidentes entre mulheres com idade entre 50 e 69 anos e para o subtipo histológico endometriode²⁴ (nível de evidência: B). Aproximadamente 80% dos CaOv serosos e endometrioides expressam receptor de estrogênio²⁵.

Em 2015, uma metanálise foi conduzida pelo Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer (CGESOC) que incluiu 52 estudos observacionais (17 prospectivos e 35 retrospectivos) com um total de 21.488 mulheres. A combinação do uso de TH atual ou recente resultou em aumento no risco (RR: 1,37; IC95%: 1,29-1,46) do CaOv, semelhantemente em estudos prospectivos europeus e americanos. Entretanto, o risco diferenciou-se entre os tipos histológicos de tumor, sendo definitivamente aumentado somente para os tipos seroso (RR: 1,53; IC95%: 1,40-1,66) e endometriode (RR: 1,42; IC95%: 1,20-1,67)²⁶ (nível de evidência: B). Em números absolutos, assumindo que a associação é causal, o risco com uso de TH por cinco anos é de 20 casos extras para 100.000 usuárias/ano, ou seja, dois casos extras em 10.000 usuárias/ano²⁷.

Em um estudo caso controle, Lee et al.²⁸ analisaram 906 mulheres com CaOV e 1.220 controles quanto ao uso de terapia estrogênica (TE) isolada e tipo de câncer. O uso de TE atual ou recente acima de cinco anos foi associado com risco aumentado para tumor seroso (RR: 1,69; IC: 1,14-2,52) e uso acima de dez anos para o tumor endometriode (RR: 4,03; IC95%: 1,91-8,49). Os

autores encontraram evidências de aumento do risco para CaOv do tipo seroso e endométrio associado ao uso de TE de longa duração²⁸ (nível de evidência: B).

Por outro lado, um estudo populacional avaliou a influência do uso de TH no pré-diagnóstico sobre a sobrevida específica entre 1.025 casos invasivos de CaOv identificados no estudo *European Prospective Investigation on Nutrition* (EPIC), que incluiu aproximadamente 370.000 mulheres. Após acompanhamento médio de 3,6 anos, 511 (49,9%) mulheres morreram por CaOv. Observaram-se benefícios de sobrevida significativos entre as usuárias de TH superiores a cinco anos quando comparados aos de não usuárias (RR: 0,50; IC95%: 0,50-0,90), com resultados semelhantes para os casos de tumores serosos. Os autores concluíram que mais estudos são necessários para investigar a possível melhora na sobrevida por CaOv em usuárias de TH²⁹ (nível de evidência: B).

Felix et al.³⁰ avaliaram a relação entre o uso de TH no pré-diagnóstico de CaOv com a taxa de mortalidade, tendo utilizado dados do estudo prospectivo norte-americano *NIH-AARP Diet and Health*. A mortalidade específica por CaOV não foi associada à TH (RR: 0,97; IC95%: 0,68-1,38). Nas análises estratificadas por histologia, não houve associação significativa entre TH e tipo de CaOv (serosos ou não serosos). Os resultados sugerem que o uso no pré-diagnóstico de TH não está relacionado a risco de morte específica por CaOv³⁰ (nível de evidência: B).

Câncer de colo de útero

Não há muitas informações sobre a associação entre TH e câncer de colo (CaCo) uterino. Sawaya et al.³¹ determinaram o efeito da TH sobre a citologia cervical em 2.561 mulheres na pós-menopausa participantes do HERS. A incidência de anormalidades citológicas nos dois anos seguintes a um



esfregaço normal foi de 23 por 1.000 mulheres/ano. O valor preditivo positivo de anormalidades encontradas dentro de dois anos foi de 0,9% (uma em 110 mulheres). Em comparação a mulheres não tratadas, a incidência de anormalidades não foi superior no grupo tratado (RR: 1,36; IC95%: 0,93-1,99)³¹ (nível de evidência: B).

Yasmeen et al.³² estimaram a incidência de anormalidades citológicas e CaCo em participantes do WHI. A taxa de incidência anual de anormalidades no exame citológico no grupo TH foi mais elevada que no grupo placebo (RR: 1,4; IC95%: 1,2-1,6). TH se associou ao aumento da incidência de anormalidade citológica, embora sem impacto sobre a incidência de CaCo³² (nível de evidência: A). A associação entre TH e risco de neoplasia intraepitelial cervical grau 3 (NIC 3), carcinoma *in situ* (CIS) e CaCo invasivo foi avaliada entre uma coorte de 308.036 mulheres recrutadas para o *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study* entre 1992 e 2000. Após nove anos de acompanhamento, 261 casos de CaCo e 804 de NIC 3 e CIS foram diagnosticados. Em comparação com mulheres que nunca usaram TH, o uso atual de qualquer apresentação de TH associou-se à redução no risco de CaCo (RR: 0,50; IC95%: 0,40-0,80). Os autores relataram que os achados fornecem evidências para a redução no risco de CaCo entre mulheres peri e pós-menopausadas que usam TH, um efeito que se intensificou com o maior tempo de uso³³ (nível de evidência: B). Isso provavelmente decorre do aumento da adesão a exames de rastreamento como resultado da revisão médica regular³⁴.

Diferentemente de CaCos escamosos, parece haver uma associação entre TH e adenocarcinoma cervical, relatada em apenas dois estudos. Em 2012, Jaakkola et al.³⁵ analisaram a associação entre o uso de TH e a incidência de lesões pré-cancerosas e CaCo. Foram incluídas 243.857 mulheres finlandesas que tinham usado TH entre 1994 e 2008 com idade superior a 50 anos. Quando com-

paradas a não usuárias, o uso de TH não se associou a lesões intraepiteliais, contudo houve menos risco para CaCo de células escamosas (RR: 0,41; IC95%: 0,28-0,58) e aumento no risco para adenocarcinoma de colo (RR: 1,31; IC95%: 1,01-1,67).

Em números absolutos, houve dois casos extras de adenocarcinoma de colo para 10.000 mulheres³⁵ (nível de evidência: B). Lacey et al.³⁶ realizaram um estudo retrospectivo caso-controle com 124 mulheres com adenocarcinomas, 139 com CaCo de células escamosas e 307 controles saudáveis. Quando comparadas a não usuárias, o uso de estrogênio isolado associou-se a risco de adenocarcinoma (RR: 2,1; IC95%: 1,05-4,6). Não houve associação entre estrogênio e CaCo espinocelular (RR: 0,85; IC95%: 0,34-2,1)³⁶ (nível de evidência: B).

A terapêutica hormonal pode ser indicada após o tratamento desses cânceres?

Câncer de endométrio

O tratamento do câncer ginecológico tem impacto significativo na qualidade de vida da mulher, porque geralmente inclui a remoção de útero e ovários. Aproximadamente 25% dos cânceres ginecológicos ocorrem em mulheres na pré e na perimenopausa. Assim, grande percentagem tornar-se-á menopausada como resultado do tratamento³⁷. A TH é considerada contraindicada a pacientes tratadas de CaEn pelo receio de que os estrogênios possam acelerar o crescimento de metástases ocultas. Portanto, não é recomendada a mulheres com história de CaEn, segundo o consenso da North American Menopause Society (NAMS)³⁸ (nível de evidência: D).

Em 2013, Guidozi³⁷ realizou uma revisão sobre TH em pacientes tratadas de câncer ginecológico, com oito estudos retrospectivos e apenas um estudo randomizado que analisou sobreviventes



de CaEn que usaram TH. Os estudos apresentam número pequeno de participantes e analisaram mulheres com doença em estágio inicial³⁷ (nível de evidência: B). Suriano et al.³⁹ identificaram 130 mulheres tratadas de CaEn, estádios I a III, que usaram TH, comparadas a 75 controles não usuárias. Após seguimento entre 69 e 83 meses, ocorreram duas recorrências entre as usuárias e 11 entre as não usuárias. As usuárias de TH apresentaram maior intervalo livre de doença³⁹ (nível de evidência: B). Em um estudo caso-controle, Ayhan et al.⁴¹ avaliaram 50 pacientes tratadas de CaEn usuárias de TH contínua iniciada entre quatro e oito semanas pós-cirurgia, durante 24 meses. No final do acompanhamento de 49 meses, o uso de TH não aumentou a taxa de recorrência nem de morte quando comparadas a não usuárias⁴⁰ (nível de evidência: B).

Em um estudo duplo-cego e placebo-controlado, Barakat et al.⁴¹ determinaram o efeito da terapia estrogênica sobre a taxa de recorrência e a sobrevivência de mulheres tratadas de CaEn, estágio I ou II. Foram randomizadas 1.236 pacientes com sintomas vasomotores e atrofia vaginal para uso de estrogênio ou placebo durante três anos. As taxas de recorrência e morte pela doença no grupo tratado e placebo foram de 6,5% *versus* 4,0% e 4,2% *versus* 3,1%, respectivamente. Os autores concluíram que embora o estudo não possa refutar ou apoiar a segurança da terapia estrogênica em sobreviventes de CaEn, o risco foi baixo (RR: 1,27; IC95%: 0,91-1,77, não significativo)⁴¹ (nível de evidência: B). No entanto, houve algumas limitações nesse estudo: a aderência à TH (41,1%) foi inferior que ao placebo (50,1%); após dois anos de acompanhamento, 45,6% das pacientes com TH tinham interrompido o tratamento em comparação apenas a 9,7% do placebo; a maioria das pacientes incluídas eram de baixo risco, resultando em um número insuficiente de recorrências e poder subótimo para um ensaio clínico. Para Biliatis et al.⁴², em revisão da literatura, não há estudos que relatem efeitos

prejudiciais da TH nas pacientes tratadas de CaEn em estágio inicial. Entretanto, no CaEn em estágio avançado, nunca a TH foi avaliada e, por isso, não deve ser considerada, pois células malignas residuais pós-tratamento cirúrgico poderiam provocar recorrência⁴² (nível de evidência: B).

Uma revisão sistemática foi realizada para avaliar a relação entre o uso da TH e o risco de recorrência da CaEn. Um estudo randomizado e cinco estudos observacionais foram incluídos com 896 sobreviventes do CaEn que usaram TH e 1.079 não usuárias. Durante o seguimento dos estudos combinados, 19 das 896 usuárias de TH e 64 dos 1.079 controles apresentaram recidiva. Não houve aumento significativo no risco de recorrência em sobreviventes de CaEn usando TH em relação ao grupo controle (RR: 0,53; IC95%: 0,30-0,96). Esse padrão também foi observado na análise de subgrupos para o estágio e o tipo de TH. Embora baseada principalmente em estudos observacionais, a literatura não fornece suporte para uma relação positiva entre o uso de TH e o risco de recorrência de CaEn⁴³ (nível de evidência: B).

A European Menopause and Andropause Society (EMAS) relata que não há necessidade de progestagênios adicionais para proteção endometrial na utilização de estrogênios tópicos vaginais nas doses e nos tratamentos empregados. Entretanto, recomenda o uso de lubrificantes não hormonais e hidratantes como primeira linha de tratamento para mulheres tratadas de CaEn⁴⁴ (nível de evidência: D).

Uma revisão sistemática Cochrane sobre a eficácia e a segurança do estrogênio tópico vaginal relatou dois estudos com hiperestimulação endometrial após o uso de creme de estrogênios conjugados quando comparado ao anel ou comprimido de estradiol⁴⁵ (nível de evidência: B). Em uma avaliação de biópsia endometrial de 443 mulheres utilizando 10 µg de estradiol vaginal por 52 semanas: 85,6% foram atrofia endometrial, 12,6%, material insufi-



ciente, 1,1% pólipos, 0,2% fracamente proliferativo e 0,2% hiperplasia sem atipia⁴⁶ (nível de evidência: C). O uso de baixas doses de estrogênio tópico poderia ser uma opção a mulheres tratadas de CaEn com atrofia vaginal. Contudo, não existem estudos que especificamente tenham abordado a questão sobre o uso do estrogênio via vaginal em pacientes tratadas de CaEn³⁷.

Câncer de ovário

No CaOv, 75% das mulheres estão em estágio avançado no diagnóstico com sobrevida em cinco anos inferior a 25%. O alívio dos sintomas vasomotores e a melhora da qualidade de vida pós-tratamento cirúrgico parecem mais importantes que o medo de recorrência⁴². Uso de TH após cirurgia para CaOv parece ser seguro em estudos retrospectivos^{47,48} e prospectivos^{49,50}. Em um ensaio clínico controlado e randomizado, foram avaliadas 130 mulheres com CaOv, designadas para receber TH ou não, seis a oito semanas pós-cirurgia. Ocorreram 32 recorrências (54%) sob TH e 41 (62%) entre não usuárias. Não houve diferenças no intervalo livre de doença e sobrevivência global⁴⁹ (nível de evidência: B).

Em um estudo de coorte prospectivo, Mascarenhas et al.⁵⁰ avaliaram a sobrevida global de 649 pacientes com CaOv, correlacionado com uso de TH pré e pós-tratamento. Mulheres usuárias de TH pós-tratamento apresentaram menor risco de morrer (RR: 0,57; IC95%: 0,42-0,78) comparadas a não usuárias. Os melhores resultados de sobrevivência foram correlacionados com tumores serosos (OR: 0,65; IC95%: 0,44-0,96)⁵⁰ (nível de evidência: B). Em 2013, uma análise retrospectiva avaliou a influência de TH sobre o intervalo livre de doença e a sobrevida global em 77 pacientes com CaOv epitelial, pareadas com não usuárias. Diferentes tipos de formulações da TH não influenciaram a sobrevivência ou o intervalo livre de doença⁴⁸ (nível de evidência: B). Os dados existen-

tes sugerem que o uso de TH após tratamento do CaOv é seguro e não aumenta o risco de recorrência. No entanto, não existem grandes ensaios clínicos randomizados⁴².

Em 2015, Li et al.⁵¹, em um estudo caso controle, avaliaram se o uso de TH no pós-operatório de CaOv tem impacto no prognóstico e na recorrência entre as sobreviventes. A partir de dois ensaios clínicos randomizados e quatro estudos de coorte foram incluídas 419 sobreviventes usuárias de TH e 1.029 não usuárias. Os resultados sugerem que o uso de TH após cirurgia para CaOv teve impacto favorável na sobrevida global (RR: 0,69; IC95%: 0,61-0,79) e não aumentou o risco de recorrência entre as sobreviventes (RR: 0,83; IC95%: 0,64-1,07). No entanto, grandes ensaios clínicos randomizados são necessários para verificar tais resultados⁵¹ (nível de evidência: B). No mesmo ano, Eeles et al.⁵² estudaram os efeitos da TH sobre a sobrevida em mulheres com CaOv. Foram incluídas 150 mulheres na peri e na pós-menopausa (57,8 anos em média), com diagnóstico recente de CaOv (63% em estágio III ou IV).

As pacientes foram randomizadas para TE por cinco anos (estrogênios conjugados ou estradiol em adesivo ou implante) (n = 75) ou sem TH (controle, n=75). A mediana de seguimento foi de 19 anos, sendo 53 pacientes (71%) sob TE e 68 (91%) do controle morreram. A taxa de sobrevida foi significativamente melhor entre as pacientes usuárias de TE (RR: 0,63; IC95%: 0,44-0,90). Um efeito semelhante foi observado para a sobrevida livre de doença (RR: 0,67; IC95%: 0,47-0,97). Os resultados mostraram que mulheres que apresentam importantes sintomas climatéricos após tratamento do CaOv poderiam realizar TE, sem interferir na sobrevida, além de melhorar a qualidade de vida dessas mulheres⁵² (nível de evidência: B).

Câncer de colo de útero

Apesar de receptores estrogênicos estarem presentes nas células escamosas, o CaCo não é consi-



derado hormônio dependente e portanto, a terapia estrogênica pode ser empregada em mulheres tratadas³⁷. A terapia estrogênica tem se mostrado eficaz no controle dos sintomas da menopausa após tratamento para CaCo. Ploch⁵³ analisou prospectivamente o impacto da TH em 120 mulheres tratadas de CaCo, estádios 1 e 2, durante cinco anos, sendo 80 usuárias e 40 não usuárias. Não houve diferenças na taxa de recorrência ou de sobrevida entre os grupos. Entretanto, houve significativa redução dos sintomas vasomotores e dos sintomas urinários e vaginais secundários à irradiação entre as usuárias de TH⁵³ (nível de evidência: B). A radioterapia não só resulta na perda da função ovariana, mas também em significativa estenose vaginal⁵⁴. O uso de estrogênio vaginal tópico no pós-operatório é importante para preservar a função vaginal, sem evidência de que seja prejudicial para a sobrevida em longo prazo⁵⁵ (nível de evidência: B).

Em mulheres com CaCo submetidas à histerectomia, TE pode ser instituída, pois não requer proges-

tagênio para proteção endometrial. Em mulheres apenas tratadas com radioterapia, apesar de o endométrio estar exposto a altas doses (60p Gy) de radioterapia para CaCo, o endométrio funcional residual tem persistido após a conclusão do tratamento³⁴. Esse endométrio residual pode ser estimulado por estrogênios exógenos, portanto TH combinada é recomendada. Em um recente estudo, Rauh et al.⁵⁶ avaliaram o uso de TH e a saúde óssea em mulheres tratadas de CaCo com menopausa iatrogênica. Com base no registro de tumores da Universidade da Virgínia, 202 mulheres foram identificadas e apenas 48% receberam receita médica de TH. Idade elevada ao diagnóstico (RR: 0,90; IC95%: 0,89-0,93) e não ter seguro médico (RR: 0,45; IC95%: 0,21-0,97) associaram-se à probabilidade diminuída de receber aconselhamento ou receita para TH. Exames de densitometria óssea para avaliação da massa óssea foram infrequentes e recebidos por apenas 8,6% de todas as mulheres. Esses achados refletem a necessidade de diretrizes mais claras sobre a TH em pacientes tratadas de CaCo⁵⁶.

Conclusões da plenária

- A terapia estrogênica isolada aumenta o risco de hiperplasia endometrial e câncer de endométrio, sendo dose e tempo-dependentes (nível de evidência: A). TH combinada contínua diminui o risco de câncer de endométrio e TH combinada sequencial não aumenta esse risco (nível de evidência: A).
- Não está claro o efeito da tibolona sobre o risco de câncer de endométrio (nível de evidência: B).
- O risco de câncer de ovário associado ao uso de TH é pequeno, com incidência de dois casos extras em 10.000 usuárias acima de cinco anos para os subtipos histológicos seroso e endometriode (nível de evidência: B).
- A TH não tem impacto sobre a incidência de câncer de colo uterino do tipo escamoso (nível de evidência: A).
- A TH não é recomendada a mulheres com antecedentes de câncer de endométrio (nível de evidência: B). Estudos retrospectivos e prospectivos não relataram efeitos prejudiciais da TH nas pacientes tratadas de câncer de endométrio em estádios I e II (nível de evidência: B).
- O uso de TH pós-tratamento de câncer de ovário não é contraindicado (nível de evidência: B), exceto para o subtipo endometriode (nível de evidência: D).
- A TH pode ser empregada em mulheres tratadas de câncer de colo uterino escamoso (nível de evidência: B).



Referências bibliográficas

1. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1995;85:304-13.
2. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA.* 1996;275:370-5.
3. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, et al. Hormone therapy in post-menopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD000402.
4. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomized trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet.* 2002;360:942-4.
5. Beral V; Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2005;365:1543-51.
6. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, et al. Short and long term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;15;2:CD008536.
7. Trabert B, Wentzensen N, Yang HP, et al. Is estrogen plus progestin menopausal hormone therapy safe with respect to endometrial cancer risk? *Int J Cancer.* 2013;132:417-26.
8. Allen NE, Tsilidis KT, Key TJ, et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol.* 2010;172:1394-403.
9. Wartko P, Sherman ME, Yang HP, et al. Recent changes in endometrial cancer trends among menopausal-age US women. *Cancer Epidemiol.* 2013;37:374-7.
10. Fournier A, Dossus L, Mesrine S, et al. Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992-2008. *Am J Epidemiol.* 2014;180:508-17.
11. Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014;161:249-60.
12. Stute P, Neulen J, Wildt L. The impact of micronized progesterone on the endometrium: a systematic review. *Climacteric.* 2016;19(4):316-28.
13. Chlebowski RT, Anderson GL, Sarto GE, et al. Continuous combined estrogen plus progestin and endometrial cancer: the Women's Health Initiative randomized trial. *Natl Cancer Inst.* 2015;108(3):pii:djv350.
14. Felix AS, Arem H, Trabert B, et al. Menopausal hormone therapy and mortality among endometrial cancer patients in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Cancer Causes Control.* 2015;26(8):1055-63.
15. Grag PP, Kerlikowski K, Subak L, et al. Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1998;92:472-9.
16. Negri E, Tzonou A, Beral V, et al. Hormonal therapy for menopause and ovarian cancer in a collaborative re-analysis of European studies. *Int J Cancer.* 1999;80:848-51.
17. Coughlin SS, Giustozzi A, Smith SJ, et al. A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol.* 2000;53:367-75.
18. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 91. Combined Estrogen-Progestogen Contraceptives and Combined Estrogen-Progestogen Menopausal Therapy. Lyon: IARC, 2007.
19. Beral V; Million Women Study Collaborators. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2007;369:1703-10.
20. Mørch LS, Løkkegaard E, Andreassen AH, et al. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA.* 2009;302:298-305.
21. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, et al. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Causes Control.* 2011;22:1075-84.
22. Koskela-Niska V, Pukkala E, Lyytinen H, et al. Effect of various forms of postmenopausal hormone therapy on the risk of ovarian cancer - A population-based case control study from Finland. *Int J Cancer.* 2013;133:1680-9.
23. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures. The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA.* 2003;290:1739-48.
24. Yang HP, Anderson WF, Rosenberg PS, et al. Ovarian cancer incidence trends in relation to changing patterns of menopausal hormone therapy use in the United States. *J Clin Oncol.* 2013;31:2146-51.
25. Lipkowitz S, Kohn EC. To Treat or not to treat: the use of hormone replacement therapy in patients with ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(35):4127-8.
26. Beral V, Hermon C, Peto R, et al.; Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet.* 2015;386(9998):1038-9.
- 26b. Beral V, Hermon C, Peto R, et al.; Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Hormone therapy and ovarian cancer - Authors' reply. *Lancet.* 2015;386(9998):1038-9.
27. Lee AW, Ness RB, Roman LD, et al.; Ovarian Cancer Association Consortium. Association between menopausal estrogen-only therapy and ovarian carcinoma risk. *Obstet Gynecol.* 2016;127(5):828-36.
28. Bešević J, Gunter MJ, Fortner RT, et al. Reproductive factors and epithelial ovarian cancer survival in the EPIC cohort study. *Br J Cancer.* 2015;113(11):1622-31.
29. Felix AS, Bunch K, Yang HP, et al. Menopausal hormone therapy and mortality among women diagnosed with ovarian cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Gynecol Oncol Rep.* 2015; 13:13-7.
30. Sawaya GF, Grady D, Kerlikowske K, et al. The positive predictive value of cervical smears in previously screened postmenopausal women: the heart and estrogen/progestagen replacement study (HERS). *Ann Intern Med.* 2000;133:942-50.



