

Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa

2014

Editores:

Maria Celeste Osório Wender

Luciano de Melo Pompei

César Eduardo Fernandes

Apoio



Realização

SOBRAC



<http://www.menopausa.org.br/>

Consenso Brasileiro
de Terapêutica Hormonal
da Menopausa

2014

Editores:

Maria Celeste Osório Wender

Luciano de Melo Pompei

César Eduardo Fernandes

Em nome da Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC)

Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa
Copyright ©2014 – 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)

Wender, Maria Celeste Osório; Pompei, Luciano de Melo; Fernandes, César Eduardo
Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa – Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC) – São Paulo:
Leitura Médica, 2014.

Bibliografia
ISBN 978.85.61125.82.0

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
2014



Prefácio

Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa – SOBRAC, 2014

Alguém disse que o conhecimento humano tem três dimensões: a amplitude, a profundidade e a atualidade.

Sem dúvida, as páginas que se seguem correspondem a essa informação.

Ronald Perret Bossemeyer
Professor Titular de Ginecologia, Curso de Medicina
da Universidade Federal de Santa Maria - RS

Santa Maria, agosto de 2014

Prefácio

Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa – SOBRAC, 2014

Li a obra com atenção redobrada, porque, rica em minúcias e números, torna-se complexa para melhor análise.

Este livro contempla todas as questões referentes à reposição hormonal na peri e na pós-menopausa. De fato, os esteroides sexuais agem, nos tecidos receptivos, de formas muito diferentes, dependendo do tipo, da dose e da combinação, e tudo isso foi revisto com perfeição. As referências bibliográficas são a prova de que grande número de publicações atinentes a cada um dos 18 temas foi consultado, no sentido de selecionar as melhores, e incluí-las para posterior metanálise. Os resultados, discutidos nas plenárias, formaram as conclusões que estão expressas de maneira clara e objetiva em cada tema. O capítulo final, ao reunir todas as conclusões, é escrito de forma brilhante, permitindo conhecer o conteúdo da obra.

Ao que me parece, o consenso derruba todas as pesquisas clínicas sobre hormonioterapias de reposição feitas fora da janela de oportunidade e com os progestagênicos mais antigos e que, paulatinamente, tendem a desaparecer da literatura pertinente; todavia, parece abrir algum espaço, ainda por ora discutível, para estrogenerapias na prevenção de lesões endoteliais e neuronais em pacientes de risco.

Quero felicitar a SOBRAC, sua diretoria, pela feitura deste consenso. Entretanto, gostaria ainda mais de parabenizar os colegas que, com afincamento e dedicação, elaboraram este precioso trabalho, cujos resultados, sem dúvida, auxiliarão todos os que se interessam pelo assunto. Aprendi bastante com o consenso e tenho, por certo, que o mesmo acontecerá com aqueles que o lerem.

Por fim, jamais poderia deixar de confessar a alegria que senti ao ter sido escolhido pelo professor Luciano Pompei para redigir este prefácio. Estejam certos que o fiz com muito orgulho.

Meus sinceros agradecimentos,

Geraldo Rodrigues de Lima
Ex-Professor Titular do Departamento de Ginecologia da Escola Paulista de
Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP)

São Paulo, agosto de 2014

Apresentação

É imensurável a sensação de dever cumprido ao finalizar o mais novo Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa.

Foram longos dias de pesquisa e estudo para definir os temas e organizar cada capítulo com o maior cuidado possível.

Cada tema foi delegado a um relator de notório conhecimento no climatério, que pôde, por sua vez, contar com a colaboração de outros colegas para revisar extensivamente o assunto. Ao final da revisão ampla e atualizada, as conclusões foram elaboradas.

Em reunião plenária contando com a presença de todos os relatores e muitos outros professores e pesquisadores, profundos conhecedores do climatério, cada relatório foi apresentado e meticulosamente discutido, chegando-se às conclusões de consenso.

Eis o material. Sabemos que está muito longe de esgotar o assunto, mas temos total convicção de que este novo Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa aborda os aspectos mais comuns e pertinentes relacionados à assistência da mulher na peri e na pós-menopausa. Esperamos, portanto, que venha a se constituir em um orientador prático e útil na tomada de condutas apropriadas e seguras para a atenção médica das mulheres climatéricas brasileiras.

Seria impossível listar todos aqueles que participaram direta ou indiretamente para chegar a este resultado, mas queremos expressar nossos agradecimentos a todos os que colaboraram.

César Eduardo Fernandes
Luciano de Melo Pompei
Maria Celeste Osório Wender

Índice

1. Quais as indicações para a terapêutica hormonal da pós-menopausa? _____ 15
Lucia Helena S. da Costa Paiva, Luiz Francisco C. Baccaro, Aarão Mendes Pinto-Neto
2. Por quanto tempo manter a terapêutica hormonal e como suspender esse tratamento? _____ 23
Jaime Kulak Junior
3. Quais os benefícios reconhecidos da terapêutica hormonal, além das indicações? _____ 27
Maria Celeste Osório Wender, Patrícia Pereira de Oliveira
4. Quais os efeitos da terapêutica hormonal no sistema urogenital e na continência urinária? E os efeitos dos estrogênios locais? _____ 35
Maria Celeste Osório Wender, Carolina Leão Oderich
5. Quais os efeitos da terapêutica hormonal na massa óssea e no risco de fratura por fragilidade óssea? _____ 39
Ben-Hur Albergaria
6. Quais os efeitos da terapêutica hormonal na pele, cartilagens e articulações? ____ 47
Marisa Teresinha Patriarca
7. Quais os efeitos da terapêutica hormonal no risco cardiovascular em mulheres sem doença cardiovascular diagnosticada? E em mulheres que já apresentam a doença? _____ 51
César Eduardo Fernandes, Luciano de Melo Pompei, Marcelo Luis Steiner
8. Quais os efeitos da terapêutica hormonal e de suas diferentes vias de administração no sistema de coagulação e no risco de doença tromboembólica venosa? _____ 67
Poli Mara Spritzer, Karen Oppermann
9. Quais os efeitos da terapêutica hormonal na cognição e no risco de demências? _ 73
Marcelo Luis Steiner, César Eduardo Fernandes
10. Quais os efeitos da terapêutica hormonal nas manifestações emocionais da pós-menopausa? _____ 79
Marcelo Luis Steiner, César Eduardo Fernandes

11. Quais os efeitos da terapêutica hormonal sobre o risco de câncer de mama?
A terapêutica hormonal pode ser indicada após o tratamento desse câncer? ____ 83
Luciano de Melo Pompei, César Eduardo Fernandes, Nilson Roberto de Melo
12. Quais os efeitos da terapêutica hormonal sobre o risco de cânceres
de endométrio, ovário e colo uterino? A terapêutica hormonal pode ser
indicada após o tratamento desses cânceres? _____ 89
Eliana Aguiar Petri Nahas, Jorge Nahas Neto
13. Quais os efeitos da terapêutica hormonal sobre o risco de cânceres do tubo
digestivo e do sistema respiratório? A terapêutica hormonal pode ser
indicada após o tratamento desses cânceres? _____ 99
Rogério Bonassi Machado
14. Quais os efeitos da terapêutica hormonal sobre o risco de outros cânceres?
A terapêutica hormonal pode ser indicada após o tratamento
desses cânceres? _____ 105
Rogério Bonassi Machado
15. Quando indicar, como realizar e qual a duração da terapêutica
androgênica para mulheres na pós-menopausa? _____ 111
Jaime Kulak Junior
16. Posição sobre os denominados hormônios bioidênticos _____ 115
Rodolfo Strufaldi
17. Quais as reais contraindicações para a terapêutica hormonal? _____ 121
Luciano de Melo Pompei, César Eduardo Fernandes, Eliana Aguiar Petri Nahas,
Jorge Nahas Neto, Karen Oppermann, Marcelo Luis Steiner, Poli Mara Spritzer,
Rogério Bonassi Machado
18. Como tratar os sintomas vasomotores sem o emprego
da terapêutica hormonal? _____ 127
Lucia Helena S. da Costa Paiva, Luiz Francisco C. Baccaro
19. Conclusões da reunião plenária _____ 135

Relatores e correlatores

Aarão Mendes Pinto-Neto

- Professor titular do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Ben-Hur Albergaria

- Professor de Epidemiologia Clínica da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)
- Vice-presidente da Comissão Nacional de Osteoporose da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetria (FEBRASGO)
- Diretor técnico do CEDOES – Diagnóstico e Pesquisa de Osteoporose

Carolina Leão Oderich

- Professora assistente de Medicina da Universidade Federal de Integração Latino-Americana (UNILA)
- Mestre em Medicina/Ciências Médicas e doutoranda em Medicina/Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)
- Especialista em Ginecologia e Obstetria pela Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetria (FEBRASGO)

César Eduardo Fernandes

- Professor titular da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC)
- Diretor científico da Associação de Obstetria e Ginecologia do Estado de São Paulo (SOGESP)
- Presidente da Comissão Científica da Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC)

Eliana Aguiar Petri Nahas

- Professora doutora do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Jaime Kulak Junior

- Doutor em Ginecologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP)
- Professor adjunto do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR)

Jorge Nahas Neto

- Doutor em Ginecologia, Obstetria e Mastologia pela Universidade Estadual Paulista (UNESP)
- Membro da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetria (FEBRASGO-RJ)

Karen Oppermann

- Professora titular do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo (UPF)

Lucia Helena S. da Costa Paiva

- Professora titular da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Luciano de Melo Pompei

- Professor auxiliar da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC)
- Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)
- Vice-presidente da Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC)

Luiz Francisco C. Baccaro

- Doutor em Tocoginecologia pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
- Pesquisador de pós-doutorado do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Marcelo Luis Steiner

- Doutor em Ginecologia pela Universidade Estadual Paulista (UNESP)
- Professor afiliado do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC)
- Responsável pelo Ambulatório de Osteoporose do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti de São Bernardo do Campo (CAISM-SBC)