31. Yasmeen S, Romano PS, Pettinger M, et al. Incidence of cervical cytological abnormalities with aging in the women's health initiative. *Obstet Gynecol.* 2006;108:410-9.
32. Roura E, Travier N, Waterboer T, et al. The influence of hormonal factors on the risk of developing cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort. *PLoS One.* 2016; 11(1):e0147029.
33. Moss EL, Taneja S, Munir F, et al. Iatrogenic menopause after treatment for cervical cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2016;28(12):766-75.
34. Jaakkola S, Pukkala E, Lyytinen HK, et al. Postmenopausal estradiol-progestagen therapy and risk for uterine cervical cancer. In *J Cancer.* 2012;131:E537-E543.
35. Lacey JV Jr, Brinton LA, Barnes WA, et al. Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2000;77:149-54.
36. Guidozi F. Estrogen therapy in gynecological cancer survivors. *Climacteric.* 2013;16(6):611-7.
37. NAMS Position Statement. The 2012 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2012;19:257-71.
38. Suriano KA, Mchale M, McLaren CE, et al. Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients: a matched control study. *Obstet Gynecol.* 2001;97:555-60.
39. Ayhan A, Taskiran C, Simsek S, et al. Does immediate hormone therapy affect the oncologic outcome in endometrial cancer survivors? *Int J Gynaecol Cancer.* 2006;16:805-8.
40. Barakat RR, Bundy BN, Spirtos NM, et al. Randomised double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a gynaecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2006;24:587-92.
41. Biliatis I, Thomakos N, Rodolakis A, et al. Safety of hormone replacement therapy in gynaecological cancer survivors. *J Obstet Gynaecol.* 2012;32:321-5.
42. Shim SH, Lee SJ, Kim SN. Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2014;50(9):1628-37.
43. Rees M, Pérez-López FR, Ceasu I, et al. EMAS clinical guide: low-dose vaginal estrogens for postmenopausal vaginal atrophy. *Maturitas.* 2012;73(2):171-4.
44. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Systematic Reviews.* 2006;18 (October 4):CD001500.
45. Simon J, Nachtigall I, Ulrich LG, et al. Endometrial safety of ultra-low-dose estradiol vaginal tablets. *Obstet Gynecol.* 2010;116:876-83.
46. Ursic-Vrscaj M, Bebar S, Zakelj MP. Hormone replacement therapy after invasive ovarian cystadenocarcinoma treatment: the effect on survival. *Menopause.* 2001;8:70-5.
47. Wen Y, Huang H, Huang H, et al. The safety of postoperative hormone replacement therapy in epithelial ovarian cancer patients in China. *Climacteric.* 2013;16:673-81.
48. Guidozi F, Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: a randomised control trial. *Cancer.* 1999;86:1013-8.
49. Mascarenhas C, Lambe M, Bellocco R, et al. Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival. *Int J Cancer.* 2006;119:2907-15.
50. Li D, Ding CY, Qiu LH. Postoperative hormone replacement therapy for epithelial ovarian cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2015;139(2):355-62.
51. Eeles RA, Morden JP, Gore M, et al. Adjuvant hormone therapy may improve survival in epithelial ovarian cancer: results of the AHT randomized trial. *J Clin Oncol.* 2015;33(35):4138-44.
52. Ploch E. Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. *Gynecol Oncol.* 1987;26:169-77.
53. Brand AH, Bull CA, Cakir B. Vaginal stenosis in patients treated with radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16:288-93.
54. Sturdee DW, Panay N, International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric.* 2010;13:509-22.
55. Rauh LA, Pannone AF, Cantrell LA. Hormone replacement therapy after treatment for cervical cancer: are we adhering to standard of care? *Gynecol Oncol.* 2017;147(3):597-600.



Quais os efeitos da terapêutica hormonal sobre os riscos de cânceres do tubo digestivo e do sistema respiratório? A terapêutica hormonal pode ser indicada após o tratamento desses cânceres?

Relator:

Rogério Bonassi Machado

Terapêutica hormonal e cânceres do tubo digestivo

A literatura dispõe de estudos que abordam os cânceres do estômago e do segmento cólon-retal do intestino em associação ao uso da terapêutica hormonal (TH) no climatério.

O papel dos receptores hormonais no adenocarcinoma gástrico é controverso. Estudo mostra que receptores estrogênicos (RE) estão presentes em 46% das amostras do estômago de mulheres com essa neoplasia¹ (nível de evidência: B). Os RE parecem ter expressão maior nos tumores difusos, pouco diferenciados e com metástases linfonodais¹ (nível de evidência: B). A taxa de sobrevivência após a cirurgia é significativamente mais baixa nos

tumores do estômago RE positivos (15% *versus* 62% nos tumores RE negativos) e também naqueles que apresentam receptores de progesterona² (nível de evidência: B). Outro estudo que analisou todos os tipos de adenocarcinoma do estômago, incluindo o tumor em anel de sinete, demonstrou a presença de RE beta por meio de coloração nuclear³ (nível de evidência: B).

A despeito dos dados biológicos, observa-se menor risco de câncer do estômago em mulheres com menopausa tardia (OR: 0,6; $p < 0,05$)⁴ (nível de evidência: B). Ainda, os poucos estudos que avaliaram a relação entre TH e incidência de câncer gástrico não mostraram associação significativa^{4,5} (nível de evidência: B). Dessa forma, na ausência de dados provenientes de estudos clíni-



cos em mulheres sobreviventes de câncer do estômago, a TH deve ser utilizada com cautela, particularmente em tumores receptores hormonais positivos⁶ (nível de evidência: D). Entretanto, não existem evidências que contraindiquem TH no climatério para mulheres com antecedente pessoal de câncer do estômago⁶ (nível de evidência: D).

Tanto a incidência quanto a mortalidade por câncer do cólon são mais baixas nas mulheres do que nos homens. Estudos experimentais e observações clínicas parecem sugerir um efeito protetor do estrogênio sobre essa neoplasia⁷⁻⁹ (nível de evidência: B).

Os estrogênios inibem a síntese de ácidos biliares no intestino¹⁰ (nível de evidência: B) e o crescimento de linhagens celulares *in vitro* de câncer do cólon é afetado por estrogênios por meio da expressão de RE¹¹ (nível de evidência: A). Estudos mostram que o RE beta é o subtipo predominante no cólon humano e que a ativação de processos mediados pelo RE beta tem efeito antineoplásico, uma vez que a menor concentração de RE beta no epitélio colônico se associa à tumorigênese do cólon em fêmeas¹² (nível de evidência: A).

Os estrogênios ainda estão envolvidos na modulação da expressão do receptor de vitamina D (RVD) na mucosa do cólon¹³ (nível de evidência: A). A vitamina D e seus análogos são potentes agentes antiproliferativos e antineoplásicos em vários tipos celulares, incluindo as células do cólon intestinal. Em modelos experimentais, os estrogênios exercem efeito protetor contra a carcinogênese em modelos animais, que estão associados à menor metilação do gene do RVD e na regulação da transcrição e expressão proteica do RVD¹³ (nível de evidência: A).

A maioria dos estudos clínicos aponta para redução no risco e na mortalidade por câncer do cólon com o uso da TH¹⁴⁻²⁰ (nível de evidência: A). Esse efeito protetor diminui significativamente após a suspensão do tratamento¹⁶ (nível de evidência:

B). Uma metanálise de estudos especificamente dirigidos para a relação entre TH e câncer do cólon mostrou que o uso recente da TH (dentro do primeiro ano) associou-se a risco relativo (RR) de 0,67 (IC95%: 0,59-0,77) de desenvolvimento da neoplasia²⁰ (nível de evidência: A). O efeito protetor se restringiu ao uso recente, uma vez que em todas as usuárias o RR foi de 0,92 (IC95%: 0,79-1,08). Outrossim, a análise dos estudos que abordaram o câncer de cólon fatal mostrou que a TH se associou a efeito protetor (RR: 0,72; IC95%: 0,64-0,81).

Slattery et al. demonstraram que em mulheres expostas ao estrogênio houve redução do risco de instabilidade de microssatélites do câncer cólon-retal, enquanto a menor exposição ao estrogênio em mulheres mais velhas aumentou o risco²¹ (nível de evidência: B). Nessas mulheres, a TH pode também reduzir o risco de tumores instáveis.

As diferentes formas de uso da TH, incluindo estrogênio isolado ou associado ao progestagênio, bem como as diversas vias de administração, parecem não modificar os achados referentes ao menor risco de câncer cólon-retal. Um estudo caso-controle envolvendo 1.456 mulheres na pós-menopausa (546 casos e 910 controles) mostrou redução no risco de carcinoma colorretal entre as usuárias de qualquer TH (OR: 0,65; IC95%: 0,50-0,84), usuárias atuais e usuárias recentes²² (nível de evidência: B). Não houve evidência de variação na redução do risco entre usuárias atuais de acordo com a idade. O risco reduzido foi observado tanto em mulheres que utilizaram estrogênios isolados (OR: 0,42; IC95%: 0,23-0,78) como naquelas que utilizaram associação estroprogestativa (OR: 0,60; IC95%: 0,41-0,87), independentemente da via de administração – via transdérmica, adesivo (OR: 0,40; IC95%: 0,17-0,90) ou via oral (OR: 0,59; IC95%: 0,39-0,90). Não se observaram variações na redução do risco de acordo com o progestagênio associado ao estrogênio²² (nível de evidência: B).



Embora não estejam disponíveis estudos que tenham avaliado a TH em mulheres sobreviventes de câncer cólon-retal, os dados que demonstram redução no risco para essa neoplasia fundamentam a indicação para o uso da TH em mulheres com esse antecedente²³ (nível de evidência: D).

Terapêutica hormonal e cânceres do sistema respiratório

Os dados relativos à interação entre a TH e os tumores do sistema respiratório referem-se a câncer do pulmão.

Existem resultados conflitantes a respeito da detecção de receptores de estrogênios e de progesterona no câncer de pulmão do tipo não pequenas células. Em um estudo que analisou 32 amostras do carcinoma pulmonar, nove expressaram positividade para o receptor de progesterona e em apenas um caso houve fraca expressão do receptor estrogênico²⁴ (nível de evidência: B). Em cultura de células de câncer de pulmão de não pequenas células, foram encontradas expressões de ER alfa e beta²⁵ (nível de evidência: B). Outro estudo com adenocarcinomas primários do pulmão pôde demonstrar a presença de RE nucleares em 56% a 80% das amostras analisadas com técnicas de anticorpos monoclonais do tipo 6F11. Em contraste, nenhuma expressão do RE foi observada com os clones tipo 1D5, além de não serem encontrados receptores de progesterona²⁶ (nível de evidência: B). O significado clínico dessa discrepância na detecção de RE e RP é desconhecido.

Estudos epidemiológicos no passado sugeriram que os hormônios sexuais poderiam influenciar o risco de câncer de pulmão. Um estudo de coorte na Suécia mostrou aumento não significativo no risco (RR: 1,3; IC95%: 0,9-1,7)²⁷ (nível de evidência: B). Críticas a esse estudo referem-se à ausência da duração da TH, bem como a maior prevalência de fumantes na coorte comparada à população geral.

Um estudo caso-controle norte-americano envolveu a análise de casos de câncer de pulmão entre 1976 e 2001, demonstrando não haver risco com o uso de estrogênios isolados, independentemente do tempo de uso²⁸ (nível de evidência: B). Em contraste, redução no risco de morte por câncer de pulmão (RR: 0,22; IC95%: 0,04-1,15) foi relatado entre usuárias de estrogênios por pelo menos cinco anos comparadas às não usuárias²⁹ (nível de evidência: B).

O estudo *Women's Health Initiative* (WHI) publicou os resultados referentes à associação entre a TH estroprogestativa (estrogênio equino conjugado [EEC] e acetato de medroxiprogesterona [AMP]) e o câncer de pulmão em 2009³⁰ (nível de evidência: A). Após uma média de 5,6 anos de tratamento e 2,4 anos de seguimento adicional, 109 mulheres no grupo de TH estroprogestativa foram diagnosticadas com câncer de pulmão, comparadas a 85 mulheres no grupo placebo. A incidência anual foi de 0,16% e 0,13% e o risco relativo não atingiu significância (HR: 1,23; IC95%: 0,92-1,63). A maioria dos cânceres foi classificada como tumores de não pequenas células. Por outro lado, demonstrou-se maior risco de mortalidade por câncer de pulmão de não pequenas células entre as usuárias da TH (RR: 1,87; IC95%: 1,22-2,88). A incidência e a mortalidade do tumor de pulmão de pequenas células foram similares entre os grupos³⁰ (nível de evidência: A). Ressalte-se que os dados do estudo WHI mostram que após ajuste para outros fatores de confusão a incidência adicional no risco de TH estroprogestativa situa-se na faixa de menos 0,5 caso por 1.000 mulheres/ano.

Os resultados do braço estrogênio isolado do WHI foram publicados em 2010³¹ (nível de evidência: A). Após uma média de 7,9 anos de seguimento, a incidência de câncer de pulmão foi de 61 e 54 casos para os grupos de estrogênios conjugados e placebo, respectivamente, o que determinou risco não significativo (HR: 1,17; IC95%: 0,81-1,69).



Os tumores de não pequenas células foram comparáveis em número, estágio e grau de diferenciação entre os grupos de tratamento e placebo, e a mortalidade não foi diferente entre os grupos.

A despeito da possível associação entre TH e câncer de pulmão, os resultados dos estudos não são uniformes. Dessa forma, não se pode contraindicar a TH em mulheres com câncer de pulmão.

Conclusões da plenária

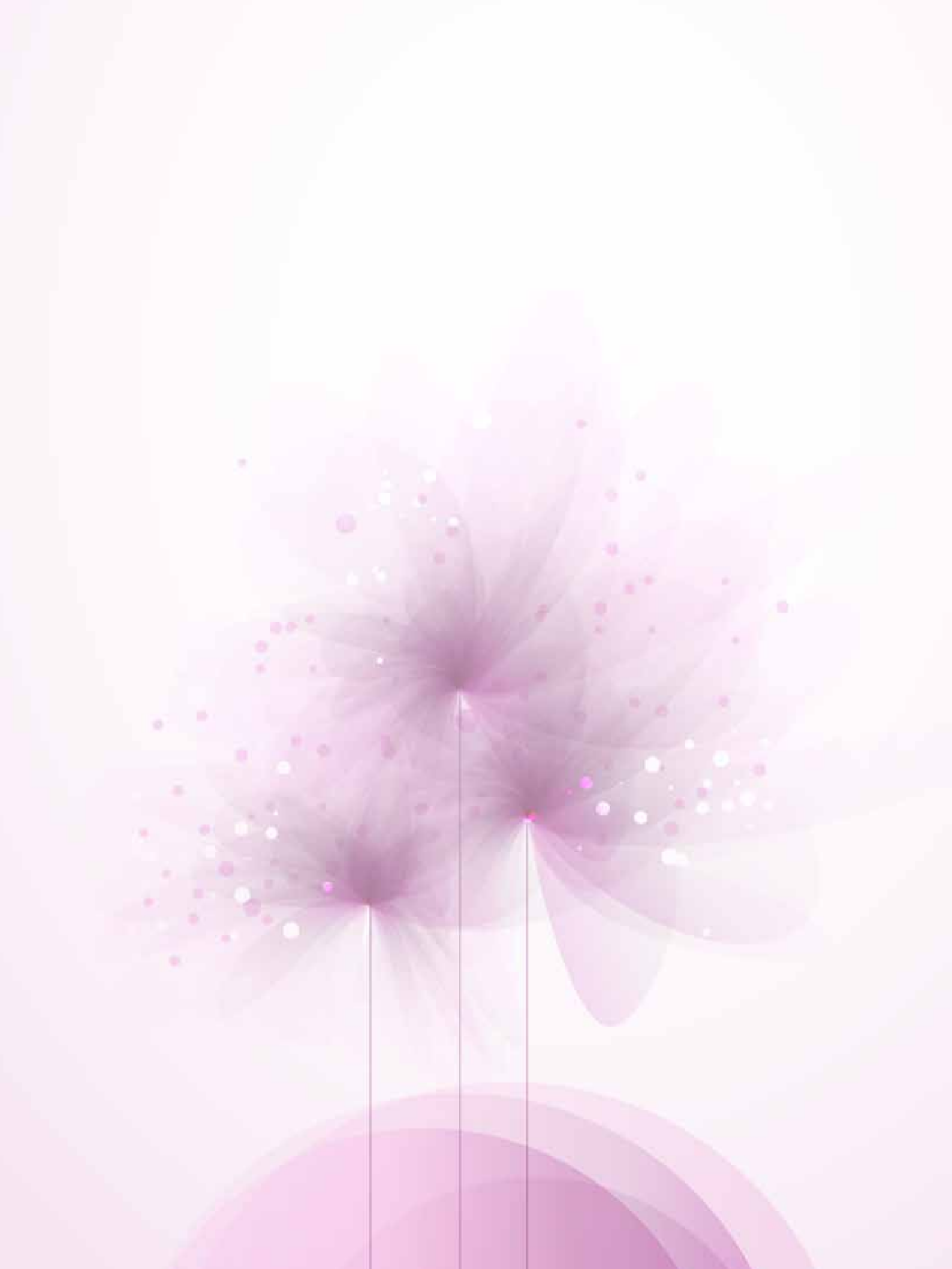
- Não existe associação significativa entre a TH e o risco do câncer do estômago (nível de evidência: B). Antecedente de carcinoma gástrico não constitui contraindicação à TH (nível de evidência: D).
- A TH combinada tem efeito protetor na incidência do câncer cólon-retal (nível de evidência: A). Antecedente de câncer cólon-retal não constitui contraindicação à TH (nível de evidência: D).
- A associação da TH com câncer de pulmão não está claramente estabelecida (nível de evidência: A). Antecedente de câncer de pulmão não constitui contraindicação à TH (nível de evidência: D).

Referências bibliográficas

1. Zhao XH, Gu SZ, Liu SX, et al. Expression of estrogen receptor and estrogen receptor messenger RNA in gastric carcinoma tissues. *World J Gastroenterol*. 2003;9(4):665-9.
2. Matsui M, Kojima O, Kawakami S, et al. The prognosis of patients with gastric cancer possessing sex hormone receptors. *Surg Today*. 1992;22(5):421-5.
3. Matsuyama S, Ohkura Y, Eguchi H, et al. Estrogen receptor beta is expressed in human stomach adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2002;128(6):319-24.
4. La Vecchia C, D'Avanzo B, Franceschi S, et al. Menstrual and reproductive factors and gastric-cancer risk in women. *Int J Cancer*. 1994;59(6):761-4.
5. Fernandez E, Gallus S, Bosetti C, et al. Hormone replacement therapy and cancer risk: a systematic analysis from a network of case-control studies. *Int J Cancer*. 2003;105(3):408-12.
6. Biglia N, Gadducci A, Ponzone R, et al. Hormone replacement therapy in cancer survivors. *Maturitas*. 2004;48(4):333-46.
7. Ries LA, Wingo PA, Miller DS, et al. The annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1977. *Cancer*. 2000;88:2398-424.
8. Foley EF, Jazaeri AA, Shupnik MA, et al. Selective loss of estrogen receptor beta in malignant human colon. *Cancer Res*. 2000;60:245-8.
9. Campbell-Thompson M, Lynch IJ, Bhardwaj B. Expression of estrogen receptor [ER] subtypes and ERbeta isoforms in colon cancer. *Cancer Res*. 2001;61:632-40.
10. Everson GT, McKinley C, Kern Jr F. Mechanisms of gallstone formation in women. Effects of exogenous estrogens (Premarin) and dietary cholesterol on hepatic lipid metabolism. *J Clin Invest*. 1991;87:237-46.
11. Foley EF, Jazaeri AA, Shupnik MA, et al. Selective loss of estrogen receptor beta in malignant human colon. *Cancer Res*. 2000;60:245-8.
12. Campbell-Thompson M, Lynch IJ, Bhardwaj B. Expression of estrogen receptor [ER] subtypes and ERbeta isoforms in colon cancer. *Cancer Res*. 2001;61:632-40.
13. Smirnov P, Liel Y, Gnainsky J, et al. The protective effect of estrogen against chemically induced murine colon carcinogenesis is associated with decreased CpG island methylation and increased mRNA and protein expression of the colonic vitamin D receptor. *Oncol Res*. 1999;11:255-64.
14. Persson I, Yuen J, Bergkvist L, et al. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy—long-term follow-up of a Swedish cohort. *Int J Cancer*. 1996;67:327-32.
15. Calle EE, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, et al. Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87:517-23.
16. Folsom AR, Mink PJ, Sellers TA. Hormonal replacement therapy and morbidity and mortality in a prospective study of postmenopausal women. *Am J Public Health*. 1995;85:1128-32.
17. Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, et al. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Intern Med*. 1998;128:705-12.
18. Fernandez E, La Vecchia C, Braga C, et al. Hormone replacement therapy and risk of colon and rectal cancer. *Cancer Epidemiol Bio Prev*. 1998;7:329-33.



19. Paganini-Hill A. Estrogen replacement therapy and colorectal cancer risk in elderly women. *Dis Colon Rectum*. 1999;42:1300-5.
20. Nanda K, Bastian LA, Hasselblad V, et al. Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1999;93:880-8.
21. Slattery ML, Potter JD, Curtin K, et al. Estrogens reduce and withdrawal of estrogens increase risk of microsatellite instability-positive colon cancer. *Cancer Res*. 2001;61:126-30.
22. Hoffmeister M, Raum E, Krtischil A, et al. No evidence for variation in colorectal cancer risk associated with different types of postmenopausal hormone therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;86(4):416-24.
23. Genazzani AR, Gadducci A, Gambacciani M. Controversial issues in climacteric medicine. II. Hormone replacement therapy and cancer. International Menopause Society Expert Workshop. 9-12 June 2001, Opera del Duomo, Pisa, Italy. *Climacteric* 2001;4:181-93.
24. Radzikowska E, Langfort R, Giedronowicz D. Estrogen and progesterone receptors in non small cell lung cancer patients. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;8(2):69-73.
25. Stabile LP, Davis AL, Gubish CT, et al. Human non-small cell lung tumors and cells derived from normal lung express both estrogen receptor alpha and beta and show biological responses to estrogen. *Cancer Res*. 2002;62(7):2141-50.
26. Dabbs DJ, Landreneau RJ, Liu Y, et al. Detection of estrogen receptor by immunohistochemistry in pulmonary adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2002;73(2):403-5.
27. Adami HO, Persson I, Hoover R, et al. Risk of cancer in women receiving hormone replacement therapy. *Int J Cancer*. 1989;44(5):833-9.
28. Blackman JA, Coogan PF, Rosenberg L, et al. Estrogen replacement therapy and risk of lung cancer. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2002;11(7):561-7.
29. Ettinger B, Friedman GD, Bush T, et al. Reduced mortality associated with long-term postmenopausal estrogen therapy. *Obstet Gynecol*. 1996;87(1):6-12.
30. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1243-51.
31. Chlebowski RT, Anderson GL, Manson JE, et al. Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the Women's Health Initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(18):1413-21.



Quais os efeitos da terapêutica hormonal sobre os riscos de outros cânceres? A terapêutica hormonal pode ser indicada após o tratamento desses cânceres?

Relator:

Rogério Bonassi Machado

São escassos os estudos que abordam a terapêutica hormonal (TH) e os tumores não ginecológicos. Em geral, as conclusões práticas provêm da análise da plausibilidade biológica e do comportamento das neoplasias diante da possibilidade do uso da TH.

Câncer da tireoide

A maior incidência do câncer da tireoide no sexo feminino, particularmente durante o período reprodutivo, sugere que os esteroides sexuais tenham participação no desenvolvimento dessa neoplasia¹ (nível de evidência: C). Entretanto, observações clínicas não são concordantes: o prognóstico de tumores tireoideanos diferenciados é o mesmo entre grávidas e não grávidas² (nível de evidência: C) e parece não haver evidências de que exista aumento da incidência dessa neoplasia

com o uso de contraceptivos orais¹⁻⁵ (nível de evidência: B).

A TH não se associa a aumento no risco de câncer da tireoide^{5,6} (nível de evidência: B). Um estudo de coorte envolvendo 22.597 mulheres suecas mostrou que, após 13 anos de seguimento, o risco relativo (RR) de câncer da tireoide era de 0,9 (IC95%: 0,6-1,4)⁶ (nível de evidência: B). Da mesma forma, a análise agrupada de oito estudos de caso-controle que incluíram 1.305 casos e 2.300 controles revelou *odds ratio* (OR) de 0,8 (IC95%: 0,6-1,1) para usuárias de TH⁵ (nível de evidência: B). Assim, a TH pode ser empregada em mulheres com antecedentes de câncer tireoideano⁷ (nível de evidência: D).

Melanoma

A presença de receptores estrogênicos (RE) na análise tecidual do melanoma é dificilmente de-



tectada. Miller et al. encontraram RE em 2,9% dos casos de melanoma⁸. Estudos *in vitro* não demonstraram efeito estimulatório de estrogênios sobre a proliferação ou invasividade de linhagens celulares de melanoma⁹⁻¹¹ (nível de evidência: A). A gestação antes, durante ou após o diagnóstico de melanoma em estágio inicial parece não influenciar o curso natural da doença¹² (nível de evidência: B). Uma metanálise de 18 estudos de caso-controle, incluindo 3.796 casos de melanoma cutâneo e 9.442 controles, não mostrou influência dos contraceptivos orais sobre a doença¹³ (nível de evidência: A).

Vários autores reportaram que aTH não aumenta o risco de melanoma¹⁴⁻¹⁶ (nível de evidência: B).

Persson et al. demonstraram que a TH não se associou tanto ao risco no desenvolvimento do melanoma (RR: 0,9; IC95%: 0,7-1,1), bem como sobre o risco de morte pela neoplasia (RR: 0,5; IC95%: 0,2-1,0)⁶ (nível de evidência: A).

Meningioma

A elevada proporção de meningiomas em mulheres, o crescimento acelerado durante a fase lútea e durante a gravidez, assim como a associação entre o meningioma e o câncer de mama, sugerem a participação dos esteroides sexuais sobre esse tumor benigno¹⁷. Entretanto, várias inconsistências têm sido encontradas na literatura quanto à atividade mitogênica do estrogênio e da progesterona, tanto em modelos *in vitro* quanto *in vivo*^{18,19} (nível de evidência: B). Em geral, o tecido do meningioma se apresenta negativo para RE e positivo para receptores de progesterona (RP)^{20,21} (nível de evidência: B) e não se conhecem as causas para a expressão dos RPs independentemente da ação estrogênica.

A influência dos hormônios exógenos sobre o meningioma tem sido analisada em estudos de base populacional, particularmente com delineamento

de coorte e caso-controle, com resultados nem sempre concordantes.

Discreta associação entre meningioma e fatores hormonais foi relatada em recente estudo caso-controle²² (nível de evidência: B). Entretanto, os resultados do *Nurse's Health Study* sugeriram que o risco de meningioma é aumentado diante da exposição tanto de hormônios endógenos quanto exógenos²³ (nível de evidência: B).

Por outro lado, um estudo de base populacional norte-americano mostrou que o risco de meningioma em usuárias atuais ou passadas de contraceptivos orais, embora aumentado (OR: 1,5; IC95%: 0,8-2,7 e OR: 2,5; IC95%: 0,5-12,6, respectivamente), não apresentou significância estatística. O mesmo estudo pôde demonstrar que em mulheres na pós-menopausa a TH conferiu efeito protetor não significativo, e não foi associado a baixa ou alta expressão de RP no meningioma²⁴ (nível de evidência: B).

Uma recente metanálise foi publicada por Fan et al., tendo abordado especificamente a TH e o meningioma. Um total de 11 estudos (seis caso-controles e cinco estudos de coorte) foram incluídos, envolvendo 1.820.954 participantes, das quais 3.249 tiveram meningioma. Quando comparadas a não usuárias de TH, houve aumento do risco entre as usuárias para o desenvolvimento do meningioma (OR: 1,29; IC95%: 1,03-1,60). As análises restritas a mulheres na pós-menopausa mostraram resultados similares e os subgrupos de usuárias passadas e usuárias atuais de TH também mostraram aumento no risco para meningioma (OR: 1,27; IC95%: 1,08-1,49 e OR: 1,12; IC95%: 0,95-1,32, respectivamente)²⁵ (nível de evidência: A).

Embora não existam evidências conclusivas quanto à contraindicação da TH em mulheres com meningioma, sugere-se que haja precaução com a prescrição, particularmente com o uso dos progestagênios⁷ (nível de evidência: D).



Doenças malignas hematológicas

Leucemia mieloide aguda (LMA) e linfomas são os cânceres hematológicos mais frequentes no período reprodutivo. RE têm sido detectados em tais neoplasias²⁶. A metilação do RE é frequente nos adultos com LMA e parece conferir prognóstico favorável para a sobrevida global da doença²⁶ (nível de evidência: B). Sabe-se, ainda, que as concentrações de 17-betaestradiol e testosterona induzem inibição da proliferação da linhagem celular monoblástica de leucemia²⁷ (nível de evidência: B).

A gestação parece exercer efeito protetor contra o desenvolvimento do linfoma de Hodgkin²⁸ (nível de evidência: B) e não induz reativação ou piora da doença em mulheres previamente tratadas por essa neoplasia²⁹ (nível de evidência: B). Por outro lado, não existem evidências referentes ao efeito positivo ou negativo de fatores reprodutivos sobre os linfomas não Hodgkin³⁰ (nível de evidência: B).

O uso de contraceptivos orais associa-se à redução significativa no risco de linfomas não Hodgkin³¹ (nível de evidência: B).

Mulheres na pós-menopausa que usaram TH não se associaram a risco de desenvolvimento de linfomas não Hodgkin (OR: 0,64; IC95%: 0,32-1,29)³¹ (nível de evidência: B). Não se dispõe de estudos envolvendo outros tumores hematológicos e a TH.

A despeito da escassez de dados, a TH não representa contraindicação a mulheres que apresentam neoplasias hematológicas⁷ (nível de evidência: D).

Câncer de fígado

Evidências sugerem que o uso de contraceptivos orais combinados aumenta o risco de carcinoma hepatocelular em países desenvolvidos, onde as taxas dessa neoplasia são extremamente baixas e a hepatite B não é endêmica. Em contraste, estudos mostram associação inversa entre o uso da TH e o câncer hepático³²⁻³⁴ (nível de evidência: B).

Um estudo de coorte na Suécia estimou que o câncer de fígado e vias biliares foi reduzido em 40% entre usuárias de TH³³ (nível de evidência: B). Assim, não são disponíveis evidências suficientes para contraindicar o uso da TH no câncer hepático⁷ (nível de evidência: D).

Câncer de bexiga

A influência dos estrogênios sobre o câncer de bexiga permanece indefinida. Estudos mostram que RE foram detectados em 12% a 18% de pacientes com carcinoma de células transicionais. Entretanto, a sobrevida não foi afetada pela expressão do RE³⁴ (nível de evidência: B). Dados de uma revisão sistemática de estudos caso-controle conduzidos na Itália entre 1983 e 1999 incluíram 106 mulheres com carcinoma de bexiga, encontrando aumento no risco entre as usuárias de TH³² (nível de evidência: B). Ensaios clínicos não são disponíveis para avaliar o efeito da TH em mulheres que foram submetidas ao tratamento para o câncer de bexiga.

Câncer renal

Um estudo com delineamento caso-controle dinamarquês mostrou aumento significativo no risco do carcinoma de células renais entre mulheres obesas, mas não demonstrou associação com o número de gestações, idade da menopausa ou uso de medicações contendo estrogênios³⁵ (nível de evidência: B). Em uma análise específica da influência da gestação sobre o carcinoma renal, não foi observada correlação entre variáveis reprodutivas sobre o tamanho e o estágio da doença³⁶ (nível de evidência: B).

Todos os estudos epidemiológicos não conseguiram demonstrar associação entre o uso da TH e a incidência de câncer renal^{32,33,37,38} (nível de evidência: B).



Conclusões da plenária

- A TH não se associa a aumento no risco de neoplasias da tireoide (nível de evidência: B), tumor de pele – melanoma e não melanoma (nível de evidência: A), hepático (nível de evidência: B), renal (nível de evidência: B) e nas doenças hematológicas malignas (nível de evidência: B).
- A TH em mulheres com antecedentes de tais neoplasias não é contraindicada (nível de evidência: D).
- Existe pequeno aumento no risco de meningioma em mulheres expostas à TH combinada (RR: 1,19; IC95%: 1,01-1,40; nível de evidência: A). Devido às características desse tumor, os progestagênios devem ser contraindicados (nível de evidência: D).

Referências bibliográficas

1. Rossing MA, Voigt LF, Wicklund KG, et al. Use of exogenous hormones and risk of papillary thyroid cancer. *Cancer Causes Control*. 1998;9:341-9.
2. Moosa M, Mazzaferri EL. Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:2862-6.
3. Galanti MR, Hansson L, Lund E, et al. Reproductive history and cigarette smoking as risk factors for thyroid cancer in women: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996;5:425-31.
4. Mack WJ, Preston-Martin S, Bernstein L, et al. Reproductive and hormonal risk factors for thyroid cancer in Los Angeles County females. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999;8:991-7.
5. La Vecchia C, Ron E, Franceschi S, et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. III. Oral contraceptives. *Cancer Causes Control*. 1999;10:157-66.
6. Persson I, Yuen J, Bergkvist L, et al. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy—long-term follow-up of a Swedish cohort. *Int J Cancer*. 1996;67:327-32.
7. Biglia N, Gadducci A, Ponzone R, et al. Hormone replacement therapy in cancer survivors. *Maturitas*. 2004;48(4):333-46.
8. Miller JG, Gee J, Price A. Investigation of oestrogen receptors, sex steroids and soluble adhesion molecules in the progression of malignant melanoma. *Melanoma Res*. 1997;7:197-208.
9. Dewhurst LO, Gee JW, Rennie IG, et al. Tamoxifen, 17-beta-oestradiol and the calmodulin antagonist J8 inhibit human melanoma cell invasion through fibronectin. *Br J Cancer*. 1997;75:860-8.
10. Richardson B, Price A, Wagner M. Investigation of female survival benefit in metastatic melanoma. *Br J Cancer*. 1999;80:2025-33.
11. Lama G, Angelucci C, Bruzzese N, et al. Sensitivity of human melanoma cells to oestrogens, tamoxifen and quercetin: is there any relationship with types I and II oestrogen binding site expression? *Melanoma Res*. 1998;8:313-22.
12. Grin CM, Driscoll MS, Grant-Kels JM. The relationship of pregnancy, hormones, and melanoma. *Semin Cutan Med Surg*. 1998;17:167-71.
13. Gefeller O, Hassan K, Wille L. Cutaneous malignant melanoma in women and the role of oral contraceptives. *Br J Dermatol*. 1998;138:122-4.
14. Gallagher RP, Elwood JM, Hill GB, et al. Reproductive factors, oral contraceptives and risk of malignant melanoma: Western Canada Melanoma Study. *Br J Cancer*. 1985;52:901-7.
15. Osterlind A, Tucker MA, Stone BJ, et al. The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. III. Hormonal and reproductive factors in women. *Int J Cancer*. 1988;42:821-4.
16. Jeffery SLA, Lewis JS. Malignant melanoma and hormone replacement therapy. *Br J Plast Surg*. 2000;53:539.
17. Black PM. Hormones, radiosurgery and virtual reality: new aspects of meningioma management. *Can J Neurol Sci*. 1997;24:302-6.
18. Carroll RS, Brown M, Zhang J, et al. Expression of a subset of steroid receptor cofactors is associated with progesterone receptor expression in meningiomas. *Clin Cancer Res*. 2000;6:3570-5.
19. Speirs V, Boyle-Walsh E, Fraser WD. Constitutive coexpression of estrogen and progesterone receptor mRNA in human meningiomas by RT-PCR and response of in vitro cell cultures to steroid hormones. *Int J Cancer*. 1997;72:714-9.
20. Hsu DW, Efid JT, Hedley-Whyte ET. Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: prognostic considerations. *J Neurosurg*. 1997;86:113-20.
21. Hilbig A, Barbosa-Coutinho LM. Meningiomas and hormonal receptors. Immunohistochemical study in typical and non-typical tumors. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998;56:193-9.
22. Hatch EE, Linet MS, Zhang J, et al. Reproductive and hormonal factors and risk of brain tumors in adult females. *Int J Cancer*. 2005;114:797-805.
23. Jhawar BS, Fuchs CS, Colditz GA, et al. Sex steroid hormone exposures and risk for meningioma. *J Neurosurg*. 2003;99:848-53.



24. Custer B, Longstreth WT Jr, Phillips LE, et al. Hormonal exposures and the risk of intracranial meningioma in women: a population-based case-control study. *BMC Cancer*. 2006;6:152.
25. Fan ZX, Shen J, Wu YY, et al. Hormone replacement therapy and risk of meningioma in women: a meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2013;24(8):1517-25.
26. Li Q, Kopecky KJ, Mohan A. Estrogen receptor methylation is associated with improved survival in adult myeloid leukemia. *Clin Cancer Res*. 1999;5:1077-84.
27. Mossuz P, Cousin F, Castinel A, et al. Effects of two steroids (17beta estradiol and testosterone) on proliferation and clonal growth of the human monoblastic leukemia cell line, U937. *Leuk Res*. 1998;22:1063-72.
28. Tavani A, Pregnolato A, La Vecchia C, et al. A case control study of reproductive factors and risk of lymphomas and myelomas. *Leuk Res*. 1997;21:885-8.
29. Ward FT, Weiss RB. Lymphoma and pregnancy. *Semin Oncol*. 1989;16:397-409.
30. Olsoson H, Olsson ML, Ranstam J. Late age at first fullterm pregnancy as a risk factor for women with malignant lymphoma. *Neoplasms*. 1990;37:185-90.
31. Nelson RA, Levine AM, Bernstein L. Reproductive factors and risk of intermediate-or high-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma in women. *J Clin Oncol*. 2001;19:1381-7.
32. Fernandez E, Gallus S, Bosetti C, et al. Hormone replacement therapy and cancer risk: a systematic analysis from a network of case-control studies. *Int J Cancer*. 2003;105(3):408-12.
33. Adami HO, Persson I, Hoover R, et al. Risk of cancer in women receiving hormone replacement therapy. *Int J Cancer*. 1989;44(5):833-9.
34. Tavani A, Negri E, Parazzini F, et al. Female hormone utilisation and risk of hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 1993;67(3):635-57.
35. Mellemggaard A, Engholm G, McLaughlin JK, et al. Risk of renal-cell carcinoma in Denmark. III. Role of weight, physical activity and reproductive factors. *Int J Cancer*. 1994;56(1):66-71.
36. Mydlo JH, Chawla S, Dorn S, et al. Renal cancer and pregnancy in two different female cohorts. *Can J Urol*. 2002;9(5):1634-6.
37. Lindblad P, Mellelgaard A, Schloehofer B, et al. International renal-cell cancer study. V. Reproductive factors of gynecologic operations and exogenous hormones. *Int J Cancer*. 1995;61(2):192-8.
38. McCredie M, Stewart JH. Risk factors for kidney cancer in New South Wales, Australia. II. Urologic disease, hypertension, obesity, and hormonal factors. *Cancer Causes Control*. 1992;3(4):323-31.



Terapêutica androgênica para mulheres na pós-menopausa: Quando indicar, como realizar e por quanto tempo?

Relator:

Jaime Kulak Junior

Terapia androgênica na pós-menopausa é um assunto importante, controverso e que merece atenção dos profissionais médicos frente ao tratamento adequado da mulher climatérica. Seu uso se baseia principalmente nas queixas relacionadas à função sexual, as quais podem se apresentar clinicamente de diferentes formas: falta de desejo sexual, falta de prazer durante a relação e dificuldade de atingir o orgasmo. É importante ressaltar que tais situações clínicas podem se apresentar durante toda a vida da mulher ou aparecer após um período de função sexual normal. O diagnóstico diferencial das queixas relacionadas à disfunção sexual na menopausa deve ser avaliado e relacionado a outras possíveis causas, como estados depressivos, ansiedade, estresse, problemas no relacionamento e uso de medicamentos.

Concentração de androgênios e função sexual

Em estudos em que se correlacionaram função sexual e concentrações de androgênios não foi possível encontrar tal associação. Em um estudo populacional com mais de 1.400 mulheres entre 18 e 75 anos, nenhum dos androgênios estudados foi relacionado a alterações na função sexual¹ (nível de evidência: B). Em outro estudo com mais de 2.900 mulheres entre 42 e 52 anos, não houve associação entre função sexual e concentrações de testosterona, sulfato de deidroepiandrosterona (DHEA-S) e proteína ligadora dos hormônios sexuais (SHBG)² (nível de evidência: B).

Em um estudo que avaliou resposta sexual em 678 mulheres entrevistadas submetidas à histerecto-



mia com ou sem ooforectomia bilateral, o grupo de mulheres ooforectomizadas referiu piora da função sexual quando comparado ao grupo em que os ovários foram preservados independentemente da idade³ (nível de evidência: B). Vale lembrar que a ooforectomia reduz em aproximadamente 50% as concentrações de testosterona total e livre em mulheres na pós-menopausa^{4,5} (nível de evidência: A).

Vale lembrar que as concentrações de androgênios diminuem gradativamente com a idade, com um declínio maior logo antes da transição menopausal e sem alterações significativas na pós-menopausa natural. Já mulheres submetidas à ooforectomia bilateral apresentam queda brusca das concentrações de androgênios, principalmente testosterona total e livre². Mulheres com insuficiência ovariana primária também apresentam concentrações mais baixas de androgênios quando comparadas a mulheres da mesma idade sem essa condição⁴.

Até o momento, não existe um critério bioquímico confiável para caracterizar deficiência androgênica em mulheres. Por isso, não é recomendado que o diagnóstico seja feito baseado nas concentrações de androgênios (testosterona total ou livre) pela falta de correlação clínica com possíveis queixas sexuais^{1,6-8} (nível de evidência: B).

Terapia androgênica na pós-menopausa

A literatura a respeito do uso de androgênios em mulheres na pós-menopausa com o objetivo de tratar alterações na função sexual é vasta e, na maioria das publicações, o efeito é favorável com melhora dos parâmetros estudados. Formulações contendo testosterona e metiltestosterona são as mais avaliadas. O uso de testosterona 300 µg, de liberação diária, por via transdérmica, sob a forma

de adesivo, foi o que trouxe melhores resultados com menos efeitos colaterais em até 24 semanas de utilização. Nos principais estudos avaliados, critérios como desejo sexual, excitação, satisfação e orgasmo foram significativamente melhores em relação ao grupo placebo. Não houve alterações significativas no que diz respeito ao perfil lipídico ou alterações hiperandrogênicas dermatológicas, como acne e hirsutismo⁹⁻¹¹ (nível de evidência: A).

Em relação ao uso da metiltestosterona, a dose mais utilizada em estudos clínicos tem sido 2,5 mg juntamente com 0,625 mg de estrogênios esterificados. Efeitos relacionados com a melhora das queixas sexuais foram semelhantes aos encontrados com o uso da testosterona, porém alterações do perfil lipídico, principalmente relacionadas à redução da lipoproteína de alta densidade (HDL), foram vistas^{12,13} (nível de evidência: A). Vale ressaltar que nesses estudos as pacientes que utilizaram terapia androgênica estavam em uso concomitante de estrogênio terapia.

O estudo *A Phase III Research Study of Female Sexual Dysfunction in Women on Testosterone Patch without Estrogen* (APHRODITE) avaliou durante 52 semanas a utilização de testosterona de forma isolada nas mesmas doses já mencionadas e com resultados semelhantes (aumento significativo do número de relacionamentos sexuais satisfatórios e dos escores de avaliação do desejo sexual). Os efeitos adversos foram comparáveis ao grupo placebo¹⁴ (nível de evidência: A).

Uma recente metanálise avaliou sete estudos com reposição de testosterona transdérmica envolvendo 3.035 mulheres randomicamente selecionadas ao uso de testosterona ou placebo. O grupo que utilizou testosterona apresentou melhora significativa na satisfação sexual, desejo e orgasmo. Não houve diferença significativa relacionada ao crescimento de pelos, engrossamento de voz, alopecia, dor mamária e cefaleia. Os efeitos adversos apresentados não foram suficientes para que as



pacientes se retirassem do estudo, quando comparadas ao grupo placebo¹⁵.

Deidroepiandrosterona (DHEA)

Uma recente revisão a respeito da reposição de DHEA, importante precursor da produção de estrogênios e androgênios, em mulheres na pós-menopausa, foi publicada¹⁶. Informações referentes à fisiologia e à ação da DHEA em mulheres em relação à função sexual foram avaliadas^{17,18} (nível de evidência: B). Apesar de terem sido encontradas evidências de associação entre função sexual e concentrações de DHEA e seu sulfato, a maioria dos estudos randomizados e controlados não demonstrou resultados favoráveis da utilização de DHEA e sua correlação aos parâmetros analisados referentes à função sexual¹⁹ (nível de evidência: A). Como conclusão, não é recomendado o uso de DHEA em mulheres saudáveis na pós-menopausa com o objetivo de melhora da função sexual.

Tempo de utilização

Evidências relacionadas ao tempo de utilização da terapia androgênica são limitadas. A grande maioria dos estudos tem duração de 12 a 24 semanas. Por saber dos benefícios da utilização da terapia androgênica em algumas mulheres na menopausa com queixas sexuais, recomendam-se reavaliação periódica dessas pacientes no que diz respeito à melhora das queixas sexuais e monitoramento das concentrações de testosterona, evitando-se doses suprafisiológicas. A suspensão do tratamento é recomendada em caso de persistência dos sintomas ou ocorrência de efeitos androgênicos desfavoráveis.