Maria Celeste Osório Wender

- Presidente da Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC)
- Professora associada do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)
- Coordenadora do Ambulatório de Climatério e Contracepção em Situações Especiais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Marisa Teresinha Patriarca

- Doutora em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

Nilson Roberto de Melo

- Professor livre-docente em Ginecologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)
- Diretor científico da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetria (FEBRASGO)
- Membro do *Executive Board* da *International Society of Gynecological Endocrinology*

Patrícia Pereira de Oliveira

- Doutora em Ciências da Saúde pelo Instituto Fernandes Figueira/Fundação Oswaldo Cruz (IFF/FIOCRUZ)
- Professora da Universidade Comunitária Regional de Chapecó (UNOCHAPECO)

Poli Mara Spritzer

- Professora titular do Departamento de Fisiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)
- Chefe da Unidade de Endocrinologia Ginecológica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)
- Coordenadora do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Hormônios e Saúde da Mulher

Rodolfo Strufaldi

- Professor doutor em Ginecologia pela Faculdade de Medicina do ABC (FMABC)

Rogério Bonassi Machado

- Doutor em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)
- Professor adjunto do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Medicina de Jundiá (FMJ)

Debatedores

Aarão Mendes Pinto-Neto

- Professor titular do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Adriana Orcesi Pedro

- Professora doutora em Tocoginecologia pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Almir Antonio Urbanetz

- Professor titular do Departamento de Tocoginecologia do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná (UFPR)

Ana Lucia R. Valadares

- Pós-doutorado em Tocoginecologia pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Ben-Hur Albergaria

- Professor de Epidemiologia Clínica da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)
- Vice-presidente da Comissão Nacional de Osteoporose da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO)
- Diretor técnico do CEDOES – Diagnóstico e Pesquisa de Osteoporose

Célia Regina da Silva

- Mestre em Ginecologia pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP)
- Professora da Pós-graduação da Universidade Veiga de Almeida (UVA)

César Eduardo Fernandes

- Professor titular da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC)
- Diretor científico da Associação de Obstetrícia e Ginecologia do Estado de São Paulo (SOGESP)
- Presidente da Comissão Científica da Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC)

Eliana Aguiar Petri Nahas

- Professora doutora do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Ivis Alberto Lourenço Bezerra de Andrade

- Professor adjunto da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)

Jaime Kulak

- Doutor em Ginecologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP)
- Professor adjunto do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR)

João Sabino de L. Pinho Neto

- Professor associado de Ginecologia, doutor e livre-docente em Ginecologia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

José Arnaldo de S. Ferreira

- Professor afiliado doutor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC)

Jose Mendes Aldrighi

- Professor titular da Faculdade de Medicina da Santa Casa de São Paulo (FMSCSP)
- Professor associado da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSPUSP)

Lucas Vianna Machado

- Professor emérito e diretor da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG)
- Especialista latino-americano em Climatério e Menopausa pela Federación de Sociedades Latinoamericanas de Climatério y Menopausa (FLASCYM)

Lucia Helena de Azevedo

- Mestre e doutora pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP)

Lucia Helena S. da Costa Paiva

- Professora titular da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Luciano de Melo Pompei

- Professor auxiliar da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC)
- Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)
- Vice-presidente da Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC)

Marcelo Luis Steiner

- Doutor em Ginecologia pela Universidade Estadual Paulista (UNESP)
- Professor afiliado do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC)
- Responsável pelo Ambulatório de Osteoporose do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti de São Bernardo do Campo (CAISM-SBC)

Marco Aurélio Albernaz

- Secretário-geral da Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC)
- Médico ginecologista e obstetra do Instituto da Mulher Ltda. e do Instituto Médico Cora Coralina
- Diretor técnico da Maa Consultoria Médico Científica Ltda./Centro de Pesquisa Clínica.

Marcos Felipe Silva de Sá

- Professor titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP)

Maria Auxiliadora Budib

- Mestre em Ginecologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

Maria Celeste Osório Wender

- Presidente da Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC)
- Professora associada do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)
- Coordenadora do Ambulatório de Climatério e Contracepção em Situações Especiais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Marisa Teresinha Patriarca

- Doutora em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

Nilson Roberto de Melo

- Professor livre-docente em Ginecologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)
- Diretor científico da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO)
- Membro do *Executive Board* da *International Society of Gynecological Endocrinology*

Poli Mara Spritzer

- Professora titular do Departamento de Fisiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)
- Chefe da Unidade de Endocrinologia Ginecológica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)
- Coordenadora do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Hormônios e Saúde da Mulher

Ricardo Vasconcellos Bruno

- Doutor pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Rodolfo Strufaldi

- Professor doutor em Ginecologia pela Faculdade de Medicina do ABC (FMABC)

Rogério Bonassi Machado

- Doutor em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)
- Professor adjunto do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Medicina de Jundiá (FMJ)

Rui Alberto Ferriani

- Professor titular da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP)