No Brasil, até o presente momento, não existe apresentação medicamentosa contendo androgênios para utilização específica em mulheres. Formulações contendo testosterona e seus derivados estão disponíveis para utilização em homens, porém a dificuldade em se ajustar a dose para mulheres faz com que sua utilização seja *off-label*, e portanto não recomendada.

Conclusões da plenária

- A indicação primária para o uso da testosterona é o tratamento das queixas sexuais (desejo, excitação e orgasmo), excluídas outras causas (nível de evidência: A).
- Não é recomendado até o presente momento o uso de testosterona em mulheres não estrogenizadas (nível de evidência: D).
- Em mulheres com útero, o uso de testosterona não exclui a necessidade da utilização de progestagênio para proteção endometrial.
- A dosagem de androgênios séricos não deve ser utilizada com o objetivo de se diagnosticar insuficiência androgênica (nível de evidência: A).
- A terapia androgênica deve ser preferencialmente feita por via transdérmica, com a finalidade de se evitar a primeira passagem de metabolismo hepático e suas consequências, e na menor dose suficiente para a resposta clínica adequada (nível de evidência: A).
- Não se recomenda a utilização por mulheres de apresentações formuladas para o sexo masculino, pela dificuldade de ajuste de dose e risco de fornecer doses suprafisiológicas (nível de evidência: D). Até o momento, não existe nenhum produto aprovado no mercado brasileiro para utilização feminina.
- A manutenção da terapia androgênica em mulheres na pós-menopausa deve ser condicionada à melhora dos sintomas que motivaram a indicação da prescrição (nível de evidência: D).



Referências bibliográficas

1. Davis SR, Davison SL, Donath S, et al. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA*. 2005;294(1):91-6.
2. Santoro N, Torrens J, Crawford S, et al. Correlates of circulating androgens in mid-life women: the study of women's health across the nation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4836-45.
3. Nathorst-Boos J, Von Schoultz B. Psychological reactions and sexual life after hysterectomy with and without oophorectomy. *Gynecol Obstet Invest*. 1992;34(2):97-101.
4. Davison SL, Bell R, Donath S, et al. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):3847-53.
5. Kulak J Jr, Urbanetz AA, Kulak CA, et al. Androgênios séricos e densidade mineral óssea em mulheres ooforectomizadas e não ooforectomizadas na pós-menopausa. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(8):1033-9.
6. Van der Stege JG, Groen H, Van Zadelhoff SJ, et al. Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure. *Menopause*. 2008;15(1):23-31.
7. Cawood EH, Bancroft J. Steroid hormones, the menopause, sexuality and well-being of women. *Psychol Med*. 1996;26(5):925-36.
8. Wierman ME, Basson R, Davis SR, et al. Androgen therapy in women: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):3697-710.
9. Shifren JL, Davis SR, Moreau M, et al. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 Study. *Menopause*. 2006;13(5):770-9.
10. Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, et al. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med*. 2005;165(14):1582-9.
11. Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O, et al. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol*. 2005;105(5 Pt 1):944-52.
12. Chiuve SE, Martin LA, Campos H, et al. Effect of the combination of methyltestosterone and esterified estrogens compared with esterified estrogens alone on apolipoprotein CIII and other apolipoproteins in very low density, low density, and high density lipoproteins in surgically postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(5):2207-13.
13. Lobo RA, Rosen RC, Yang HM, et al. Comparative effects of oral esterified estrogens with and without methyltestosterone on endocrine profiles and dimensions of sexual function in postmenopausal women with hypoactive sexual desire. *Fertil Steril*. 2003;79(6):1341-52.
14. Davis SR, Moreau M, Kroll R, et al. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. *N Engl J Med*. 2008;359(19):2005-17.
15. Achilli A, Pundir J, Ramanathan P, et al. Efficacy and safety of transdermal testosterone in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017 Feb;107(2):476-82.
16. Davis SR, Panjari M, Stanczyk FZ. Clinical review: DHEA replacement for postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):1642-53.
17. Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *Clin Endocrinol Metab*. 1986;15(2):213-28.
18. Labrie F, Martel C, Balsa J. Wide distribution of the serum dehydroepiandrosterone and sex steroid levels in postmenopausal women: role of the ovary? *Menopause*. 2011;18(1):30-43.
19. Panjari M, Bell RJ, Jane F, et al. A randomized trial of oral DHEA treatment for sexual function, well-being, and menopausal symptoms in postmenopausal women with low libido. *J Sex Med*. 2009;6(9):2579-90.

Posição sobre os denominados hormônios bioidênticos

Relator:

Rodolfo Strufaldi

Correlator:

César Eduardo Fernandes

A assistência médica no período do climatério tem se revestido de grande importância, especialmente em função da longevidade e do contingente cada vez maior de mulheres que aportam a essa etapa da vida e buscam pela manutenção das saúdes física e mental e, principalmente, de adequada qualidade de vida.

Principalmente, esta última década foi marcada por inúmeras discussões e controvérsias na literatura sobre os riscos e benefícios da terapêutica hormonal (TH) clássica utilizada no período pós-menopausa, permitindo, assim, que outras alternativas terapêuticas surgissem como propostas para tratar os sintomas relacionados a essa fase da vida feminina. Atualmente, muito tem se comentado sobre os chamados “hormônios bioidênticos”, substâncias essas que possuem exatamente a mesma estrutura química e molecular encontrada nos hormônios sintetizados pelo corpo humano.

No entanto, essa nomenclatura bioidêntica tem sido utilizada indevidamente, pois são formulações hormonais produzidas em laboratórios de manipulação como se fossem novas opções de tratamento. Embora o termo bioidêntico não tenha sido empregado para os produtos industrializados, os hormônios bioidênticos estão disponíveis em diversos produtos produzidos há anos pela indústria farmacêutica.

Deve-se salientar que formulações manipuladas invariavelmente apresentam sensíveis diferenças em relação às suas composições quando comparadas a produtos comercialmente aprovados, podendo resultar em distintas ações e originar dúvidas quanto à sua real eficácia e segurança¹.

A paucidade na literatura de estudos controlados, randomizados e delineados especificamente para responder a questões de segurança quanto à utilização de formulações manipuladas de hormônios bioidênticos na TH tem produzido discussões do ponto de vista ético com análises, críticas e implicações inclusive sobre possível conflito de interesses².

Reconhecidamente, a TH é a modalidade mais eficaz para os sintomas climatéricos, sendo a principal alternativa de tratamento para os agravos à saúde feminina decorrentes da insuficiência hormonal ovariana natural ou decorrente de procedimento cirúrgico³.

Os estudos clínicos que compararam diferentes doses e vias de administração da TH clássica se mostraram superiores a placebo na melhora dos fogachos e sintomas de atrofia urogenital⁴ (nível de evidência: A). No entanto, a publicação do estudo *Women’s Healthy Initiative* (WHI) em 2002 fez emergir dúvidas em relação ao uso da TH tradicio-



nal, ocasionando redução quase imediata de 70% nas prescrições médicas, convencendo-se, naquele momento, que a TH deveria ser realizada com as menores doses hormonais e o mínimo tempo necessário para obter alívio dos sintomas relacionados à menopausa⁵.

Com o objetivo principal de reduzir as preocupações e as incertezas levantadas pelo estudo WHI, principalmente relacionadas aos riscos atribuídos a tromboembolismo venoso, câncer de mama e acidente cardiovascular, alguns profissionais de saúde se sentiram estimulados a prescrever formulações manipuladas dos denominados hormônios biodênticos. Contudo, apesar do uso alardeado de alguns profissionais de saúde utilizarem argumentos de que a terapêutica hormonal biodêntica (THB) é uma terapia hormonal natural, o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas e a Sociedade Americana de Saúde Reprodutiva defendem a posição de que não há dados disponíveis que apoiem esse tipo de prescrição sem padrão adequado e definido^{6,7} (nível de evidência: D).

Nas preparações manipuladas dos chamados hormônios biodênticos, podem estar presentes vários tipos de estrogênios, como o estradiol, a estrona e o estriol, utilizando-se de distintas vias de administração, como a oral, implantes ou transdérmicas⁸.

As formulações combinadas de THB mais comuns nos Estados Unidos são os chamados “Bi-est” (20% de 17-betaestradiol e 80% de estriol) e o “Tri-est” (10% de estrona; 10% de 17-betaestradiol e 80% de estriol), sempre calculados em miligramas e baseados na concentração e na potência estrogênica. A associação de progestagênios se faz sempre necessária com o objetivo de proteção endometrial. Apesar de controversa e oficialmente não aprovado pelo FDA na composição da THB, existem correntes que defendem a adição de androgênios (testosterona e deidroepiandrosterona [DHEA]) para tratar o desejo sexual hipotativo⁵.

Outro ponto que tem merecido intensa discussão é a recomendação para a realização de testes sa-

livares para dosagem de esteroides sexuais, seja no momento basal, seja nas avaliações seriadas de eficácia e ajustes das doses empregadas na THB. O argumento utilizado pelos defensores para realização dos testes salivares é de que os mesmos seriam uma ferramenta de personalização das prescrições⁹. Além do alto custo representado pelos testes salivares, estudos demonstraram que estes não apresentam boa acurácia e não se correlacionam adequadamente com as medidas hormonais séricas comparativas, havendo inclusive interferência nos níveis hormonais salivares, dependendo da dieta com consumo de alimentos picantes ou ervas^{10,11}.

Em razão da preocupação com as inconsistências nas dosagens, diferenças de absorção e farmacocinética hormonal, variações inter e intraindividuais dos hormônios, baixa confiabilidade e reprodutibilidade, não há consenso sobre a real utilidade e a indicação dos testes salivares, nem no início, assim como no seguimento das mulheres em uso de THB^{7,12}.

Mais recentemente, em 2017, a Sociedade Norte-Americana de Menopausa (NAMS) ratificou seu posicionamento anterior de 2012 não recomendando o uso de testes salivares na prática da THB^{13,14} (nível de evidência: D).

Um estudo de revisão que avaliou a segurança e a eficácia dos hormônios biodênticos e não biodênticos no alívio dos sintomas de menopausa e nos potenciais riscos de saúde relacionados a esse período promoveu extensa discussão dos tipos de hormônios, preparações utilizadas, vias de administração e efeitos da TH e da THB no sistema cardiovascular, lipídeos, espasmo vascular, resistência à insulina, ação no endométrio, sintomas vasomotores, cérebro e saúde óssea. Concluiu-se que a THB foi bem tolerada, promoveu alívio dos sintomas vasomotores e que poderia ser mais uma opção para mulheres que necessitam ou preferem o uso de uma terapia hormonal distinta da TH convencional¹⁵ (nível de evidência: C).



Nesta direção, outro estudo reforçou ainda a tese de que os médicos devem reservar um tempo da consulta médica para oportunizar a orientação e discussão das vantagens e desvantagens, assim como, a decisão compartilhada com as pacientes da melhor TH a ser utilizada individualmente para cada mulher.¹⁶ (nível de evidência: D).

Outra revisão com o objetivo de avaliar as evidências comparativas de eficácia e segurança do uso de estriol, estradiol e progesterona natural micronizada com TH clássica utilizando estrogênio conjugado equino e progestagênios em geral relatou que estudos randomizados controlados documentam menor ou nenhum efeito do estriol e da progesterona natural sobre o risco de câncer de mama. Além disso, ensaios clínicos têm indicado que a progesterona natural também parece evitar os efeitos negativos relacionados aos lipídeos no sistema cardiovascular quando comparada aos progestagênios sintéticos¹⁷ (nível de evidência: D).

Um estudo de coorte observacional publicado em 2011, que acompanhou 296 mulheres menopausadas com sintomas vasomotores e psicológicos que receberam formulações manipuladas de THB contendo estrogênios e/ou progesterona (tópica: 72%; oral: 43%; vaginal: 23%; sublingual: 4%), em seis farmácias comunitárias durante 7,3 anos nos Estados Unidos, avaliou a efetividade dessa modalidade de terapia hormonal nesse grupo de mulheres por um período de seis meses. Apesar de os autores concordarem que o estudo contou com sérias limitações, como o fato de a mesma localização geográfica de todas as farmácias não permitir a generalização dos resultados, o tamanho amostral ser insuficiente para avaliar os sintomas vasomotores e a própria insegurança da formulação hormonal bioidêntica, eles concluíram que a THB produziu redução estatisticamente significativa nos sintomas psicológicos quando comparada à TH convencional: 25% na labilidade emocional (53% *versus* 28%; $p < 0,001$), 25% na

irritabilidade (58% *versus* 33%; $p < 0,001$) e 22% na ansiedade (49% *versus* 27%; $p = 0,001$) ao final de seis meses de tratamento comparados ao momento inicial¹⁸ (nível de evidência: C).

Um estudo prospectivo controlado por placebo e publicado em 2013 acompanhou 75 mulheres na perimenopausa e na pós-menopausa por um período de três anos recebendo terapêutica transdérmica manipulada de 80% de estriol e 20% de estradiol associados à progesterona natural e, eventualmente, adicionados de testosterona e DHEA, quando indicadas, em reavaliações a cada oito semanas, teve o objetivo de avaliar os efeitos sobre biomarcadores cardiovasculares, hemostáticos, inflamatórios, fatores de sinalização do sistema imunológico e medidas de qualidade de vida, psicológica e sintomas vasomotores.

Os resultados mostraram impacto favorável em relação ao momento basal em todos os itens avaliados, quando comparados com o grupo placebo, não apresentando eventos adversos graves, concluindo que esse tipo de THB é especialmente indicado a populações de mulheres submetidas a altos níveis de estresse antes ou durante a menopausa, por possibilitar melhor ajuste de doses para cada mulher de acordo com as suas necessidades¹⁹ (nível de evidência: B).

Em 2013, uma publicação do Consenso Global de Terapia Hormonal emitiu posicionamento de não recomendação ao uso de THB manipulada como terapia de escolha na pós-menopausa²⁰ (nível de evidência: D). Mesmo reconhecendo a fragilidade nos estudos atualmente existentes e a necessidade de realização de novos ensaios clínicos randomizados e bem delineados para avaliar as potenciais vantagens e desvantagens dos produtos bioidênticos manipulados, o Colégio Americano de Farmácia Clínica, em 2014, recomendou o uso de THB manipulada como uma opção mais segura que a TH convencional²¹ (nível de evidência: D).



Com o objetivo de avaliar a qualidade de informações recebidas de produtos manipulados bioidênticos oferecidos por meio de 100 sites de internet, na sua quase totalidade entre o Canadá e os Estados Unidos, tal estudo demonstrou denúncias de inúmeras reclamações e propagandas enganosas não consistentes com as recomendações atuais propagadas pelas reconhecidas sociedades²² (nível de evidência: D).

Uma recente publicação que comparou diferentes formulações convencionais de TH com manipulações oficialmente não registradas concluiu que embora atualmente ainda não haja comprovação por estudo controlado e randomizado, a TH combinada contínua de progesterona micronizada associada ao estradiol transdérmico é mais eficaz e segura que qualquer composição de THB, assim como possui melhor perfil do ponto de vista mamário²³ (nível de evidência: C).

Um estudo realizado em 2016 com 366 profissionais americanos prescritores de THB avaliou através de um questionário com 26 itens, baseados em conhecimento, crenças, verdades e sensação de segurança no uso da THB, concluindo ao final que apenas 45,4% dos profissionais se sentiam confortáveis na prescrição e no uso de formulações bioidênticas²⁴ (nível de evidência: C).

A comparação de formulações tradicionais de TH e THB em uma população de mulheres australianas entre 50 e 69 anos foi avaliada em um estudo de

coorte transversal publicado em 2016 (LADY Study), o qual demonstrou aumento de 12% a 15% no número de mulheres usuárias de terapia hormonal em relação à última década pós-WHI, entretanto apenas 15% das usuárias o fizeram por período superior a cinco anos, sendo 9% de TH e apenas 6% de THB. Tais dados demonstram um panorama recente nessa população das escolhas de tratamento hormonal nesse momento da vida²⁵ (nível de evidência: B).

Apesar de as opiniões a respeito da THB serem bastante distintas na literatura atual entre os autores, não há dúvida de que novas opções de tratamento hormonal na pós-menopausa representam um grande desafio futuro na assistência das mulheres nessa fase da vida²⁶.

Com posicionamento e recomendação menos radical do que em 2012, não reconhecendo a terminologia de THB e a não aprovação de formulações com o uso de alguns esteroides como o estriol, a FDA, em 2016, e a NAMS, na sua última publicação em 2017, consideram que com base nas preocupações de segurança, incluindo a possibilidade de subdosagem ou superdosagens, a escolha e a indicação do uso de THB em detrimento das diversas formulações de TH existentes devem ser devidamente documentadas e apenas se justificam em mulheres que não toleram TH clássica por motivos alérgicos aos componentes ou por necessidade de doses hormonais distintas das comercialmente aprovadas^{13,14,27} (nível de evidência: D).

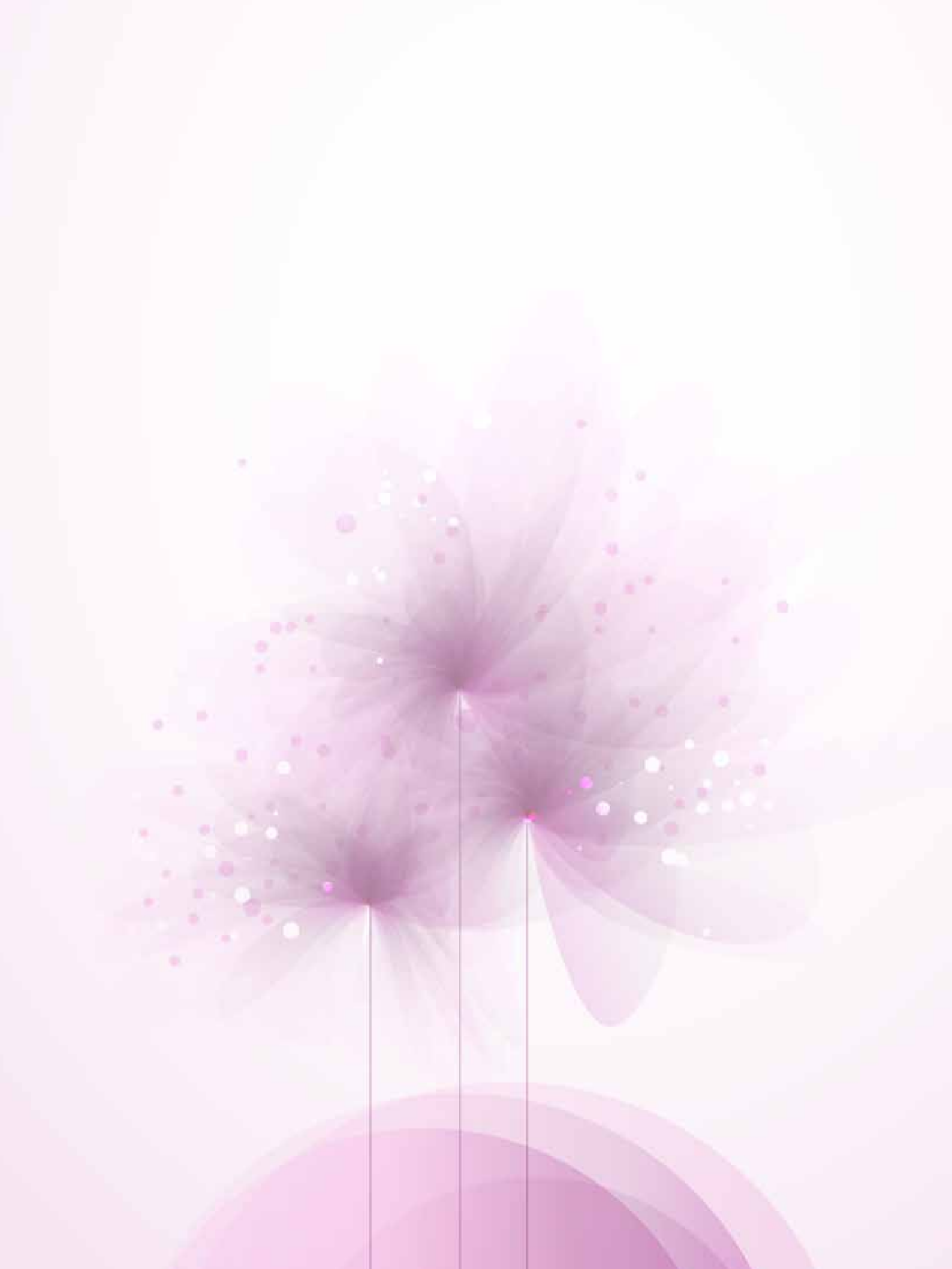
Conclusões da plenária

- Terapêutica hormonal bioidêntica é aquela que se faz por meio de hormônios com estrutura química idêntica à observada naqueles naturalmente produzidos pela mulher. Todavia, o termo tem sido utilizado erroneamente apenas para os hormônios formulados em laboratórios de manipulação.
- Não há evidências científicas para sugerir e apoiar as alegações de que as manipulações dos denominados “hormônios bioidênticos” são mais seguras ou eficazes para tratar sintomas vasomotores e atrofia urogenital associada à síndrome climatérica do que a TH convencional (nível de evidência: D).
- Testes salivares para dosar esteroides sexuais não devem ser utilizados com o objetivo de adequar e individualizar as doses de hormônios, por demonstrarem imprecisão e não possuírem efetiva correspondência de valores hormonais séricos (nível de evidência: D).