Conflito de interesses

Nome	1. Participou de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pela indústria farmacêutica ou de equipamentos relacionados à diretriz em questão no último ano?	De qual(is) empresa(s)?	2. Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela indústria farmacêutica relacionados à diretriz em questão?	Qual(is) empresa(s)?	3. Foi (no último ano) ou é membro do conselho consultivo ou diretor da indústria farmacêutica ou de equipamentos?	Qual(is) empresa(s)?	4. Participou de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pela indústria farmacêutica no último ano?	Qual(is) empresa(s)?	5. Recebeu auxílio pessoal ou institucional da indústria farmacêutica no último ano?	De qual(is) empresa(s)?	6. Elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pela indústria farmacêutica no último ano?	De qual(is) empresa(s)?	7. Tem ações da indústria farmacêutica?	8. De qual(is) empresa(s)?
Aarão Mendes Pinto-Nero	Sim	Libbs	Sim	Sanofi, Aventis e Lilly	Não	-	Não	Sim	Sanofi, Aventis e Lilly	-	Não	-	-	
Adriana Orcesi Pedro	Não	-	Sim	Libbs, Lilly, E.M.S e Aché	Não	-	Não	Não	-	-	Sim	Aché e Libbs	-	
Almir Antonio Urbanetz	Não	-	Sim	TEVA	Não	-	Não	Não	-	-	Sim	Supera	-	
Ana Lucia R. Valadares	Não	-	Não	-	Não	-	Não	Não	-	-	Não	-	-	
Ben-Hur Albergaria	Sim	Merck, Amgen, Servier, Lilly e GSK	Sim	Merck, Sanofi, Servier, Lilly e GSK	Sim	Lilly e GSK	Sim	Sim	Merck, Amgen, Servier, Lilly, GSK e Sanofi	-	Sim	Lilly, GSK e Sanofi	-	
Carolina Leão Oderich	Não	-	Não	-	Não	-	Não	Não	-	-	Não	-	-	
Célia Regina da Silva	Não	-	Não	-	Não	-	Não	Não	-	-	Sim	Aché	-	
César Eduardo Fernandes	Sim	Takeca e Aché	Sim	MSD, Bayer, Sanofi, TEVA e Lilly	Sim	Bayer, MSD e Sanofi	Não	Não	-	-	Não	-	-	
Eliana Aguiar Petri Nahás	Não	-	Sim	Aché, E.M.S	Não	-	Não	Não	-	-	Não	-	-	
Ivis Alberto Lourenço Bezerra de Andrade	Não	-	Não	-	Não	-	Não	Não	-	-	Não	-	-	
Jaime Kulak	Não	-	Não	-	Não	-	Não	Não	-	-	Não	-	-	
João Sabino de L. Pinho Neto	Não	-	Sim	TEVA e , Abbott	Não	-	Não	Não	-	-	Não	-	-	
José Arnaldo de S. Ferreira	Não	-	Não	-	Não	-	Não	Não	-	-	Não	-	-	
Jose Mendes Aldrighi	Não	-	Não	-	Não	-	Não	Não	-	-	Não	-	-	

Jorge Nahas Neto	Sim	Libbbs	Sim	Ache, Bayer, EMS, Libbbs e MSD;	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-		
Karen Oppermann	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-		
Lucas Vianna Machado	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-		
Lucia Helena de Azevedo	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-		
Lucia Helena S. da Costa Paiva	Sim	Libbbs	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Sim	Libbbs	-	Não	-	Sim	Pfizer	-	Não	-		
Luciano de Melo Pompei	Sim	Libbbs	Sim	Abbott, GSK, Lilly, Pfizer/ Wyeth, TEVA	Sim	Libbbs, Sanofi-Aventis, TEVA	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-		
Luiz Francisco Cintra Baccaro	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-		
Marcelo Luis Steiner	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Sim	Biolab	-	Não	-	Não	-	Não	-	
Marcos Aurélio Albernaz	Não	-	Sim	Biolab, MSD e Bayer	Sim	MSD	Não	-	Não	-	Não	-	Sim	-	Sim	Biolab, MSD e Cifarma	Não	-	Não	-		
Marcos Felipe Silva de Sá	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Sim	Pfizer	-	Sim	Abbott	-	Não	-	Não	-		
Maria Auxiliadora Budib	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-		
Maria Celeste Osório	Sim	Libbbs	Sim	Abbott, TEVA, MSD, Sanofi e GSK	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-		
Marisa Teresinha Patriarca	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-		
Nilson Roberto de Melo	Não	-	Sim	Bayer, Sanofi, TEVA e MSD	Sim	Bayer, TEVA e MSD	Não	-	Sim	Bayer, TEVA e MSD	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	
Patrícia Pereira de Oliveira	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-
Poli Mara Spritzer	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-
Ricardo Vasconcellos Bruno	Não	-	Sim	TEVA	Não	-	Não	-	Não	-	Sim	MSD, TEVA	Sim	MSD, TEVA	Sim	TEVA, Biolab	Não	-	Não	-	Não	-
Rodolfo Struffaldi Rogério Bonassi	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Não	-	Sim	Bayer, Pfizer e Lilly	Sim	Bayer, Pfizer e Lilly	Sim	Bayer e Pfizer	Não	-	Não	-	Não	-
Machado Rui Alberto Ferriani	Sim	Libbbs	Sim	TEVA	Não	-	Não	-	Não	-	Sim	Libbbs e TEVA	Sim	Libbbs e TEVA	Sim	TEVA	Não	-	Não	-	Não	-
Rui Alberto Ferriani	Não	-	Sim	TEVA	Sim	Abbott e Merck Sharp Dohme	Não	-	Não	-	Sim	-	-	Não	-	Sim	Bayer do Brasil	-	Não	-	Não	-

Abreviaturas

AMP	Acetato de medroxiprogesterona
AVC	Acidente vascular cerebral
AVV	Atrofia vulvovaginal
CaCo	Câncer de colo uterino
CaEn	Câncer de endométrio
CaOv	Câncer de ovário
DCC	Doença cardíaca coronariana
DCV	Doença cardiovascular
DM2	Diabetes melito tipo 2
DMO	Densidade mineral óssea
DXA	Densitometria óssea
ECR	Ensaio clínico randomizado
EEC	Estrogênios equinos conjugados
EMAS	European Menopause and Andropause Society
EP	Embolia pulmonar
ETV	Estrogênio tópico vaginal
HA	Hipertensão arterial
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HERS	Estudo <i>Heart and Estrogen/progestin Replacement Study</i>
HR	<i>Hazard ratio</i> (na prática, pode ser interpretado de forma similar ao RR)
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
IM	Infarto do miocárdio
IMS	International Menopause Society
ITU	Infecção urinária
IUR	Infecção urinária recorrente
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
mcg	Micrograma
NAMS	North American Menopause Society
OR	<i>Odds ratio</i> (na prática, pode ser interpretada de forma similar ao RR)
PEPI	Estudo <i>Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions</i>
QV	Qualidade de vida
RE	Receptor de estrogênio
RP	Receptor de progesterona
RR	Risco relativo
RVD	Receptor de vitamina D
SM	Síndrome metabólica
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TE	Terapêutica estrogênica
TEV	Tromboembolismo venoso
TG	Triglicerídeos
TH	Terapêutica hormonal da pós-menopausa
TVP	Trombose venosa profunda
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade
WHI	Estudo <i>Women's Health Initiative</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.



1

Quais as indicações para a terapêutica hormonal da pós-menopausa?

Relatora: Lucia Helena S. da Costa Paiva

Correlatores: Luiz Francisco C. Baccaro

Aarão Mendes Pinto-Neto

Sintomas vasomotores

As ondas de calor são o sintoma mais comum na peri e pós-menopausa, afetando cerca de 60% a 80% das mulheres e, dependendo da intensidade, também a qualidade de vida¹ (nível de evidência: A). Para mulheres com sintomas moderados e severos, a terapêutica hormonal (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% (IC: 64% a 82%) na frequência e 87% (RR: 0,13; IC95%: 0,06 a 0,27) na severidade delas² (nível de evidência: A).

Outra metanálise incluindo 12 ensaios clínicos utilizando estrogênios controlados por placebo mostrou diminuição no número sema-

nal de ondas de calor de -16,8 (IC95%: -23,4 a 10,2) com o uso de 17beta-estradiol, -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 progestagênio não afetou os resultados nem houve diferenças em relação aos diferentes tipos de estrogênios³ (nível de evidência: A).

A maioria dos dados sobre TH se baseia em doses convencionais de estrogênios, entretanto, terapias com baixas doses [estrogênios equinos conjugados (EEC) 0,3 mg, 17beta-estradiol 1 mg ou 0,5 mg e 17beta-estradiol transdérmico 0,025 mg] também são efetivas em melhorar as ondas de calor e estão associadas à menor ocorrência de sangramento vaginal e mastalgia⁴ (nível de evidência: A). Mesmo terapias que utilizam ultrabaixa dose (17beta-estradiol transdérmico 0,014 mg) têm se mostrado efe-

tivas em melhorar as ondas de calor para algumas mulheres⁵ (nível de evidência: A). Devido à resposta variável à TH e aos riscos associados, recomenda-se individualizar a terapia, tratando as mulheres com a menor dose efetiva e pelo menor período de tempo necessário.

Assim, a eficácia da terapêutica hormonal para aliviar os sintomas vasomotores está muito bem estabelecida, sendo considerada o tratamento mais efetivo para os sintomas vasomotores em mulheres na peri e pós-menopausa em qualquer idade, sendo que os benefícios superam os riscos quando indicada para mulheres abaixo de 60 anos e com menos de dez anos de menopausa.

Sintomas urogenitais

A atrofia vulvovaginal é um termo que se refere especificamente às mudanças nas superfícies vaginais e vulvares que, ao exame, mostram uma mucosa fina, pálida e seca. Os sintomas associados a essa atrofia, como falta de lubrificação e dispareunia, afetam de 20% a 45% das mulheres na pós-menopausa^{6,7} (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)⁸ (nível de evidência: A) e a *Real Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes* (REVIVE)⁹ (nível de evidência: A), têm mostrado que a atrofia vulvovaginal 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 com a menopausa⁸ (nível de evidência: A). Nessa pesquisa, perguntou-se às mulheres se o desconforto vaginal afetou suas vidas. 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 vida¹⁰ (nível de evidência: A).