Referências bibliográficas

1. Cirigliano M. Bioidentical hormone therapy: a review of the evidence. *J Womens Health (Larchmt)*. 2007;16(50):600-31.
2. Rosenthal MS. Ethical problems with bioidentical hormone therapy. *Int J Impot Res*. 2008;20(1):45-52.
3. McLennan AH, Broadbent JL, Lester S, et al. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;CD002978.
4. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes. Scientific review. *JAMA*. 2004;291(13):1610-20.
5. Conaway E. Bioidentical hormones: an evidence-based review for primary care providers. *J Am Osteopath Assoc*. 2011;111(3):153-64.
6. Pfeifer S, Goldberg J, Lobo R, et al. Compounded bioidentical menopausal hormone therapy. *Fertil Steril*. 2012;98(2):308-12.
7. Committee on Gynecologic Practice and the American Society for Reproductive Medicine Practice Committee. Committee opinion n. 532: compounded bioidentical menopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol*. 2012;120:411-5.
8. The Endocrine Society. Postmenopausal hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):S1-S66.
9. Files JA. Bioidentical hormones therapy. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(7):673-80.
10. Lewis JG, McGill H, Patton VM, et al. Caution on the use of saliva measurements to monitor absorption of transdermal creams in postmenopausal women. *Maturitas*. 2002;41(1):1-6.
11. Zava DT, Dollbaum CM, Blen M. Estrogen and progestin bioactivity of foods, herbs and spices. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1998;21(3):369-78.
12. Huntley AL. Compounded or confused? Bioidentical hormones and menopausal health. *Menopause Int*. 2011;17(1):16-8.
13. North American Menopause Society. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The NAMS. *Menopause*. 2012;19(3):257-71.
14. North American Menopause Society. The 2017 Hormone Therapy Position Statement of The NAMS. *Menopause*. 2017;24(7):728-53.
15. Moskowitz ND. A comprehensive review of the safety and efficacy of bioidentical hormones for the management of menopause and related health risks. *Altern Med Rev*. 2006;11(3):208-23.
16. Thompson JJ, Ritenbaugh C, Nichter M. Why women choose compounded bioidentical hormone therapy: lessons from a qualitative study of menopausal decision-making. *BMC Women's Health*. 2017;17(1):1-18.
17. Holtorf K. The bioidentical hormone debate: are bioidentical hormones (estradiol, estriol and progesterone) safer or more efficacious than commonly used synthetic versions in hormone replacement therapy? *Postgrad Med*. 2009;121(1):73-85.
18. Ruiz AD, Daniels KR, Barner JC, et al. Effectiveness of compounded bioidentical hormone replacement therapy: an observational cohort study. *BMC Women's Health*. 2011;11-27.
19. Stephenson K, Neuenschwander PF, Kurdowaka AK. The effects of compounded bioidentical transdermal hormone therapy on hemostatic, inflammatory, immune factors, cardiovascular biomarkers, quality-of-life measures; and health outcomes in perimenopausal and postmenopausal women. *Int J Pharm Compd*. 2013; 17(1):74-85.
20. Villiers TJ, Gass MLS, Haines CJ, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climateric*. 2013;16:203-4.
21. McBane SE, Borgelt LM, Barnes KN, et al. Use of compounded bioidentical hormone therapy in menopausal women: an opinion statement of Women's Health Practice and Research Network of American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy*. 2014;34(4):410-23.
22. Yuksel N, Treseng L, Malik B, et al. Promotion and marketing of bioidentical hormone therapy on the internet: a content analysis of websites. *Menopause*. 2017;24(10):1129-35.
23. L'Hermite M. Bioidentical menopausal hormone therapy: registered hormones (non-oral estradiol+progesterone) are optimal. *Climateric*. 2017;20(4):331-8.
24. Files JA, Kransdorf LN, Ko M, et al. Bioidentical hormone therapy: an assessment of provider knowledge. *Maturitas*. 2016;94:46-51.
25. Velentzis LS, Banks E, Sitas F, et al. Use of menopausal hormone therapy and bioidentical hormone therapy in Australian women 50 to 69 years of age: results from a national, cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2016;11(3):1-12. doi:10.1371/journal.pone.0146494.
26. Richardson MK. Bioidentical hormone therapy: a challenge for the menopause clinician. *Menopause*. 2016;23(4):353-4.
27. US Food and Drug Administration. Interim policy on compounding using bulk drug substances under section 503A of the federal food, drug, and cosmetic act: guidance for industry. Silver Spring: US Department of Health and Human Services, 2016. Disponível em: www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM469120.pdf. Acesso em: 28 mar 2018.



Novas modalidades de tratamento hormonal

Relatores:

Rogério Bonassi Machado • Luciano de Melo Pompei

A terapêutica hormonal (TH) no climatério é representada classicamente pela utilização de estrogênios isolados ou associados a progestagênios¹. Entre os primeiros, destacam-se, pelo uso e tempo de observação clínica, os estrogênios conjugados e o 17-betaestradiol. Por outro lado, vários são os progestagênios relacionados estruturalmente à progesterona, à testosterona ou à 17-alfaespironolactona¹. Diretrizes internacionais atestam que os estrogênios e as associações estroprogestativas são efetivos e seguros no controle dos sintomas vasomotores, na prevenção e no tratamento da atrofia urogenital e da osteoporose¹.

Recentemente, o emprego do bazedoxifeno (BZA), composto pertencente ao grupo de moduladores seletivos do receptor estrogênico (*selective estrogen receptor modulator* [SERM]), foi introduzido no mercado em associação aos estrogênios conjugados (EC), representando uma nova perspectiva no tratamento de mulheres climatéricas. Ainda em estudo, outra perspectiva recai sobre um novo estrogênio – o estetrol.

Associação de estrogênios conjugados 0,45 mg e acetato de bazedoxifeno 20 mg

Os EC compreendem um conjunto de vários estrogênios, estudados há mais de 60 anos, com

perfil de eficácia e segurança amplamente conhecido². Por sua vez, o BZA, embora pertença à categoria dos SERM, tem sido denominado como um complexo estrogênico tecido seletivo 2 (*tissue selective estrogen complex* [TSEC])³. O interesse clínico da associação visa propiciar os benefícios da reposição estrogênica na pós-menopausa com menos riscos.

O BZA liga-se ao receptor estrogênico com efeitos agonistas do estrogênio sobre o osso e sobre as concentrações de colesterol e efeitos antagonistas do estrogênio sobre o útero e sobre a glândula mamária, em doses que atenuam significativamente a perda óssea induzida pela ooforectomia em ratas e macacas. Dessa forma, é categorizado como um SERM, em razão das ações agonistas e antagonistas estrogênicas na dependência do tecido ou órgão avaliado⁴.

Em modelos experimentais, a associação EC/BZA mostrou provável eficácia para alívio de ondas de calor/fogachos (modelos de temperatura cutânea), não estimulou processos proliferativos mamários, não induziu a formação de trombos e propiciou manutenção da massa óssea de forma equivalente aos EC e ao BZA isoladamente. Os parâmetros de segurança se mostraram adequados⁴.

A associação EC/BZA foi avaliada por meio de estudos clínicos de boa qualidade. O estudo 3068A1-203-E⁴ foi um estudo multicêntrico, duplo-cego, ran-



domizado e controlado por placebo para determinar a dose com 84 dias de duração e realizado em 408 mulheres na pós-menopausa saudáveis não histerectomizadas. As doses usadas para a combinação foram 5 mg, 10 mg e 20 mg de BZA e 0,3 mg e 0,625 mg de EC. Concluiu-se que 20 mg de BZA foram a menor dose efetiva para proteção endometrial quando administrada com EC 0,3 mg ou 0,625 mg (em comprimidos separados). Por outro lado, observou-se a necessidade de dose de EC maior do que 0,3 mg na associação com BZA a fim de aliviar os sintomas vasomotores⁴.

A eficácia e a segurança da associação EC/BZA foi avaliada pelos estudos de fase 3 que receberam a denominação *Selective estrogens, Menopause, And Response to Therapy* (SMART), numerados de 1 a 5³.

O SMART-1 foi um estudo multicêntrico, randomizado, com controle por placebo ou ativo, com 24 meses de duração, no qual foram randomizadas 3.544 mulheres na pós-menopausa não histerectomizadas, alocadas em grupos para receberem 10 mg, 20 mg ou 40 mg de BZA, associados a EC 0,45 mg ou 0,625 mg para cada uma das doses, além de outros dois grupos - raloxifeno 60 mg ou placebo. Das 3.544 participantes, 147 não chegaram a utilizar as medicações do estudo e, portanto, foram incluídos dados de 3.397 participantes⁵ (nível de evidência: A).

O SMART-1 gerou quatro publicações abordando aspectos específicos do protocolo de estudo. A primeira publicação teve como foco a eficácia e a segurança, havendo clara demonstração de eficácia no alívio dos sintomas vasomotores com todas as doses de EC/BZA, com redução média do número de fogachos diários variando entre 51,7% e 85,7%, enquanto com placebo a redução foi de 17,1% e com raloxifeno foi de 44,1%. As doses de EC 0,45 mg ou 0,625 mg com BZA 20 mg foram estatisticamente superiores a placebo em todas as semanas entre seis e 12 semanas. O alívio dos sinto-

mas se sustentou no segundo ano de tratamento. Também houve melhora na intensidade dos fogachos. Nas formulações com BZA 40 mg (associado a EC), também houve alívio dos fogachos, porém não tão importante quando com as doses de 10 mg e 20 mg⁶ (nível de evidência: A).

O SMART-1 também mostrou aumento da proporção das células superficiais vaginais com a associação EC/BZA. Houve menor ocorrência de dispareunia nos grupos que receberam EC/BZA em comparação aos grupos placebo e raloxifeno⁵ (nível de evidência: A).

Em todos os grupos EC/BZA, houve redução dos níveis plasmáticos de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e aumento da lipoproteína de alta densidade (HDL) em magnitudes maiores do que as observadas com o placebo, com significância estatística. Não houve mudanças estatisticamente significantes nos níveis plasmáticos de glicose, insulina, dímero-D e de atividade da proteína C. Houve redução dos níveis de fibrinogênio.

Não houve diferença na incidência de eventos adversos ou de eventos adversos sérios entre os grupos. Não foram notadas diferenças entre os grupos EC/BZA, raloxifeno e placebo quanto à incidência de dor mamária em quaisquer períodos de avaliação.

A incidência de eventos tromboembólicos venosos foi similar entre as participantes que usaram EC/BZA ou placebo, 0,76 versus 1,56 caso/1.000 mulheres-ano, respectivamente. A ocorrência de eventos adversos cardiovasculares foi baixa (<1%) para todos os grupos.

Assim, o estudo SMART-1 mostrou que a administração de um TSEC composto por EC/BZA é eficaz para tratar os sintomas relacionados à menopausa, principalmente os vasomotores e atrofia vaginal, sem aumento de eventos adversos, incluindo trombose venosa ou eventos cardiovasculares⁵ (nível de evidência: A).



Quanto à massa óssea, dois subestudos foram realizados em mulheres com cinco ou mais anos de pós-menopausa e naquelas com menos de cinco anos, respectivamente. No primeiro (cinco ou mais anos de pós-menopausa), a densidade mineral óssea (DMO) deveria ser compatível com baixa massa óssea (osteopenia) e em ambos (independentemente do tempo de pós-menopausa), as participantes deveriam apresentar pelo menos um fator de risco adicional para osteoporose⁷ (nível de evidência: A).

Nos dois subestudos, EC/BZA em todas as doses se associou a aumento significativo da DMO em coluna lombar e total do quadril em comparação ao placebo (o grupo placebo apresentou redução da DMO) e o aumento da DMO mostrou tendência a ser progressivamente maior com o aumento da dose de EC e atenuado com o aumento da dose de BZA. No subgrupo de mulheres com cinco ou mais anos de pós-menopausa, todas as doses de EC/BZA, exceto para 40 mg de BZA, mostraram aumento estatisticamente significativo da DMO de coluna lombar em comparação ao raloxifeno. Para o valor de DMO total do quadril, os regimes de doses 0,625 mg/10 mg, 0,45 mg/10 mg e 0,625 mg/20 mg de EC/BZA, respectivamente, demonstraram aumento percentual de DMO superior ao do raloxifeno⁷ (nível de evidência: A).

Outra publicação do SMART-1 revelou resultados de sangramento vaginal. Nos regimes de BZA 20 mg ou 40 mg associados a EC 0,45 mg ou 0,625 mg, as taxas cumulativas de amenorreia foram acima de 83% nos ciclos 1 a 13 e acima de 93% nos ciclos 10 a 13. As taxas de sangramento e de *spotting* foram similares às do grupo placebo. Tais achados se alinham com os dados de avaliação endometrial (com biópsia de endométrio), pois BZA 20 mg ou 40 mg com EC 0,45 mg ou 0,625 mg se associaram a taxas baixas (<1%) de hiperplasia endometrial, sem diferença estatística para o grupo placebo ao longo de 24 meses. A espessura endometrial também foi similar entre

esses grupos EC/BZA e placebo. Por outro lado, para dose de 10 mg de BZA, as taxas de hiperplasia foram maiores. Concluiu-se que em associação a EC nas doses de 0,45 mg ou 0,625 mg a dose mínima de BZA para proteção endometrial é de 20 mg, sem a necessidade de adição de progestagênio⁸ (nível de evidência: A).

Como a dose de 10 mg de BZA não se mostrou suficiente para a proteção endometrial, os estudos subsequentes avaliaram somente BZA 20 mg associado a EC 0,45 mg ou 0,625 mg⁹ (nível de evidência: A).

Por fim, um subestudo do SMART-1, com 507 mulheres na pós-menopausa para as quais se obteve um par de mamografias (basal e após 24 meses), observou reduções da densidade mamográfica em taxas médias de -0,39%, -0,05%, -0,23%, -0,42% para os grupos EC 0,45 mg/BZA 20 mg, EC 0,625 mg/BZA 20 mg, raloxifeno 60 mg e placebo, respectivamente¹⁰ (nível de evidência: A).

As publicações do SMART-2 também ocorreram em periódicos respeitados, de alto padrão e seus autores são igualmente reconhecidos no meio científico nessa área.

O SMART-2 foi um estudo randomizado, com controle por placebo, no qual foram randomizadas 332 mulheres na pós-menopausa com sintomas vasomotores moderados a intensos e alocadas em grupos para receberem: BZA 20 mg associado a EC 0,45 mg ou 0,625 mg, ou placebo, tomados por 12 semanas. Na 12ª semana, EC 0,45 mg/BZA 20 mg e EC 0,625 mg/BZA 20 mg reduziram os fogachos em relação ao basal em 74% e 80%, respectivamente, enquanto o placebo reduziu 51%. Redução de pelo menos 75% dos fogachos foi observada em 61% no grupo EC 0,45 mg/BZA 20 mg e 73% no EC 0,625 mg/BZA 20 mg *versus* 27% no grupo placebo ($p < 0,001$). O perfil de segurança foi similar entre todos os grupos, sem achados inesperados de segurança¹¹ (nível de evidência: A).



Outra publicação apresentou dados secundários de eficácia, revelando melhora em parâmetros de qualidade de vida associados aos tratamentos ativos EC 0,625 mg/BZA 20 mg e EC 0,45 mg/BZA 20 mg, por meio da escala de sono do *Medical Outcomes Study* (MOS) e dos questionários *Menopause-Specific Quality of Life* (MENQOL) e *Menopause Symptoms Treatment Satisfaction Questionnaire* (MS-TSQ), que avaliaram medidas de sono, sintomas menopausais e satisfação com o tratamento, respectivamente¹² (nível de evidência: A).

O SMART-3 foi um estudo randomizado, com controle por placebo, no qual foram randomizadas 664 mulheres na pós-menopausa com sintomas vasomotores moderados a intensos e alocadas em grupos para receberem: BZA 20 mg associado a EC 0,45 mg ou 0,625 mg, ou placebo, tomados por 12 semanas. Seus objetivos principais foram avaliar os efeitos na atrofia vulvovaginal e a segurança. Ambas as doses aumentaram significativamente as células superficiais e diminuíram as parabasais da mucosa vaginal ($p < 0,01$) em comparação ao placebo. O pH vaginal e a maioria dos sintomas melhoraram nos grupos ativos em comparação com placebo ($p < 0,05$). Também houve melhora na secreção vaginal com os tratamentos ativos. A incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento foi similar entre todos os grupos¹³ (nível de evidência: A).

Outra publicação revelou os dados de função sexual e qualidade de vida. Foram usados a escala *Arizona Sexual Experiences* (ASEX) e os questionários MENQOL e MS-TSQ para avaliar a função sexual, os sintomas menopausais e a satisfação com o tratamento, respectivamente. O tratamento com EC/BZA revelou melhora significativa da função sexual e das medidas de qualidade de vida em mulheres pós-menopausais sintomáticas¹⁴ (nível de evidência: A).

O estudo SMART-4 avaliou dados de 1.061 mulheres na pós-menopausa (1.083 randomizadas). Teve

como objetivos a segurança endometrial e os efeitos na massa mineral óssea, tendo como comparadores a associação EC 0,45 mg com acetato de medroxiprogesterona 1,5 mg ou placebo¹⁵ (nível de evidência: A).

Após um ano, não houve nenhum caso de hiperplasia endometrial no grupo EC 0,45 mg/BZA 20 mg, porém, houve três casos (1,1%) no grupo EC 0,625 mg/BZA 20 mg. Não houve nenhum caso de hiperplasia endometrial nos demais grupos⁹ (nível de evidência: A).

Todos os grupos ativos apresentaram aumento de massa óssea na coluna lombar após um ano. Nos grupos que receberam EC/BZA, houve aumento da DMO, porém em menor grau do que o aumento observado com EC associado a acetato de medroxiprogesterona. No grupo placebo, houve diminuição da DMO. A DMO de quadril total teve comportamento parecido, porém o grupo EC 0,625 mg/BZA 20 mg não foi estatisticamente diferente do grupo EC/acetato de medroxiprogesterona⁹ (nível de evidência: A).

As taxas de amenorreia foram maiores com os grupos EC/BZA, similares ao grupo placebo, do que com o grupo EC/acetato de medroxiprogesterona. Ao longo de um ano, as mulheres que receberam as associações EC/BZA ou que receberam placebo tiveram menos episódios de *spotting* ou sangramentos uterinos do que aquelas tratadas com EC/acetato de medroxiprogesterona. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto aos eventos adversos totais ou sérios⁹ (nível de evidência: A).

O estudo SMART-5 incluiu 1.886 mulheres na pós-menopausa não hysterectomizadas, das quais 1.843 ingeriram a medicação do estudo, tendo sido alocadas aleatoriamente a um de cinco grupos: EC 0,45 mg/BZA 20 mg, EC 0,625 mg/BZA 20 mg, EC 0,45 mg/acetato de medroxiprogesterona 1,5 mg, BZA 20 mg isolado e placebo⁹ (nível de evidência: A).



Ao final de 12 meses, a taxa de hiperplasia endometrial foi baixa (<1%) e similar em todos os grupos. Em todos os grupos ativos, houve aumento da DMO de coluna lombar e de quadril total, enquanto no grupo placebo houve diminuição ($p < 0,001$). Os aumentos médios de DMO de coluna lombar em 12 meses foram de 0,24%, 0,60%, 0,07%, 1,30% para os grupos EC 0,45 mg/BZA 20 mg, EC 0,625 mg/BZA 20 mg, BZA 20 mg isolado e grupo EC/acetato de medroxiprogesterona, respectivamente, enquanto no placebo a variação foi de - 1,28%⁹ (nível de evidência: A).

As taxas de amenorreia foram elevadas em todos os grupos que receberam BZA e similares às observadas com o placebo. O grupo EC/acetato de medroxiprogesterona apresentou taxas mais elevadas de sangramento uterino⁹ (nível de evidência: A).

Outra publicação do SMART-5, com 940 participantes do subestudo de densidade mamária, avaliou os efeitos das associações EC 0,45 mg/BZA 20 mg e EC 0,625 mg/BZA 20 mg, comparando-as à associação EC 0,45 mg/acetato de medroxiprogesterona 1,5 mg, a BZA 20 mg isolado ou ao placebo¹⁶ (nível de evidência: A).

Os grupos EC 0,45 mg/BZA 20 mg, EC 0,625 mg/BZA 20 mg, BZA 20 mg isolado e placebo apresentaram redução na densidade mamária à mamografia após 12 meses, com taxas médias de - 0,38%, - 0,44%, - 0,24% e - 0,32%, enquanto no grupo EC/acetato de medroxiprogesterona houve aumento estatisticamente significativo de 1,6%¹⁶ (nível de evidência: A).

Uma metanálise dos estudos SMART quanto à segurança cardiovascular foi publicada em 2015, em reconhecido periódico internacional dedicado ao climatério. Essa análise contemplou 1.585 mulheres que receberam EC 0,45 mg/BZA 20 mg, 1.583 que receberam EC 0,625 mg/BZA 20 mg, 4.868 mulheres em todas as doses EC/BZA agrupadas e 1.241 que receberam placebo. As taxas de

tromboembolismo venoso por 1.000 mulheres-ano foram 0,3 (IC95%: 0,0-2,0), 0 (IC95%: 0,0-1,5), 0,7 (IC95%: 0,0-1,5) e 0,6 (IC95%: 0,0-2,9) para aquelas que fizeram uso de EC 0,45 mg/BZA 20 mg, EC 0,625 mg/BZA 20 mg, todas as doses EC/BZA agrupadas e placebo, respectivamente. As incidências de acidente vascular cerebral por 1.000 mulheres-ano foram 0,4 (IC95%: 0,0-2,4), 0,2 (IC95%: 0,0-1,9), 0,44 (IC95%: 0,0-1,1) e 0,0 (0,0-1,7), respectivamente, para os grupos EC 0,45 mg/BZA 20 mg, EC 0,625 mg/BZA 20 mg, todas as doses EC/BZA agrupadas e placebo.

As taxas de doença coronariana foram 2,6 (IC95%: 0,0-5,6), 1,4 (IC95%: 0,0-3,9), 2,4 (IC95%: 1,0-3,7) e 2,0 (IC95%: 0,0-5,2), respectivamente para os grupos EC 0,45 mg/BZA 20 mg, EC 0,625 mg/BZA 20 mg, todas as doses EC/BZA agrupadas e placebo. Os autores concluíram que o perfil de segurança cardiovascular é aceitável para as associações EC 0,45 mg/BZA 20 mg e EC 0,625 mg/BZA 20 mg¹⁷ (nível de evidência: A).

Estetrol (E₄)

O estetrol (E₄) é um estrogênio produzido pelo fígado fetal humano e pela unidade fetoplacentária durante a gestação¹⁸. A molécula foi descoberta em 1965 no Instituto Karolinska, em Estocolmo, por Hagen et al.¹⁸. A estrutura de E₄ difere da de outros estrogênios naturais, como estrona (E1), estradiol (E2) e estriol (E3), e por um grupo alfa-hidróxi (OH) adicional na posição 15 da molécula. É conhecido como E₄, pois possui quatro grupos OH.

A baixa afinidade pelo receptor estrogênico, em comparação ao estradiol, além da inadequação como marcador de bem-estar fetal, refletiu-se, originalmente, no pequeno interesse pelo estudo do E₄^{19,20} (nível de evidência: D). Por outro lado, a partir de 2001, quando estudos *in vitro* e *in vivo* mostraram o menor impacto hepático do E₄, o composto passou a ser novamente estudado²¹ (nível de evidência: D).



Estudos pré-clínicos adicionais revelaram que E_4 inibe a ovulação de forma dose-dependente, além de agir como um estrogênio no epitélio vaginal, no útero e no tecido ósseo²²⁻²⁴ (nível de evidência: D). Em um modelo experimental de ondas de calor em ratas, foi observado que o estetrol suprime o aumento da temperatura da cauda induzida pela naloxona²⁵ (nível de evidência: D), observando-se, ainda, alta biodisponibilidade oral e meia-vida relativamente longa. Os achados em animais puderam ser reproduzidos em mulheres na pós-menopausa, com diferentes doses de E_4 ²⁶ (nível de evidência: B), que mostrou boa absorção e meia-vida de eliminação de 28 horas, característica importante para justificar o uso diário. As doses únicas de E_4 tiveram antigonadotrófico pronunciado, confirmando a potência biológica desse estrogênio²⁶ (nível de evidência: B).

Estudos experimentais com linhagens de células de câncer de mama mostraram que o E_4 é um agonista estrogênico fraco, porém, na presença de E_2 , se comporta como antagonista no tecido mamário²⁷⁻²⁹ (nível de evidência: D). Modelos de estudo em ratas expostas ao dimetilbenzantraceno (DMBA) mostraram que o E_4 pode prevenir o desenvolvimento de tumores de mama de forma dose-dependente, além de reduzir os tumores existentes³⁰ (nível de evidência: D).

A somatória das evidências dos estudos experimentais e clínicos apoiam o uso potencial do E_4 para a contracepção oral e para a TH no climatério.

Coelingh Bennink et al.³¹ (nível de evidência: B) avaliaram o estetrol em mulheres na pós-menopausa. Esse estudo aberto e randomizado incluiu 49 mulheres não hysterectomizadas, que receberam E_4 2 mg ou valerato de estradiol (VE) 2 mg. Outros grupos não randomizados receberam doses de E_4 de 10 mg (não hysterectomizadas), 20 mg e 40 mg (mulheres hysterectomizadas), respectivamente, na presença de número de ondas de calor igual ou superior a 35 episódios/sema-

na. Os desfechos principais corresponderam aos eventos adversos, citologia vaginal (todos os grupos), fogachos/sudorese e proliferação endometrial (mulheres não hysterectomizadas em uso de E_4 2 mg ou 10 mg e VE 2 mg). O estetrol pareceu ser seguro, sem eventos adversos sérios relacionados ao hormônio.

Em todos os grupos, houve clara mudança do padrão celular vaginal, com mudança de células parabasais para células superficiais, indicando efeito estrogênico e potencial para o tratamento da atrofia vulvovaginal. A espessura endometrial permaneceu estável para o grupo E_4 na dose de 2 mg, aumentando nos grupos em que foram utilizados VE 2 mg e E_4 na dose de 10 mg. Houve diminuição média significativa dos fogachos e sudorese em todos os grupos de observação. A proliferação endometrial ocorreu com a dose de 10 mg de E_4 . Assim, os autores concluíram que o estetrol parece ser candidato seguro e adequado para se desenvolver para aTH no climatério.

Posteriormente, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica mostraram que o E_4 possui efeitos estrogênicos sobre parâmetros metabólicos, marcadores de remodelação óssea, lipídeos e lipoproteínas^{32,33} (nível de evidência: B). O efeito sobre os triglicédeos e variáveis hemostáticas é fraco, sugerindo discreta interação com a função hepática. De fato, o E_4 não se liga a SHBG e não possui metabólitos ativos.

Ressalte-se, ainda, os dados de estudos *in vitro* e *in vivo* e um primeiro estudo clínico em mulheres com câncer de mama recentemente diagnosticado, mostrando que o E_4 possui efeitos agonistas e antagonistas sobre a mama, podendo resultar em um perfil favorável em mulheres com alto risco para câncer de mama³⁴ (nível de evidência: B).

Em resumo, o perfil do E_4 pode ser melhor compreendido com um SERM natural.



Conclusões da plenária

- Apesar de BZA pertencer à categoria dos moduladores seletivos de receptores estrogênicos (SERM), sua associação com estrogênios conjugados tem sido denominada *tissue selective estrogen complex* (TSEC) ou complexo estrogênico tecido seletivo (nível de evidência: D).
- A associação EC/BZA propicia atenuação da sintomatologia vasomotora, alívio nos sintomas decorrentes da atrofia vulvovaginal e ganho de massa óssea, porém sem aumento do risco de hiperplasia endometrial, dispensando o progestagênio (nível de evidência: A).
- A associação EC/BZA não aumenta a densidade mamária (nível de evidência: A).
- A associação EC/BZA é indicada para o tratamento dos sintomas vasomotores associados à menopausa, da atrofia vulvovaginal associada à menopausa e para a prevenção da osteoporose pós-menopáusia (nível de evidência: D).
- Apesar do bazedoxifeno e outros SERM utilizados isoladamente se associarem à redução de fraturas vertebrais, a associação EC/BZA não apresenta estudos com esse desfecho (nível de evidência: D).
- O estetrol possui ação estrogênica com menor impacto hepático. Estudos experimentais e clínicos iniciais apontam para o potencial uso desse hormônio na terapia do climatério. Evidências a partir de estudos de melhor qualidade são necessárias (nível de evidência: D).

Referências bibliográficas

1. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2012;19(3):257-71.
2. Komm BS, Mirkin S, Jenkins SN. Development of conjugated estrogens/bazedoxifene, the first tissue selective estrogen complex (TSEC) for management of menopausal hot flashes and postmenopausal bone loss. *Steroids*. 2014;90:71-81.
3. Pinkerton JV, Komm BS, Mirkin S. Tissue selective estrogen complex combinations with bazedoxifene/conjugated estrogens as a model. *Climacteric*. 2013;16(6):618-28.
4. Duavee. Label of product. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022247s002lbl.pdf. Acesso em: 20 ago 2018.
5. Lobo RA, Pinkerton JV, Gass ML, et al. Evaluation of bazedoxifene/conjugated estrogens for the treatment of menopausal symptoms and effects on metabolic parameters and overall safety profile. *Fertil Steril*. 2009;92(3):1025-38.
6. Pinkerton JV, Harvey JA, Pan K, et al. Breast effects of bazedoxifene-conjugated estrogens: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2013;121(5):959-68.
7. Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R, et al. Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2009;92(3):1045-52.
8. Pickar JH, Yeh IT, Bachmann G, et al. Endometrial effects of a tissue selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens as a menopausal therapy. *Fertil Steril*. 2009;92(3):1018-24.
9. Pinkerton JV, Harvey JA, Lindsay R, et al. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on the endometrium and bone: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(2):E189-98.
10. Harvey JA, Pinkerton JV, Baracat EC, et al. Breast density changes in a randomized controlled trial evaluating bazedoxifene/conjugated estrogens. *Menopause*. 2013;20(2):138-45.
11. Pinkerton JV, Utian WH, Constantine GD, et al. Relief of vasomotor symptoms with the tissue-selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized, controlled trial. *Menopause*. 2009;16(6):1116-24.
12. Utian W, Yu H, Bobula J, et al. Bazedoxifene/conjugated estrogens and quality of life in postmenopausal women. *Maturitas*. 2009;63(4):329-35.
13. Kagan R, Williams RS, Pan K, et al. A randomized, placebo- and active-controlled trial of bazedoxifene/conjugated estrogens for treatment of moderate to severe vulvar/vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause*. 2010;17(2):281-9.
14. Bachmann G, Bobula J, Mirkin S. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on quality of life in postmenopausal women with symptoms of vulvar/vaginal atrophy. *Climacteric*. 2010;13(2):132-40.
15. Mirkin S, Komm BS, Pan K, et al. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on endometrial safety and bone in postmenopausal women. *Climacteric*. 2013;16(3):338-46.



16. Pinkerton JV, Harvey JA, Pan K, et al. Breast effects of bazedoxifene-conjugated estrogens: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2013;121(5):959-68.
17. Komm BS, Thompson JR, Mirkin S. Cardiovascular safety of conjugated estrogens plus bazedoxifene: meta-analysis of the SMART trials. *Climacteric.* 2015;18(4):503-11.
18. Hagen AA, Barr M, Diczfalusy E. Metabolism of 17-beta-oestradiol-4-14-C in early infancy. *Acta Endocrinol.* 1965;49:207-20.
19. Holinka CF, Diczfalusy E, Coelingh Bennink HJ. Estetrol: a unique steroid in human pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008;110:138-43.
20. Visser M, Foidart JM, Coelingh Bennink HJ. In vitro effects of estetrol on receptor binding, drug targets and human liver cell metabolism. *Climacteric.* 2008;11(suppl. 1):64-8.
21. Coelingh Bennink HJ, Holinka CF, Diczfalusy E. Estetrol review: profile and potential clinical applications. *Climacteric.* 2008;11(suppl. 1):47-58.
22. Coelingh Bennink HJ, Heegaard AM, Visser M, et al. Oral bioavailability and bone-sparing effects of estetrol in an osteoporosis model. *Climacteric.* 2008;11 (suppl. 1):2-14.
23. Heegaard AM, Holinka CF, Kenemans P, et al. Estrogenic uterovaginal effects of oral estetrol in the modified Allen-Doisy test. *Climacteric.* 2008;11 (suppl. 1):22-8.
24. Coelingh Bennink HJ, Skouby S, Bouchard P, et al. Ovulation inhibition by estetrol in an in vivo model. *Contraception.* 2008;77:186-90.
25. Holinka CF, Brincat M, Coelingh Bennink HJ. Preventive effect of oral estetrol in a menopausal hot flush model. *Climacteric.* 2008;11(suppl. 1):15-21.
26. Visser M, Holinka CF, Coelingh Bennink HJ. First human exposure to exogenous single-dose oral estetrol in early postmenopausal women. *Climacteric.* 2008;11(suppl. 1):31-40.
27. Gerard C, Blacher S, Communal L, et al. Estetrol is a weak estrogen antagonizing estradiol-dependent mammary gland proliferation. *J Endocrinol.* 2015;224:85-95.
28. Gerard C, Mestdagt M, Tskitishvili E, et al. Combined estrogenic and anti-estrogenic properties of estetrol on breast cancer may provide a safe therapeutic window for the treatment of menopausal symptoms. *Oncotarget.* 2015;6:17621-36.
29. Giretti MS, Montt Guevara MM, Cecchi E, et al. Effects of estetrol on migration and invasion in T47-D breast cancer cells through the actin cytoskeleton. *Front Endocrinol.* 2014;5:80.
30. Visser M, Kloosterboer HJ, Coelingh Bennink HJT. Estetrol prevents and suppresses mammary tumors induced by DMBA in a rat model. *Horm Mol Biol Clin Invest.* 2012;9:95-103.
31. Coelingh Bennink HJ, Verhoeven C, Zimmerman Y, et al. Clinical effects of the fetal estrogen estetrol in a multiple-rising-dose study in postmenopausal women. *Maturitas.* 2016;91:93-100.
32. Coelingh Bennink HJT, Verhoeven C, Zimmerman Y, et al. Pharmacokinetics of the fetal estrogen estetrol in a multiple-rising-dose study in postmenopausal women. *Climacteric.* 2017;20(3):285-9.
33. Coelingh Bennink HJT, Verhoeven C, Zimmerman Y, et al. Pharmacodynamic effects of the fetal estrogen estetrol in postmenopausal women: results from a multiple-rising-dose study. *Menopause.* 2017;24(6):677-85.
34. Singer CF, Bennink HJ, Natter C, et al. Antiestrogenic effects of the fetal estrogen estetrol in women with estrogen-receptor positive early breast cancer. *Carcinogenesis.* 2014;35:2447-51.

Quais são as reais contraindicações para a terapêutica hormonal?

Relator:

Luciano de Melo Pompei

Correlatores:

César Eduardo Fernandes • Eliana Aguiar Petri Nahás •
Jorge Nahas Neto • Karen Oppermann •
Marcelo Luis Steiner • Nilson Roberto de Melo •
Poli Mara Spritzer • Rogério Bonassi Machado

A elevada eficácia da terapêutica hormonal (TH) no manejo dos sintomas climatéricos é amplamente relatada¹⁻³, entretanto “contraindicações para a TH” são um assunto bastante desafiador. Reforça essa opinião o fato de que até recentemente nenhuma das mais importantes sociedades médicas internacionais que lidam com a menopausa claramente listou tais contraindicações^{1,2,4}. Uma exceção recente foi a North American Menopause Society que, em seu último posicionamento oficial, publicado em 2017, listou as seguintes contraindicações à TH: sangramento vaginal não explicado, doença hepática ativa grave, antecedentes de câncer de mama ou de endométrio, doença coronariana, acidente vascular cerebral, demência, risco elevado de doença tromboembólica venosa, porfiria cutânea tarda, hipertrigliceridemia; e também quando há preocupação de: a) reativação da endometriose; b) possibilidade da piora da enxaqueca; c) possibilidade de crescimento de leiomiomas³.

Para as conclusões deste relatório, foram levados em consideração os resultados de outros relatórios deste consenso e os detalhes dos tópicos cardiovascular, trombose venosa e cânceres devem ser

consultados nos respectivos relatórios. Além dos citados, outros tópicos são considerados a seguir.

Doenças hepática e biliar

O *Million Women Study*, um estudo observacional britânico, envolvendo mais de um milhão de mulheres, concluiu que a calculose biliar é frequente em mulheres na pós-menopausa. Observou-se também mais risco para a doença entre usuárias de TH (risco relativo [RR]: 1,64; intervalo de confiança [IC95%]: 1,58 a 1,69), porém o risco aumentou menos em usuárias de TH por via transdérmica (RR: 1,17, IC95%: 1,10 a 1,24) do que por via oral (RR: 1,74; IC95%: 1,68 a 1,80)⁵ (nível de evidência: A).

Por outro lado, *Study of Health in Pomerania* (SHIP), um estudo transversal com 994 mulheres na pós-menopausa, não encontrou associação entre TH e doença biliar⁶ (nível de evidência: B).

Dados do estudo randomizado, controlado por placebo, *Women's Health Initiative* (WHI) demonstraram aumento de risco de colecistopatia tanto para a terapêutica com estrogênio isolado (RR:



1,79; IC95%: 1,44-2,22) quanto para TH combinada (RR: 1,61; IC95%: 1,30-2,00). Também houve associação com maior possibilidade de procedimentos biliares, incluindo colecistectomia, com RR de 1,82 (IC95%: 1,45-2,30) e 1,63 (1,29 a 2,06), respectivamente (nível de evidência: A). Convém reforçar que o estudo WHI avaliou a TH administrada apenas por via oral e somente um tipo de estrogênio e um tipo de progestagênio⁷.

O Étude Épidémiologique de *Femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale* (estudo E3N), um grande estudo de coorte francês, avaliou 70.928 mulheres na pós-menopausa e encontrou aumento do risco de se submeter à colecistectomia para mulheres que receberam estrogênio oral isolado (*hazard ratio* [HR]: 1,36; IC95%: 1,03-1,65). Por outro lado, TH transdérmica não se associou a mais risco⁸ (nível de evidência: A).

Entretanto, não se encontrou nenhum estudo que tenha avaliado os efeitos de TH em mulheres previamente portadoras de calculose biliar. Mesmo assim, há quem considere que mulheres com cálculos biliares não deveriam receber TH⁹ (nível de evidência: D).

Um estudo transversal realizado por meio de questionários concluiu que a menopausa se associou à aceleração da fibrose hepática em mulheres infectadas com o vírus da hepatite C e que TH desacelerava esse processo, tornando-o similar ao de mulheres na menacme¹⁰ (nível de evidência: B).

Poucos estudos avaliaram os efeitos da TH em mulheres portadoras de cirrose biliar e os que o fizeram não apresentaram grandes casuísticas. Uma revisão sistematizada da Cochrane Library analisou dois estudos randomizados que, conjuntamente, contribuíram com 49 participantes. Os autores não encontraram evidências de que TH aumente a mortalidade de causa hepática, transplantes ou morbidade relacionada ao fígado. Também não houve efeito da TH nas concentrações séricas de bilirrubinas, todavia houve maior risco de eventos adversos e de abandono do tratamento

por eventos adversos associados à TH¹¹ (nível de evidência: B).

Em um desses estudos incluídos, as pacientes no grupo de tratamento ativo receberam estrogênio transdérmico e progestagênio oral. Houve um caso de elevação transitória e reversível de enzima hepática¹². Assim, pode-se sugerir o controle evolutivo de enzimas hepáticas em pacientes hepatopatas submetidas à TH (nível de evidência: D).

Quanto à doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), um estudo mostrou que a maior duração de período de hipoestrogenismo aumenta o risco de fibrose¹³ (nível de evidência: B). Um estudo brasileiro mostrou que mulheres na pós-menopausa têm maior chance de desenvolver DHGNA e que a TH diminui essa chance¹⁴ (nível de evidência: B). Os hormônios femininos devem ter papel protetor contra essa doença, pois um estudo mostrou maior prevalência de fibrose hepática em homens portadores de DHGNA em comparação a mulheres na menacme, porém similar à das mulheres na pós-menopausa¹⁵ (nível de evidência: B). Um estudo retrospectivo mostrou que a TH não aumenta o risco da DHGNA¹⁶ (nível de evidência: B).

Embora inexistam estudos que tenham testado a segurança da TH em mulheres com doença hepática aguda, esta tem sido considerada contraindicação formal à TH¹⁷ (nível de evidência: D).

Não há estudos para respaldar a escolha da via de administração estrogênica em portadoras de disfunção hepática, entretanto, considerando-se os efeitos da primeira passagem hepática quando da administração oral¹⁸, têm-se preferido as vias transdérmica ou percutânea nesses casos¹⁷ (nível de evidência: D).

Lúpus eritematoso sistêmico (LES)

Um estudo multicêntrico norte-americano, randomizado e controlado por placebo avaliou 351 mulheres lúpicas na pós-menopausa, a maioria (81,5%) com doença inativa e o restante com



doença estável (18,5%). Elas receberam estrogênio equino conjugado (EEC) e acetato de medroxi-progesterona (AMP) em esquema sequencial por 12 meses. O grupo TH teve maior risco de apresentar ativações (*flares*) leves ou moderadas do que o grupo placebo (RR: 1,34; $p = 0,01$). No grupo TH, houve um óbito, um caso de acidente vascular cerebral (AVC), dois de trombose venosa profunda (TVP) e um de trombose em anastomose arteriovenosa, enquanto no grupo placebo houve um caso de TVP. Os autores concluíram que a TH se associou a pequeno aumento do risco de ativações do lúpus, a maioria delas dos tipos leve ou moderada, e destacaram que seus achados não deveriam ser generalizados para mulheres com títulos elevados de anticorpos anticardiolipina, com anticoagulante lúpico ou com trombose prévia¹⁹ (nível de evidência: A).

Um estudo pequeno ($n = 32$) não revelou efeito de TH com estrogênio transdérmico e progestagênio oral por 12 meses na ativação de LES, todavia houve perda de seguimento de mais da metade das mulheres no grupo hormonal (8 de 15)²⁰ (nível de evidência: B).

Um estudo brasileiro com 30 mulheres na pós-menopausa comparou o uso da tibolona ao placebo por 12 meses. Não houve diferenças entre os grupos para o índice de atividade nem para a frequência de agudizações (*flares*)²¹ (nível de evidência: B).

Uma revisão sistematizada publicada em 2015 que considerou que apenas cinco estudos preenchiam os critérios de inclusão para análise, sendo dois estudos randomizados e três observacionais, concluiu haver alguma evidência de que a TH possa aumentar a chance de agudizações leves a mode-

radas do LES, porém não houve associação para agudizações graves. Segundo essa revisão, a TH parece ser bem tolerada e melhora a qualidade de vida das mulheres, entretanto ressalva que estudos maiores são necessários para se conhecer os efeitos de longo prazo da TH em mulheres lúpicas²² (nível de evidência: B).

Concluindo, o LES é considerado contraindicação relativa à TH²³, porém, como a doença pode aumentar o risco de eventos tromboembólicos venosos, se a TH for empregada, dever-se-á preferir a via transdérmica ou percutânea²⁴ (nível de evidência: D).

Porfirias

As porfirias são doenças caracterizadas por distúrbio no metabolismo do núcleo heme, podendo ter expressões cutâneas. A cirrose hepática colestatíca pode ocorrer em 10%. O estrogênio é um dos fatores que podem desencadear a doença²⁵.

Um estudo retrospectivo avaliou 190 mulheres na menacme e na pós-menopausa. Apesar de 25% das usuárias de pílula anticoncepcional terem apresentado crises de porfiria aguda intermitente, tendo sido considerado que a pílula as havia desencadeado, nenhuma das 22 mulheres na pós-menopausa que receberam TH apresentaram tal manifestação²⁶ (nível de evidência: C). Uma pequena série de casos também não encontrou recidiva da doença em sete usuárias de estrogênio transdérmico²⁷ (nível de evidência: C).

Em razão da falta de boas evidências para a segurança da administração da TH em mulheres com porfiria, costuma-se contraindicá-la¹⁷ (nível de evidência: D).

Conclusões da plenária

É muito difícil considerar uma determinada condição clínica ou a presença de comorbidades como contraindicações absolutas à TH. Mesmo diante de situações que, em princípio, poderiam ser consideradas contraindicações, o juízo clínico encontra por vezes respaldo para o seu emprego. Uma análise individualizada pode encontrar uma alternativa de TH que se justifique ante a singularidade do



caso. Nessas circunstâncias, a escolha da melhor via de administração, dose e regime terapêutico a serem empregados, bem como o tempo de tratamento são de crucial importância.

Sob essa ótica, a lista que se segue de contraindicações deve ser vista na individualidade de cada caso e não como um arrolamento hermético e decisório para todos os casos. De outra parte, diante das supostas situações de contraindicações da TH em que se opta, após um julgamento clínico criterioso, pelo emprego dessa modalidade de tratamento para casos selecionados, deve-se esclarecer à paciente quanto às limitações de conhecimento existentes e as razões que fundamentam o emprego da TH na conjuntura singular do seu caso. Ademais, após completa compreensão, é imperioso que dela se obtenha consentimento para tanto. Mediante todas essas considerações, têm-se que:

- São contraindicações à TH:
 - Doença hepática descompensada (nível de evidência: D).
 - Câncer de mama (nível de evidência: B).
 - Câncer de endométrio (nível de evidência: B).
 - Lesão precursora para o câncer de mama (nível de evidência: D).
 - Porfiria (nível de evidência: D).
 - Sangramento vaginal de causa desconhecida (nível de evidência: D).
 - Doenças coronariana (nível de evidência: A) e cerebrovascular (nível de evidência: D).
 - Doença trombotica ou tromboembólica venosa (nível de evidência: B) - levar em conta a via de administração.
 - Lúpus eritematoso sistêmico com elevado risco tromboembólico (nível de evidência: D).
 - Meningeoma – apenas para o progestagênio (nível de evidência: D).
- A TH não está contraindicada nas seguintes situações:
 - Hipertensão arterial controlada (nível de evidência: B).
 - *Diabetes mellitus* controlado (nível de evidência: B).
 - Hepatite C (nível de evidência: B).
 - Antecedente pessoal de neoplasia hematológica (nível de evidência: D).
 - Após os cânceres:
 - De pele (nível de evidência: D).
 - Ovariano (nível de evidência: B) (exceto subtipo endometriode).
 - Cervicouterino escamoso (nível de evidência: B).
 - Vaginal ou vulvar (nível de evidência: D).
 - Colorretal (nível de evidência: D).
 - Pulmonar (nível de evidência: D).
 - Tireoidiano (nível de evidência: D).
 - Hepático (nível de evidência: D).
 - Renal (nível de evidência: D).
 - Gástrico (nível de evidência: D).