A terapia estrogênica promove o crescimento celular vaginal e a maturação celular, promove a recolonização com lactobacilos, aumenta o fluxo sanguíneo vaginal, diminui o pH vaginal para os níveis da menacme, melhora a espessura e a elasticidade vaginal e a resposta sexual¹¹ (nível de evidência: D). Uma revisão da *Cochrane Library* mostrou que o estrogênio melhora os sintomas vaginais. Todas as formulações vaginais para uso tópico demonstraram melhora dos sintomas e dos resultados citológicos vaginais quando comparadas com estrogênio por via oral. Os efeitos adversos foram menos evidentes com os preparados vaginais¹² (nível de evidência: A). O tratamento para a atrofia vulvovaginal geralmente consiste em uma dose diária de ataque, seguida por redução desta até alcançar a mínima dose que mantenha a integridade vaginal.

Doses tão baixas como 10 mcg/dia de estradiol em creme ou 10 a 25 mcg na forma de

cápsulas para uso vaginal têm se mostrado eficazes^{13,14} (nível de evidência: A). Em geral, é necessária apenas a terapia de curta duração (4 a 12 semanas) para aliviar os sintomas vaginais, embora os sintomas possam reaparecer após a cessação 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)¹² (nível de evidência: A) e os médicos devem recomendar o tratamento pelo menor tempo e dose possível para controlar os sintomas, reavaliando-o conforme for necessário^{12,15} (nível de evidência: D).

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 atrofia urogenital. Uma revisão sistemática que avaliou os efeitos de diferentes tipos, doses e vias de TH em relação aos sintomas urinários mostrou que os estrogênios foram mais efetivos que o placebo em seis parâmetros estudados: diminuição das frequências miccionais diurna e noturna, urgência miccional, incontinência urinária de esforço, aumento da capacidade vesical e diminuição do primeiro desejo miccional. O estrogênio tópico apresentou melhor benefício do que o estrogênio sistêmico¹⁶ (nível de evidência: A).

Outra revisão da *Cochrane Library*, na qual foram identificados 34 ensaios clínicos com

aproximadamente 19.676 mulheres com diferentes tipos de incontinência urinária, das quais 9.599 receberam algum tipo de terapia estrogênica, concluiu que o tratamento com estrogênio local pode melhorar a incontinência urinária. Por outro lado, TH sistêmica pode piorar a incontinência urinária. A combinação de estrogênio e progestagênio pareceu reduzir a probabilidade de cura ou melhora. Não existem evidências sobre a recorrência da incontinência após o término do tratamento e sobre os efeitos em longo prazo. Os dados foram insuficientes para avaliar, de modo confiável, outros aspectos do tratamento com estrogênio, como tipo de estrogênio, dose e via de administração. Os autores salientam que apesar dos resultados dessa revisão, as evidências atualmente disponíveis podem não ser apropriadas a todas as mulheres em razão do pequeno tamanho amostral dos estudos e dos diferentes tipos, doses e durações de tratamentos com estrogênio¹⁷ (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, cistocolo, resíduo pós-miccional e incontinência urinária, associados à diminuição nos níveis de estrogênio. 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 pla-

cebo. Em dois pequenos estudos incluídos na revisão, os estrogênios vaginais reduziram o número de ITUs 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 este variou de acordo com o tipo de estrogênio utilizado e a duração do tratamento¹⁸ (nível de evidência: A).

Função sexual

As evidências atuais são insuficientes para demonstrar um efeito significativo da TE no interesse sexual, excitação, resposta orgásmica ou desejo sexual hipotativo independentemente do seu efeito no tratamento de outros sintomas da menopausa. TH sistêmica ou com baixas doses de TE local pode garantir satisfação sexual por melhorar a dispareunia e a lubrificação vaginal pelo aumento do fluxo sanguíneo nos tecidos vaginais¹⁹ (nível de evidência: A). Em uma análise secundária do estudo *Women's Health Initiative* (WHI) sobre persistência de atividade sexual, a TH não se correlacionou com maior persistência de atividade sexual²⁰ (nível de evidência: A), não sendo recomendada como o único tratamento para problemas da função sexual, incluindo diminuição da libido. TH com tibolona²¹ (nível de evidência: A) ou com estrogênio associado a metiltestosterona sistêmicos (2,5 ou 1,25 mg/dia) tem demonstrado melhorar a função sexual, incluindo desejo e orgasmo²² (nível de evidência: A).

Osteoporose

TH é eficaz na prevenção da perda óssea associada com a 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. Com base nas evidências sobre eficácia, custo 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, especialmente naquelas com sintomas menopausais²³ (nível de evidência: D). Recentes consensos de algumas sociedades internacionais consideram que a TH pode ser indicada para prevenir e tratar a osteoporose em mulheres jovens, mesmo sem sintomas climatéricos^{23,24} (nível de evidência: D). Iniciar TH com o único propósito de prevenir fraturas após os 60 anos de idade não é recomendado. Além disso, continuar a TH após os 60 anos, com esse propósito, deve levar em conta os riscos em longo prazo, em comparação com outras terapias não hormonais de comprovada eficácia²³ (nível de evidência: D).

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)²⁵ (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 17beta-estradiol) e transdérmica (17beta-estradiol)^{23,25}. 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)²⁶ (nível de evidência: A) e vertebrais (RR: 0,67; IC95%: 0,45 a 0,98)²⁷ (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, havendo apenas dados limitados sobre a eficácia contra fraturas para doses baixas ou outras vias de administração.

A tibolona também tem mostrado eficácia em prevenir fraturas vertebrais e não vertebrais mesmo nas doses de 1,25 mg/dia²⁸ (nível de evidência: A). Com a descontinuação do tratamento, o efeito protetor da TH sobre a densidade óssea declina rapidamente, embora possa permanecer algum grau de proteção contra fraturas²⁹ (nível de evidência: A).

Qualidade de vida

A TH pode melhorar a qualidade de vida (QV) relacionada com a saúde em mulheres sintomáticas mediante melhora dos sintomas, distúrbios do sono, humor e função sexual³⁰⁻³² (nível de evidência: A). Entretanto, não existem evidências claras de que TH melhore a QV em mulheres assintomáticas³⁰ (nível de evidência: A). Em relação à função ou capacidade física como um dos parâmetros de QV, dados do WHI não mostraram nenhum benefício de TH em mulheres com 65 anos ou mais³³ (nível de evidência: A).

Conclusões da plenária

- O tratamento dos sintomas vasomotores intensos e moderados 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 e com menos de dez anos de menopausa (nível de evidência: A).

- Terapia estrogênica é efetiva para tratar sintomas isolados da atrofia vaginal e dispareunia, sendo a via vaginal preferível (nível de evidência: A).
- TH é efetiva e apropriada para prevenir fraturas osteoporóticas em mulheres na pós-menopausa (nível de evidência: A).
- A dose e a duração da TH para tratamento dos sintomas devem ser individualizadas.

Referências bibliográficas

1. 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.
2. 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
3. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA*. 2004;291:1610-20.
4. 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.

5. Bachmann GA, Schaefer M, Uddin A, et al. Lowest effective transdermal 17 β -estradiol dose for relief of hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2007;110:771-9.
6. 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.
7. Santoro N, Komi J. Prevalence and impact of vaginal symptoms among postmenopausal women. *J Sex Med.* 2009;6:2133-42.
8. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal health: insights, views & attitudes (VIVA) _ Results from an international survey. *Climacteric.* 2012;15:36-44.
9. 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 [published online ahead of print May 16, 2013]. *J Sex Med.*
10. 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.
11. NAMS. The North American Menopause Society position statement management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society Menopause.* 2013;20(9):888-902.
12. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst.* 2006;Rev 4:CD001500 J.
13. Simon J, Nachtigall L, Gut R, et al. Effective treatment of vaginal atrophy with an ultra-low-dose estradiol vaginal tablet. *Obstet Gynecol.* 2008;112:1053-60.
14. Bachmann G, Lobo RA, Gut R, et al. Efficacy of low-dose estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008;111:67-76.
15. 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.
16. Cardozo L, Lose G, McClish D, et al. A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83:892-7.
17. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, et al. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2014.* Art. n. CD001405.
18. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, et al. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2014.* Art. n. CD005131.
19. Huang A, Yaffe K, Vittinghoff E, et al. The effect of ultra-low-dose transdermal estradiol on sexual function in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:265-7.
20. Gass M, Cochrane BB, Larson JC, et al. Patterns and predictors of sexual activity among women in the hormone therapy trials of the Women's Health Initiative. *Menopause.* 2011;18:1160-71.
21. Nijland EA, Nathorst-Boos J, Palacios S, et al. Improved bleeding profile and tolerability of tibolone versus transdermal E2/NETA treatment in postmenopausal women with female sexual dysfunction. *Climacteric.* 2009;12:114-21.
22. Warnock JK, Swanson SG, Borel RW, et al. Combined esterified estrogens and methyltestosterone versus esterified estrogens alone in the treatment of loss of sexual interest in surgically menopausal women. *Menopause.* 2005;12:374-84.
23. Sturdee DW, Pines A, IMS Writing Group et al. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric.* 2011;14:302-20.
24. NAMS. North American Menopause Society Menopause. The 2012 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause.* 2012;19(3):257-71.
25. 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.
26. Torgerson DJ, Bell-Syer SEM. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2001;285:2891-7.
27. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of vertebral fractures: a meta-analysis of randomised trials. *BMC Musculoskelet Disord.* 2001;2:7.
28. 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.
29. Yates J, Barrett-Connor E, Barlas S, et al. Rapid loss of hip fracture protection after estrogen cessation: evi-

- dence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *Obstet Gynecol.* 2004;103:440-6.
30. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al., for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med.* 2003;348:1839-54.
 31. Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, et al., for the Women's Health Initiative Investigators. Menopausal symptoms and treatment related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol.* 2005;105:1063-73.
 32. Brunner RL, Gass M, Aragaki A, et al. Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial. *Arch Intern Med.* 2005;165:1976-86.
 33. Michael YL, Gold R, Manson JE, et al. Hormone therapy and physical function change among older women in the Women's Health Initiative: a randomized controlled trial. *Menopause.* 2010;17:295-302.