Referências bibliográficas

1. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109-50.
2. Panay N, Hamoda H, Arya R, Savvas M. The 2013 British Menopause Society & Women's Health Concern. *Menopause Int*. 2013; 19(2):59-68.
3. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728-53.
4. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2012;19(3):257-71.
5. Liu B, Beral V, Balkwill A, et al. Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study. *BMJ*. 2008;337:a386.
6. Schwarz S, Völzke H, Baumeister SE, et al. Menopausal hormone therapy and gallbladder disease: the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(1):51-9.
7. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA*. 2005;293(3):330-9.
8. Racine A, Bijon A, Fournier A, et al. Menopausal hormone therapy and risk of cholecystectomy: a prospective study based on the French E3N cohort. *CMAJ*. 2013;185(7):555-61.
9. Dhiman RK, Chawla YK. Is there a link between oestrogen therapy and gallbladder disease? *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5(1):117-29.
10. Di Martino V, Lebray P, Myers RP, et al. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long-term benefit of estrogen exposure. *Hepatology*. 2004;40(6):1426-33.
11. Rudic JS, Poropat G, Krstic N, et al. Hormone replacement for osteoporosis in women with primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 2, Art. No. CD009146. DOI: 10.1002/14651858.CD009146.pub12.
12. Ormarsdóttir S, Mallmin H, Naessén T, et al. An open, randomized, controlled study of transdermal hormone replacement therapy on the rate of bone loss in primary biliary cirrhosis. *J Intern Med*. 2004;256(1):63-9.
13. Klair JS, Yang JD, Abdelmalek MF, et al. A longer duration of estrogen deficiency increases fibrosis risk among postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2016;64(1):85-91.
14. Florentino GS, Cotrim HP, Vilar CP, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in menopausal women. *Arq Gastroenterol*. 2013;50(3):180-5.
15. Yang JD, Abdelmalek MF, Pang H, et al. Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2014;59(4):1406-14.
16. Chung GE, Yim JY, Kim D, et al. The influence of metabolic factors for nonalcoholic fatty liver disease in women. *Biomed Res Int*. 2015;2015:131528.
17. Spritzer PM, Wender MCO. Terapia hormonal: quando não usar. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(7):1058-63.
18. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric*. 2005;8(suppl. 1):3-63.
19. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;142(12 Pt 1):953-62.
20. Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A, et al. The effect of 1-year transdermal estrogen replacement therapy on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in osteopenic postmenopausal systemic lupus erythematosus patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporos Int*. 2004;15(5):396-404.
21. Vieira CS, Pereira FV, de Sá MF, et al. Tibolone in postmenopausal women with systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Maturitas*. 2009 Mar 20;62(3):311-6.
22. Khafagy AM, Stewart KI, Christianson MS, et al. Effect of menopause hormone therapy on disease progression in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Maturitas*. 2015;81(2):276-81.
23. Cravioto MD, Durand-Carbajal M, Jiménez-Santana L, et al. Efficacy of estrogen plus progestin on menopausal symptoms in women with systemic lupus erythematosus: a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(12):1654-63. doi: 10.1002/acr.20608.
24. Gompel A, Piette JC. Systemic lupus erythematosus and hormone replacement therapy. *Menopause Int*. 2007;13(2):65-70.
25. Gross U, Hoffmann GF, Doss MO. Erythropoietic and hepatic porphyrias. *J Inher Metab Dis*. 2000;23(7):641-61.
26. Andersson C, Innala E, Bäckström T. Acute intermittent porphyria in women: clinical expression, use and experience of exogenous sex hormones. A population-based study in northern Sweden. *J Intern Med*. 2003;254(2):176-83.
27. Bulaj ZJ, Franklin MR, Phillips JD, et al. Transdermal estrogen replacement therapy in postmenopausal women previously treated for porphyria cutanea tarda. *J Lab Clin Med*. 2000;136(6):482-8.



Como tratar os sintomas vasomotores sem o emprego da terapêutica hormonal?

Relatora:

Lucia Helena Simões da Costa Paiva

Correlatores:

Ana Lucia Ribeiro Valadares • Luiz Francisco Cintra Baccaro

Os sintomas vasomotores são comuns e afetam grande parte das mulheres na peri e na pós-menopausa. Apesar de a terapêutica hormonal (TH) ser considerada o tratamento mais eficaz para aliviar os sintomas vasomotores, outras opções podem ser necessárias especialmente em mulheres sintomáticas que apresentam contraindicações médicas ao uso de hormônios ou que, por preferência pessoal, não desejam usar TH.

Diferentes tipos de terapia vêm sendo empregadas na tentativa de reduzir os sintomas vasomotores sem a utilização de hormônios. Podemos dividi-las entre terapias não farmacológicas ou comportamentais, terapias farmacológicas alternativas (fitoterápicos) e terapias farmacológicas.

Terapias comportamentais

Mudanças de estilo de vida

Apesar de possuir efeitos benéficos sobre diversos aspectos da saúde física e psicológica do indivíduo, a realização de exercícios físicos aeróbicos não tem efeito benéfico comprovado sobre os sintomas vasomotores. Uma revisão sistemática com metanálise realizada por Daley et al. (2014) não encontrou efeitos benéficos dos exercícios físicos

para melhorar os sintomas vasomotores¹ (nível de evidência: A). Medidas de senso comum, como diminuição do consumo de álcool e cafeína, ingestão de alimentos e bebidas refrescantes, preferência por ambientes com temperatura amena e uso de roupas leves, são recomendáveis, apesar da escassez de dados provenientes de ensaios clínicos bem estruturados² (nível de evidência: B).

Acupuntura

Uma metanálise recente concluiu que a acupuntura é um tratamento complementar ou isolado para reduzir os sintomas vasomotores e melhorar a qualidade de vida, com a ressalva que de que o benefício clínico associado à acupuntura pode ser devido, em parte, ou totalmente a efeitos inespecíficos³ (nível de evidência: A). A segurança da acupuntura no tratamento dos sintomas vasomotores não foi rigorosamente examinada, mas não parece haver danos potenciais significativos^{3,4}.

Terapias farmacológicas alternativas

Fitoterápicos

As isoflavonas são uma classe de fitoquímicos que se ligam aos receptores de estrogênio (RE)



em animais e seres humanos. Têm maior afinidade para RE- β do que por RE- α e possuem propriedades tanto como agonistas quanto antagonistas do estrogênio. As isoflavonas incluem genisteína, daidzeína, gliciteína, biochanina e formononetina. A genisteína e a daidzeína são encontradas em quantidades elevadas na soja e em produtos desta, assim como no *Trifolium pratense* L. (*red clover*) kudzu e no amendoim. A eficácia terapêutica da suplementação de soja pode variar com base nas quantidades relativas de genisteína e daidzeína contidas nos diferentes suplementos.

A quantidade de genisteína contida nos suplementos parece ser de grande importância. Suplementos de isoflavonas com o maior conteúdo de genisteína (> 18,8 mg) foram os mais efetivos, enquanto os com baixo teor de genisteína (por exemplo, feitos com o germe de soja) não foram eficazes nos sintomas pós-menopausais. As isoflavonas podem ter efeitos diversos se utilizadas isoladamente ou em compostos que contenham as três isoflavonas (genisteína, daidzeína e gliciteína)^{5,6}.

Para a daidzeína agir, é necessário que seja metabolizada em equol por ação de bactérias intestinais. O equol é quimicamente uma isoflavona (uma isoflavona reduzida) com propriedades estrogênicas não hormonais que se liga a ambos os receptores de estrogênio, mas com uma elevada afinidade para RE- β , exercendo atividade biológica sobre o metabolismo de esteroides. Assim, as mulheres que não apresentam essa conversão intestinal em equol não seriam suscetíveis a responder ao tratamento com isoflavonas. Isso pode, em parte, explicar as diferenças de resposta entre aquelas que podem converter a isoflavona daidzeína em equol e, portanto, mostram eficácia de um suplemento, e as não conversoras, que provavelmente não responderiam⁵. Um estudo com suplementação de equol mostra melhora de alguns sintomas climatéricos e da qualidade de vida após 12 semanas de tratamento⁶ (nível de evidência: A).

Uma revisão sistemática com metanálise realizada por Lethaby et al. concluiu que ainda não há evidências concretas de que os fitoestrogênios efetivamente reduzem os fogachos e suores noturnos em mulheres climatéricas. Os autores ressaltam, porém, que os benefícios derivados dos concentrados de genisteína devem ter melhor investigação⁶ (nível de evidência: A). Uma metanálise mais recente que avaliou a eficácia das isoflavonas mostrou resultados favoráveis quando comparadas ao placebo⁷ (nível de evidência: A).

Em 2017, uma metanálise publicada por Sarri et al. com 32 estudos e tamanho de amostra de 4.165 mulheres comparou a eficácia de 12 diferentes classes de tratamento para ondas de calor. Foram comparados a TH oral e transdérmica, antidepressivos, acupuntura, fitoterápicos e placebo, concluindo que as isoflavonas e *Black cohosh* foram superiores ao placebo e aos ISRS, embora inferiores à TH⁸.

A *Cimicifuga racemosa* ou *Actaea racemosa* L. (*Black cohosh*) também é uma terapia medicamentosa alternativa utilizada para tratar os sintomas vasomotores, porém os dados de ensaios clínicos sobre eficácia e segurança de uso são conflitantes. Uma revisão sistemática com metanálise realizada por Leach et al.⁹ não encontrou efeitos benéficos da *Cimicifuga racemosa* sobre a frequência de fogachos ou escores de sintomas menopausais (nível de evidência: A). Porém, em razão da heterogeneidade entre os estudos, ainda é necessária investigação clínica sobre seu efeito⁹ (nível de evidência: A). Outras composições contendo medicamentos alternativos, como erva-de-são-joão, ginkgo biloba e ginseng, não têm eficácia comprovada contra os sintomas vasomotores². Não há segurança quanto ao consumo de soja ou isoflavonas por mulheres com histórico de câncer de mama. Estudos em humanos mostram efeito nulo ou protetor, porém estudos com roedores e culturas celulares demonstram possível associação de risco¹⁰.



Os fitomedicamentos atualmente aprovados pela ANVISA para o tratamento dos sintomas do climatério são os derivados de *Glycine max* L. Merr. (soja), *Trifolium pratense* L. e *Actaea racemosa* L. ou Black cohosh¹¹.

Há uma grande quantidade de estudos sobre a eficácia desses produtos, porém os dados têm pouco poder estatístico em razão de amostras pequenas, diferentes formulações, dosagens e duração de seguimento variada². Os processos de fabricação são múltiplos e a composição é variável. Portanto, são necessários mais estudos para comprovar se os suplementos com isoflavonas são eficazes para mulheres com sintomas vasomotores^{12,13}.

Terapia farmacológica

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina e inibidores seletivos da recaptação de serotonina-norepinefrina

Dentre as terapias farmacológicas, incluem-se alguns inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) como paroxetina, escitalopram, citalopram, sertralina, e inibidores seletivos da recaptação de serotonina-norepinefrina (IRSN), como venlafaxina e desvenlafaxina, medicações que aumentam os níveis de serotonina e norepinefrina, ambas implicadas na origem das ondas de calor. Apesar de alguns dados conflitantes, tais antidepressivos se mostraram efetivos na redução dos fogachos em mulheres climáticas^{14,15} (nível de evidência: A). Metanálises recentes indicam que paroxetina, citalopram, escitalopram, venlafaxina e desvenlafaxina são os mais efetivos, reduzindo em cerca de 65% a frequência e a severidade das ondas de calor¹⁴, enquanto a fluoxetina e a sertralina parecem ser menos efetivas ou apresentam eficácia duvidosa^{14,15} (nível de evidência: A).

• Venlafaxina

Venlafaxina é um antidepressivo inibidor da recaptação de serotonina-norepinefrina que tem sido estudado nas doses diárias de 37,5 mg, 75 mg e 150 mg para tratar as ondas de calor. Doses de 37,5 e 75 mg mostraram-se efetivas na melhora tanto da frequência quanto da severidade das ondas de calor¹⁶ (nível de evidência: A). Em 2000, Loprinziet al. conduziram um ensaio clínico randomizado duplo-cego com 191 mulheres randomizadas para receberem venlafaxina nas doses de 37,5, 75 ou 150 mg/dia ou placebo. A redução nas ondas de calor foi de 37%, 61% e 61%, respectivamente, enquanto que no grupo placebo foi de apenas 27%, porém com maior incidência de efeitos colaterais, como boca seca no grupo que recebeu venlafaxina em doses mais elevadas de 75 e 150 mg/dia¹⁷ (nível de evidência: A).

Existem poucos ensaios clínicos que compararam diretamente a eficácia dos antidepressivos com a TH. Um recente ensaio clínico que comparou a eficácia de estradiol em baixa dose (0,5 mg/dia) versus venlafaxina na dose de 75 mg/dia e placebo mostrou que ambos são mais efetivos que placebo para tratar os sintomas vasomotores em mulheres de meia-idade. Embora a eficácia do estradiol em baixa dose tenha sido ligeiramente superior (redução de 52%) à da venlafaxina (redução de 48%), a diferença é pequena e de pouca importância clínica¹⁸ (nível de evidência: A). Outra metanálise recente comparou a eficácia do tratamento com IRSN com TH e mostrou que, após oito semanas de uso, a venlafaxina na dose de 75mg mostrou uma redução na frequência de sintomas vasomotores com menos 1,8 episódio de ondas de calor ao dia (IC95%: - 2,8 a - 0,8), semelhante ao observado com baixa dose de estradiol (0,5 mg/dia), que foi de menos 2,4 episódios de ondas de calor/dia (IC95%: - 3,4 a - 1,3)¹⁹ (nível de evidência: A).

Os efeitos adversos da venlafaxina incluem náusea, cefaleia, sonolência e boca seca, sendo mais comuns com altas doses da medicação.



• **Desvenlafaxina**

O succinato de desvenlafaxina também é um IRSN efetivo no tratamento dos sintomas vasomotores associados à menopausa. Um ensaio clínico randomizado e controlado com placebo avaliou a eficácia e segurança de duas diferentes doses de desvenlafaxina (100 mg e 150 mg) em comparação com placebo. Foram tratadas 458 mulheres na pós-menopausa e, após 12 semanas de tratamento, observou-se redução no número de ondas de calor de 65,4% e 66,6%, respectivamente, comparada a 50,8% no grupo placebo. O número de despertares noturnos também foi significativamente reduzido durante o tratamento com desvenlafaxina²⁰ (nível de evidência: A).

Em 2013, outro ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo avaliou a desvenlafaxina na dose de 100 mg/dia em 365 mulheres na pós-menopausa com sintomas vasomotores acompanhadas por 12 meses. A desvenlafaxina foi significativamente mais efetiva que o placebo, reduzindo em 64% o número e a severidade das ondas de calor comparado a 41% no grupo que recebeu placebo²¹ (nível de evidência: A). Mulheres pós-menopáusicas com ondas de calor moderadas a severas tratadas com desvenlafaxina apresentam rápida redução de sintomas que se manteve mesmo após um ano do início do tratamento²² (nível de evidência: A).

O perfil de tolerabilidade da desvenlafaxina é semelhante e consistente com outros ISRS/IRSN, mas estudos não têm mostrado evidências de aumento de peso ou disfunção sexual, efeitos colaterais normalmente associados a tal classe de fármacos²⁰ (nível de evidência: A).

• **Paroxetina**

A paroxetina é um antidepressivo inibidor da serotonina que tem demonstrado ser um dos antidepressivos mais eficazes para tratamento das on-

das de calor em doses que variam de 7,5, 10, 12,5 e 20 mg/dia²³⁻²⁶ (nível de evidência: A). Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo avaliou os efeitos da paroxetina em doses de 12,5 ou 25 mg/dia em 165 mulheres na pós-menopausa que apresentavam fogachos durante seis semanas. Ao final do estudo, as mulheres que usaram paroxetina apresentaram redução média de 62,2% (12,5 mg) e 64,6% (25 mg) na incidência de fogachos, enquanto o grupo que usou placebo apresentou redução de apenas 37,8%²³ (nível de evidência: A). Em 2005, outro ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo comparou o efeito de paroxetina nas doses de 10 e 20 mg/dia com placebo sobre a incidência de ondas de calor em 279 mulheres climatéricas. As mulheres que usaram paroxetina apresentaram redução na incidência de fogachos de 40,6% (10 mg/dia) e 51,7% (20 mg/dia), valores significativamente maiores do que as que usaram placebo. A eficácia foi considerada semelhante entre as duas doses, porém as que usaram paroxetina em menor dose foram menos propensas a descontinuar o tratamento²⁴ (nível de evidência: A). Tais dados sugerem que é adequado iniciar o tratamento com doses mais baixas, aumentando-se a dose se não houver resposta clínica.

Posteriormente, uma metanálise que utilizou os dados desses dois estudos com paroxetina confirmou o efeito significativo do fármaco, que leva à redução média de um fogacho e meio por dia (DM: -1,66; IC95%: - 2,43 a - 0,89)²⁵ (nível de evidência: A). Uma recente metanálise publicada por Shams et al. (2014) incluindo 11 ensaios clínicos com 2.069 mulheres comparou a eficácia dos diferentes ISRS entre si e mostrou que a paroxetina foi um dos antidepressivos mais eficazes em reduzir as ondas de calor¹⁵ (nível de evidência: A). Outra metanálise que avaliou a eficácia dos antidepressivos incluindo 18 ensaios clínicos concluiu que a paroxetina pode ser considerada um tratamento não hormonal de primeira linha com boa relação custo-efetividade e boa tolerância¹⁴ (nível de evidência: A).



Os efeitos adversos mais frequentes do tratamento com os ISRS incluem náusea, sonolência, tontura, boca seca e diminuição da libido, melhorando com o decorrer do uso^{14,15} (nível de evidência: A).

- **Outros: escitalopram e citalopram, sertralina, fluoxetina**

A sertralina tem sido utilizada na dose de 50 mg/dia para tratamento das ondas de calor. Alguns estudos têm mostrado melhora significativa na frequência e intensidade das ondas de calor²⁶ (nível de evidência: A) com essa dosagem, entretanto outros estudos não mostram uma melhora significativa^{15,27} (nível de evidência: A). É importante ressaltar que todos os estudos usando sertralina para ondas de calor apresentam limitações significantes, o que dificulta a interpretação dos resultados. Escitalopram nas doses de 10 a 20 mg/dia tem mostrado ser efetivo na melhora dos sintomas vasomotores^{19,28,29} (nível de evidência: A). Freeman et al. (2011) realizaram um estudo com 205 mulheres sintomáticas e mostrou uma redução significativa tanto na frequência como na severidade das ondas de calor comparado ao placebo (47% versus 33%; $p < 0,001$; 24% versus 14%, $p < 0,001$)²⁹ (nível de evidência: A). Os estudos MsFLASH (*Menopausal Strategies: Finding Lasting Answers to Symptoms and Health*) comparam a eficácia do escitalopram 10 e 20 mg com 17-betaestradiol 0,5 mg/dia, via oral, e venlafaxina 75 mg, tendo mostrado eficácia semelhante entre esses três grupos de tratamento¹⁹ (nível de evidência: A).

Existem poucos ensaios clínicos com número adequado de participantes que tenham avaliado os efeitos do citalopram de 10, 20 e 30 mg/dia comparado ao placebo. Houve melhora da frequência e intensidade das ondas de calor independentemente da dose utilizada³⁰ (nível de evidência: A). A dose de 30 mg não é recomendada para essa indicação em razão da toxicidade e dos poucos benefícios

em relação a doses menores. A fluoxetina na dose de 20 mg a 40 mg tem mostrado resultados conflitantes. Alguns estudos indicam alguma melhora das ondas de calor³¹, entretanto resultados de metanálises mostram que a fluoxetina não diminui a frequência de ondas de calor diárias ou é pouco efetiva quando comparada a placebo^{15,25} (nível de evidência: A).

É importante ressaltar que alguns antidepressivos podem interferir no metabolismo do tamoxifeno mediante a inibição dos citocromos CYP 3A e CYP 2D6, enzimas necessárias à metabolização do tamoxifeno em seu metabólito ativo, o endoxifeno, diminuindo, assim, o efeito do tratamento da neoplasia da mama. Dentre eles, a utilização de paroxetina ou fluoxetina não é recomendada pela maior interferência no metabolismo do tamoxifeno³². Assim, recomenda-se cautela na escolha de antidepressivos para tratamento de sintomas vasomotores em mulheres com câncer de mama usuárias de tamoxifeno.

Clonidina

A clonidina, um agonista alfa-adrenérgico com ação anti-hipertensiva que atua mediante redução das reatividades vasculares central e periférica, mostrou alguma efetividade na redução dos sintomas vasomotores. Uma metanálise que avaliou dez estudos com clonidina mostrou que nos estudos com seguimento por quatro semanas tal fármaco levou à redução média de um fogacho por dia (DM: - 0,95; IC95%: -1,44 a - 0,47) e nos estudos com seguimento de oito semanas ela, levou a uma redução média de um fogacho e meio por dia (DM: -1,63; IC95%: -2,76 a -0,50)²⁵ (nível de evidência: A), porém dados sobre a segurança do uso da medicação são limitados. Alguns dos efeitos colaterais incluem boca seca, insônia e sonolência⁸. Comparada aos antidepressivos, sua eficácia é menor^{33,34}. Por sua baixa eficácia e alguns efei-



tos colaterais, como tontura, hipotensão, dor de cabeça e boca seca, observados particularmente com doses mais elevadas, seu uso para tratamento dos sintomas vasomotores é limitado^{33,34} (nível de evidência: A).

Gabapentina

A gabapentina, um anticonvulsivante análogo do ácido gama-aminobutírico (GABA), cuja ação, embora pouco conhecida, parece envolver um efeito direto no centro termorregulador do hipotálamo, também apresenta efetividade para tratar os sintomas vasomotores. Sabe-se que atravessa a barreira hematoencefálica e mimetiza as ações do

GABA. Tem sido estudada nas doses que variam de 900 (divididas em três doses diárias de 300 mg) a 2.400 mg/dia com redução de 50% nas ondas de calor³⁵⁻³⁷. Uma metanálise realizada com dois ensaios clínicos^{35,36} (nível de evidência: A) mostrou que a gabapentina na dose 900 mg/dia diminui a ocorrência de, em média, dois fogachos por dia (DM: - 2,05; IC95%: - 2,80 a - 1,30)²⁵ (nível de evidência: A). Os efeitos adversos mais comuns com o uso da gabapentina são tontura, sonolência e edema periférico, mais frequentes nas primeiras semanas, mas melhoram com a continuidade do uso. A gabapentina, os ISRS e os IRSN têm efeito parecido na redução dos fogachos.

Conclusões da plenária

- Para mulheres com sintomas de ondas de calor que não desejam ou tenham contra-indicação à TH, algumas terapias não hormonais mostram eficácia moderada no alívio dos sintomas.
- Dados não mostram efeito comprovado de mudanças no estilo de vida para reduzir sintomas vasomotores. A acupuntura pode ter alguma eficácia (nível de evidência: B). Em razão da grande variedade de compostos, estudos sobre a eficácia dos fitoestrogênios apresentam resultados controversos para tratar os sintomas vasomotores (nível de evidência: A).
- Alguns ISRS ou IRSN e gabapentina são eficazes em reduzir sintomas vasomotores (nível de evidência: A).
- Paroxetina e fluoxetina não devem ser utilizadas em usuárias de tamoxifeno pela possibilidade de interferirem negativamente em seu efeito no tratamento do câncer de mama (nível de evidência: D).

Referências bibliográficas

1. Daley A, Stokes-Lampard H, Thomas A, et al. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Nov 28;(11):CD006108.
2. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin n. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2014;123(1):202-16.
3. Befus D, Coeytaux RR, Goldstein KM, et al. management of menopause symptoms with acupuncture: an umbrella systematic review and meta-analysis. *J Altern Complement Med.* 2018 Jan 3. doi: 10.1089/acm.2016.0408. [Epub ahead of print].
4. Goldstein KM, Coeytaux RR, Williams JW Jr, et al. Nonpharmacologic treatments for menopause associated vasomotor symptoms [Internet]. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); 2016 Jul. VA Evidence-based Synthesis Program Reports.
5. Setchell KDR. The history and basic science development of soy isoflavones. *Menopause.* 2017 Dec;24(12):1338-1350.
6. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, et al. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Dec 10;12:CD001395.
7. Chen Mn, Lin CC, Liu CF. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric.* 2015 Apr;18(2):260-9.
8. Sarri G, Pedder H, Dias S, et al. Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review



- and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause. *BJOG*. 2017 Sep;124(10):1514-23.
9. Leach MJ, Moore V. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;9:CD0072.
 10. Utian WH. NAMS. The role of soy isoflavones in menopausal health: report of North American Menopause Society Menopause. 2011;18(7):732-53.
 11. Brasil. Ministério da Saúde. Agência de Vigilância Sanitária (Anvisa). Memento fitoterápico. Farmacopeia brasileira. Brasília: Anvisa, 2016.
 12. Santen RJ, Loprinzi, CH. Patient education: nonhormonal treatments for menopausal symptoms (Beyond the Basics). Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/nonhormonal-treatments-for-menopausal-symptoms-beyond-the-basics>. Acesso em: 16 fev 2017.
 13. The North American Menopause Society. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement. *Menopause*. 2015 Nov;22(11):1155-72.
 14. Handley AP1, Williams M. The efficacy and tolerability of SSRI/SNRIs in the treatment of vasomotor symptoms in menopausal women: a systematic review. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2015 Jan;27(1):54-61.
 15. Shams T, Firwana B, Habib F, et al. SSRIs for hot flashes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Gen Intern Med*. 2014 Jan;29(1):204-13.
 16. Carpenter JS, Storniolo AM, Johns S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trials of venlafaxine for hot flashes after breast cancer. *Oncologist*. 2007;12(1):124-35.
 17. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000 Dec 16;356(9247):2059-63.
 18. Joffe H, Guthrie KA, LaCroix AZ, et al. Low-dose estradiol and the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine for vasomotor symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014 Jul;174(7):1058-66.
 19. Guthrie KA, LaCroix AZ, Ensrud KE, et al. Pooled analysis of six pharmacologic and nonpharmacologic interventions for vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol*. 2015 Aug;126(2):413-22.
 20. Archer DF, Seidman L, Constantine GD, et al. A double-blind, randomly assigned, placebo-controlled study of desvenlafaxine efficacy and safety for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Feb;200(2):172.e1-10.
 21. Pinkerton JV, Constantine G, Hwang E, et al. Desvenlafaxine compared with placebo for treatment of menopausal vasomotor symptoms: a 12-week, multicenter, parallel-group, randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial. *Menopause*. 2013;20(1):28-37.
 22. Pinkerton JV, Archer DF, Guico-Pabia CJ, et al. Maintenance of the efficacy of desvenlafaxine in menopausal vasomotor symptoms: a 1-year randomized controlled trial. *Menopause*. 2013;20(1):38-46.
 23. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, et al. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289(21):2827-34.
 24. Stearns V, Slack R, Greep N, et al. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 2005;23(28):6919-30.
 25. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006;295:2057-71.
 26. Gordon PR, Kerwin JP, Boesen KG, et al. Sertraline to treat hot flashes: a randomized controlled, double-blind, crossover trial in a general population. *Menopause*. 2006;13(4):568-75.
 27. Grady D, Cohen B, Tice J, et al. Ineffectiveness of sertraline for treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007; 109(4):823-30.
 28. Carpenter JS, Guthrie KA, Larson JC, et al. Effect of escitalopram on hot flash interference: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril*. 2012;97(6):1399-404.
 29. Freedman RR, Kruger ML, Tancer ME. Escitalopram treatment of menopausal hot flashes. *Menopause*. 2011;18(8):893-6.
 30. Barton DL, LaVasseur BI, Sloan JA, et al. Phase III, placebo-controlled trial of three doses of citalopram for the treatment of hot flashes: NCCTG trial N05C9. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3278-83.
 31. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1578-83.
 32. Desmarais JE, Looper KJ. Interactions between tamoxifen and antidepressants via cytochrome P450 2D6. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(12):1688-97.
 33. Rada G, Capurro D, Pantoja T, et al. Non-hormonal interventions for hot flashes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Sep 8;(9):CD004923.
 34. Boekhout AH, Vincent AD, Dalesio OB, et al. Management of hot flashes in patients who have breast cancer with venlafaxine and clonidine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 10;29(29):3862-8.
 35. Bordeleau L, Pritchard KI, Loprinzi CL, et al. Multicenter, randomized, cross-over clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2010;28(35):5147-52.
 36. Pinkerton JV, Kagan R, Portman D, et al. Phase 3 randomized controlled study of gastro-retentive gabapentin for the treatment of moderate-to-severe hot flashes in menopause. *Menopause*. 2014;21:567-73.
 37. Cobin RH, Goodman NF, AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on Menopause-2017 Update. *Endocrine Practice*. 2017 Jul;23(7):869-80.



Tratamento da atrofia vaginal com e sem o uso de hormônios

Relator:

Luciano de Melo Pompei

Correlatores:

Rogério Bonassi Machado • Nilson Roberto de Melo • César Eduardo Fernandes

O hipoestrogenismo sistêmico que caracteriza a pós-menopausa causa atrofia da mucosa vaginal e da pele da região genital, levando ao surgimento de sintomas, sendo o ressecamento um dos mais prevalentes, que pode manifestar-se como prurido, ardor, dispareunia, entre outros¹. O aumento de prevalência desses sintomas apresenta clara relação com o tempo decorrido da menopausa. Segundo Dennerstein et al., a prevalência na perimenopausa inicial é de 4%, no primeiro ano de pós-menopausa é de 25% e no terceiro ano atinge 47%².

Um grande estudo multinacional com mulheres na pós-menopausa, o *Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes* (VIVA), reportou que a atrofia vaginal fazia com que as mulheres se sentissem menos sensuais, mais envelhecidas, com prejuízos no relacionamento conjugal e com efeitos negativos na autoestima³.

Da mesma forma, o estudo *Real Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes* (REVIVE), realizado com mulheres norte-americanas, também mostrou prejuízo na qualidade de vida dessas mulheres decorrente da atrofia vaginal⁴.

Desta forma, é importante prestar atenção a tais consequências do hipoestrogenismo e tratá-las adequadamente.

Estrogênio vaginal

Embora a estrogênio terapia sistêmica possa aliviar as manifestações da atrofia vaginal, o estrogênio de aplicação local é preferível caso não existam outras queixas relacionadas ao hipoestrogenismo, além disso se mostra mais eficaz do que a estrogênio terapia sistêmica^{5,6} (nível de evidência: B).

Uma revisão sistematizada da Cochrane Library contemplando estudos publicados até abril de 2016 mostrou que os estrogênios de aplicação vaginal são eficazes no alívio dos sintomas decorrentes da atrofia vaginal⁷ (nível de evidência: A).

Segundo informações do *Women's Health Initiative Observational Study* (WHI-OS), o uso de estrogênio vaginal não modificou o risco de acidente vascular cerebral, câncer de mama, câncer de endométrio, câncer colorretal e trombose venosa em comparação às não usuárias⁸ (nível de evidência: A).

Embora a maioria das mulheres com queixas relacionadas à atrofia vaginal possa utilizar estrogênio tópico, pode haver contraindicações a seu uso, tais como sangramento vaginal ou uterino ainda sem diagnóstico estabelecido e na presença de tumores estrogênio-dependentes ou mesmo após seus tratamentos (nível de evidência: D).



Há ainda que se mencionar que seu uso não foi estudado em mulheres com elevado risco para trombose venosa⁵. Entretanto, considerando que são doses baixas de estrogênio, que não realizam o fenômeno conhecido como primeira passagem hepática e com base no resultado do estudo WHI-OS⁸, é provavelmente seguro o uso de estrogênio tópico vaginal em mulheres de risco elevado para trombose venosa (nível de evidência: D).

No Brasil, há cremes e óvulos vaginais de estrogênios. As composições disponíveis comercialmente são o estriol e o promestrieno⁹. Havia, ainda, o creme vaginal de estrogênios conjugados, entretanto sua comercialização foi interrompida e sem previsão de retorno¹⁰.

O estriol, mesmo que aplicado por via vaginal, é absorvido e pode ser detectado no sangue periférico, entretanto, diferentemente da estrona, o estriol não pode ser transformado em estradiol e é considerado um estrogênio fraco¹¹. Apesar de ser absorvido, aparentemente não apresenta efeito de aumento da espessura endometrial quando administrado por via vaginal na frequência de duas vezes por semana¹². Um estudo de coorte mostrou que o estriol em uso oral pode aumentar o risco para hiperplasia e câncer endometrial, entretanto, isto não ocorreu para o uso de estrogênios fracos por via vaginal¹³ (nível de evidência: B).

Por sua vez, absorção do promestrieno quando administrado por via vaginal, é considerada desprezível¹⁴ (nível de evidência: C). Apesar disso, a bula traz informação de ter seu uso contraindicado na eventualidade de doenças estrogênio-dependentes ou estrogênio-relacionados, tais como após os cânceres de mama, de endométrio, trombose venosa, entre outros. O mesmo ocorre na bula de creme vaginal de estriol.⁹

Cumpra lembrar que o estriol para uso vaginal está disponível na apresentação creme, enquan-

to o promestrieno existe nas apresentações creme e óvulo vaginal⁹.

Fora do Brasil, há outras duas modalidades de administração vaginal de estrogênio: o estradiol na forma de comprimidos vaginais e o anel vaginal de estradiol.

Os primeiros comprimidos vaginais de estradiol liberavam 25 µg do esteroide ao dia. Posteriormente, chegou a versão que libera 10 µg ao dia (Vagifem[®]), disponível comercialmente fora do Brasil porém com perspectiva de disponibilização no nosso país. O fabricante do produto disponível nos Estados Unidos recomenda administrar um comprimido vaginal diariamente, por 15 dias, e, posteriormente, reduzir para um comprimido aplicado na vagina, duas vezes por semana¹⁵.

Uma revisão da Cochrane Library que incluiu estudos com esse produto confirmou sua eficácia em comparação ao placebo e sua similaridade aos estrogênios administrados na forma de creme vaginal⁷ (nível de evidência: A).

Quanto à segurança, um estudo de um ano de seguimento com 336 mulheres na pós-menopausa que usaram esse comprimido vaginal de estradiol e submetidas a biópsias endometriais não encontrou nenhum caso de hiperplasia ou de câncer endometrial e tampouco houve aumento da espessura endometrial. Desta forma, os resultados do estudo demonstraram segurança endometrial após 12 meses de uso¹⁶ (nível de evidência: A).

A outra forma ainda não disponível no Brasil é o anel vaginal liberador de estradiol (Estring[®]). Trata-se de um anel vaginal flexível que libera aproximadamente 7,5 µg de estradiol ao dia por 90 dias¹⁷. Da mesma forma que o comprimido vaginal, mostra-se igualmente eficaz aos cremes vaginais de estrogênio⁷ (nível de evidência: A). É importante não confundir esse produto com o anel vaginal anticoncepcional.



Outros hormônios e moduladores seletivos de receptores estrogênicos

Outros hormônios têm sido estudados para alívio dos sintomas da atrofia vaginal. Todavia, ainda não se encontram disponíveis no Brasil por meio de produção em escala industrial.

A deidroepiandrosterona (DHEA) para uso vaginal vem sendo estudada há vários anos, mostrando superioridade em relação ao placebo no alívio da secura vaginal e na melhora da dispareunia¹⁸ (nível de evidência: B).

A testosterona para uso intravaginal também mostrou eficácia comparável ao estrogênio conjugado em um ensaio com 12 semanas de duração¹⁹, entretanto, há necessidade de maiores estudos⁵ (nível de evidência: B).

Outra opção terapêutica é um modulador seletivo de receptores estrogênicos (SERM), o ospemifeno, sendo o único SERM com uso aprovado nos Estados Unidos para tratamento de dispareunia⁵. O ospemifeno é de administração oral diária e demonstrou melhora dos sintomas relacionados à atrofia vaginal^{20,21} (nível de evidência: A). Também têm sido demonstrados mínimo impacto endometrial e não aumento de trombose venosa. Todavia, pode aumentar a ocorrência de fogachos²¹⁻²⁴. É importante notar que os estudos existentes não foram delineados especificamente para avaliar o risco de trombose, e antecedente de trombose venosa é considerada contraindicação ao uso^{23,24}. Ainda não está disponível comercialmente no Brasil.

A associação entre estrogênio conjugado 0,45 mg e bazedoxifeno 20 mg, um SERM, já está disponível comercialmente fora do Brasil (nomes comerciais: Duavive® e Duavee®) e já foi aprovada em nosso país, porém, ainda não se iniciou sua comercialização. É de uso oral diário e tem como indicação o tratamento dos sintomas climatéricos^{25,26}.

Essa associação medicamentosa promoveu aumento das células superficiais e diminuição das parabasais ao exame citológico vaginal associado à melhora do pH vaginal e dos sintomas associados ao ressecamento vaginal (nível de evidência: A). A ocorrência de eventos adversos foi similar ao grupo placebo²⁷. É importante notar que esse é um tratamento sistêmico.

Tratamentos não hormonais

Dentre os tratamentos não hormonais, há os lubrificantes, os hidratantes vaginais, o laser e a radiofrequência.

Os lubrificantes são produtos livres de prescrição cuja finalidade principal é lubrificar a região genital, facilitando a penetração vaginal durante o ato sexual. Devem ser diferenciados dos hidratantes vaginais, que são utilizados, em geral, fora do ato sexual e que aumentam a umidade vaginal²⁸.

Os hidratantes vaginais são geralmente administrados duas vezes por semana e são compostos por substâncias com grande capacidade de retenção hídrica. No Brasil, há hidratantes vaginais compostos por ácido poliacrílico, policabofila e ácido hialurônico. Esses componentes principais podem ter ou não outras substâncias ativas na fórmula, como o ácido lático, entre outros⁹.

Os estudos com os hidratantes vaginais geralmente são de pequena dimensão, mas têm demonstrado eficácia em aliviar os sintomas decorrentes do ressecamento vaginal, e vários deles demonstram efeitos similares aos estrogênios tópicos²⁹⁻³¹ (nível de evidência: B). A grande vantagem dos hidratantes é não conter esteroides sexuais e, portanto, podem ser prescritos a quem tenha contraindicação aos tratamentos hormonais.

O tratamento com *laser* foi incorporado mais recentemente ao arsenal terapêutico da atrofia vaginal. Consiste na aplicação vaginal de energia na



forma de *laser* que estimula a produção colágena local, melhorando a resistência e a elasticidade tecidual²⁸.

Há duas tecnologias de *laser* vaginal mais empregadas: uma é o *laser* de CO₂ microablativo fracionado e o outro é o Erbium-YAG fototérmico não ablativo³². Uma revisão sistematizada mostrou que a melhora dos sintomas associados à atrofia vaginal tem sido demonstrada consistentemente pela literatura médica (nível de evidência: B). Também parecem melhorar a qualidade de vida, a função sexual e satisfação global com a vida sexual. Entretanto, os autores da revisão qualificam o corpo de evidências existentes como de qualidade baixa ou muito baixa, recomendando estudos de melhor delineamento³².

Tanto o *laser* de Erbium-YAG quanto o de CO₂ mostraram efeitos comparáveis ao tratamento vaginal com estrogênio, todavia os estudos são poucos e de pequenas dimensões^{33,34}. A duração dos efeitos ainda merece ser melhor estudada também, havendo estudo que mostrou efeitos por pelo menos um ano após a última aplicação³⁵.

Outra técnica recente é a radiofrequência microablativa, ainda com poucas publicações a respeito, mas que já mostra resultados de melhora dos sintomas decorrentes da atrofia vaginal^{36,37} (nível de evidência: C).

Por enquanto, as limitações das tecnologias a *laser* e radiofrequência são seus custos, a necessidade de estudos a longo prazo e melhor avaliação de riscos e segurança de longo prazo.

Conclusões da plenária

- O uso de estrogênios vaginais melhora os sintomas decorrentes da atrofia vaginal (nível de evidência: A).
- Os estudos não têm demonstrado aumento dos riscos de acidente vascular cerebral, dos cânceres de endométrio ou mama e de trombose venosa atribuíveis ao uso de estrogênios vaginais (nível de evidência: A).
- Sangramentos genitais de causa não esclarecida e tumores hormônio-dependentes são considerados contraindicações aos estrogênios vaginais (nível de evidência: D).
- As apresentações de estrogênio vaginais são: cremes, óvulos, comprimidos e anel vaginais, nem todos disponíveis no mercado brasileiro.
- Como opções não hormonais para alívio dos sintomas da atrofia vaginal, há os lubrificantes, os hidratantes vaginais, o *laser* e a radiofrequência.

Referências bibliográficas

1. Sturdee DW, Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2010;13(6):509-22.
2. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, et al. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2000;96(3):351-8.
3. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) _ Results from an international survey. *Climacteric*. 2012;15(1):36-44.
4. Kingsberg SA, Wysocki S, Magnus L, et al. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (REal Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey. *J Sex Med*. 2013;10(7):1790-9.
5. The North American Menopause Society. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;20(9):888-902.
6. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109-50.



7. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(8):CD001500.
8. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause.* 2018;25(1):11-20.
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Bulário Anvisa. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em: 30 abr 2018.
10. Pfizer/Wyeth. Comunicado Premarin® Creme Vaginal. Disponível em: <https://www.pfizer.com.br/noticias/Comunicado-Premarin-Creme-Vaginal>. Acesso em: 30 abr 2018.
11. Kuhl H. Pharmacokinetics of oestrogens and progestogens. *Maturitas.* 1990;12(3):171-97.
12. Dugal R, Hesla K, Sørdal T, et al. Comparison of usefulness of estradiol vaginal tablets and estriol vagitories for treatment of vaginal atrophy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79(4):293-7.
13. Weiderpass E, Baron JA, Adami HO, et al. Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet.* 1999;353(9167):1824-8
14. Pompei LM, Fernandes CE, Melo NR. Promestrieno no tratamento da atrofia vulvovaginal: revisão sistemática. *Femina.* 2010;38(7):359-65.
15. Novo Nordisk Inc. Vagifem® (vaginal estradiol inserts). Product insert. Disponível em: www.vagifem.com. Acesso em: 30 abr 2018.
16. Ulrich LS, Naessen T, Elia D, et al. Endometrial safety of ultra-low-dose Vagifem 10 microg in postmenopausal women with vaginal atrophy. *Climacteric.* 2010;13(3):228-37.
17. Pharmacia and Upjohn Company LLC. Estring – Estradiol ring. Product insert. Disponível em: www.estring.com. Acesso em: 30 abr 2018.
18. Archer DF, Labrie F, Bouchard C, et al. Treatment of pain at sexual activity (dyspareunia) with intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone). *Menopause.* 2015;22(9):950-63.
19. Fernandes T, Costa-Paiva LH, Pedro AO, et al. Efficacy of vaginally applied estrogen, testosterone, or polyacrylic acid on vaginal atrophy: a randomized controlled trial. *Menopause.* 2016;23(7):792-8.
20. Bachmann GA, Komi JO. Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study. *Menopause.* 2010;17:480-6.
21. Goldstein SR, Bachmann GA, Koninckx PR, et al. Ospemifene 12-month safety and efficacy in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric.* 2014;17:173-82.
22. Simon JA, Altomare C, Cort S, et al. Overall safety of ospemifene in postmenopausal women from placebo-controlled phase 2 and 3 trials. *J Womens Health (Larchmt).* 2018;27(1):14-23.
23. Shin JJ, Kim SK, Lee JR, et al. Ospemifene: a novel option for the treatment of vulvovaginal atrophy. *J Menopausal Med.* 2017;23(2):79-84.
24. Simon JA, Altomare C, Cort S, et al. Overall safety of ospemifene in postmenopausal women from placebo-controlled phase 2 and 3 trials. *J Womens Health (Larchmt).* 2018;27(1):14-23.
25. Pfizer Ltd. Duavive. Resumo das características do medicamento. Disponível em: www.ema.europa.eu. Acesso em: 30 abr 2018.
26. Wyeth Pharmaceuticals Inc. Duavee - Estrogens, conjugated and bazedoxifene acetate tablet, film coated. Product insert. Disponível em: www.duavee.com. Acesso em: 30 abr 2018.
27. Kagan R, Williams RS, Pan K, et al. A randomized, placebo- and active-controlled trial of bazedoxifene/ conjugated estrogens for treatment of moderate to severe vulvar/vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause.* 2010;17(2):281-9.
28. Palacios S, Mejía A, Neyro JL. Treatment of the genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric.* 2015;18(suppl. 1):23-9.
29. Nachtigall LE. Comparative study: replens versus local estrogen in menopausal women. *Fertil Steril.* 1994;61(1):178-80.
30. Chen J, Geng L, Song X, et al. Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid vaginal gel to ease vaginal dryness: a multicenter, randomized, controlled, open-label, parallel-group, clinical trial. *J Sex Med.* 2013;10(6):1575-84.
31. Juliato PT, Rodrigues AT, Stahlschmidt R, et al. Can polyacrylic acid treat sexual dysfunction in women with breast cancer receiving tamoxifen? *Climacteric.* 2017;20(1):62-6.
32. Pitsouni E, Grigoriadis T, Falagas ME, et al. Laser therapy for the genitourinary syndrome of menopause. A systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2017;103:78-88.
33. Gaspar A, Brandi H, Gomez V, et al. Efficacy of Erbium:YAG laser treatment compared to topical estriol treatment for symptoms of genitourinary syndrome of menopause. *Lasers Surg Med.* 2017;49(2):160-8.
34. Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO2 laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause.* 2018;25(1):21-8.
35. Sokol ER, Karram MM. Use of a novel fractional CO2 laser for the treatment of genitourinary syndrome of menopause: 1-year outcomes. *Menopause.* 2017;24(7):810-4.
36. Kamilos MF, Borrelli CL. New therapeutic option in genitourinary syndrome of menopause: pilot study using microablative fractional radiofrequency. *Einstein (Sao Paulo).* 2017;15(4):445-51.
37. Leibaschoff G, Izasa PG, Cardona JL, et al. Transcutaneous temperature controlled radiofrequency (TTCRF) for the treatment of menopausal vaginal/genitourinary symptoms. *Surg Technol Int.* 2016;XXIX:149-59.





Apoio



Realização