2

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 a terapêutica hormonal (TH) na pós-menopausa continua sendo um dos assuntos mais controversos na literatura. À luz do conhecimento, está relacionada com a duração dos melhores estudos em termos de classificação de risco, em que o câncer de mama tem um importante papel no que diz respeito ao tempo de utilização da TH.

O estudo *Women's Health Initiative* (WHI) demonstrou aumento do risco de câncer de mama em usuárias de TH estroprogestativa [estrogênio equino conjugado (EEC) + acetato de medroxiprogesterona (AMP)] por mais de cinco anos (RR: 1,24; IC95%: 1,01 – 1,54)¹ (nível de evidência: A). Entretanto, em usuárias de TH contendo somente EEC por, em média,

sete anos, foi demonstrada redução no risco de câncer de mama (RR: 0,8; IC95%: 0,62 – 1,04)² (nível de evidência: A). Em uma análise de um subgrupo dessas pacientes, houve diminuição significativa no risco de câncer de mama invasivo (RR: 0,71; IC95%: 0,52 – 0,99) em usuárias de estrogênio isolado por até sete anos³ (nível de evidência: A).

Quanto a outras situações clínicas relacionadas ao uso de TH, dados obtidos a partir do seguimento por três anos de mulheres que participaram do estudo WHI e que suspenderam o uso de TH indicam que usuárias de EEC associados a AMP tinham risco de doença cardiovascular, fraturas e câncer de cólon equivalente ao de mulheres que haviam sido alocadas ao grupo placebo⁴ (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 do colo femoral, câncer de colón ou mesmo aumento da mortalidade⁵ (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 de 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, a dose e a via de administração parecem ter um importante papel na tomada de decisão. Vale acrescentar que em uma reanálise do estudo WHI⁶ (nível de evidência: A) as mulheres que tiveram maior benefício com o uso de TH foram aquelas com idade entre 50 e 59 anos ou com menos de dez anos de pós-menopausa. Esses benefícios incluem redução da incidência de doença cardiovascular e da mortalidade e podem influir na decisão.

Como suspender a terapêutica hormonal?

Há poucas evidências na literatura que podem servir de modelo no que diz respeito a como se deve suspender o uso de TH. Dois métodos são geralmente propostos: a suspensão imediata ou gradativa.

Um estudo aberto e controlado avaliou 91 mulheres de 48 a 73 anos de forma randomizada, dividindo-as em dois grupos: grupo 1, com suspensão imediata, e grupo 2, com suspensão

gradativa (redução de um comprimido por semana por mês). A média etária foi de $56,8 \pm 4,2$ anos e elas estavam usando TH por $8,8 \pm 3,8$ anos. Após três meses de descontinuação de TH, o grupo 1 demonstrou mais severidade dos sintomas climatéricos que o grupo 2. Após seis meses de descontinuação, o grupo 2 apresentou piora dos sintomas de hipostrogenismo, especialmente dos sintomas vasomotores, em comparação ao grupo 1. Em nove e 12 meses após a suspensão da TH, não houve diferença entre os grupos, tendo ambos apresentado igual taxa de recorrência da sintomatologia climatérica; 42% das mulheres do grupo 1 e 36% das mulheres do grupo 2 reiniciaram o uso de TH no nono mês⁷ (nível de evidência: B).

Outro estudo aberto avaliou 70 mulheres randomicamente divididas, tendo 35 delas (grupo 1) suspensão imediata e 35 (grupo 2), 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 sintomas⁸ (nível de evidência: B).

Um terceiro estudo feito com base em questionários e informações obtidas através da base de dados do gerenciamento de farmácias avaliou 836 mulheres, das quais 75% delas suspenderam 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 de TH⁹ (nível de evidência: B).

Apesar de não haver consenso sobre como se deve suspender a TH, em 2007 um estudo feito com 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, meses ou empiricamente, de acordo com a sintomatologia apresentada. Somente 7% indicaram suspensão abrupta de TH¹⁰ (nível de evidência: B).

Conclusões da plenária

- A TH deve ser suspensa assim que os benefícios por ela gerados não forem mais necessários ou a partir do momento em que a relação benefício *versus* risco não for mais vantajosa (nível de evidência: B).
- Apesar de os dados de segurança não indicarem aumento de risco com até cinco anos de utilização de TH estroprogestativa, a manutenção do tratamento pode ser feita e deve ser sustentada nas indicações propostas e no melhor juízo clínico, avaliando-se os riscos e benefícios (nível de evidência: A).
- No caso da terapia somente com componente estrogênico, parece haver maior flexibilidade no tempo de utilização visto que não houve associação entre risco de câncer de mama e uso de estrogênio isoladamente por até sete anos (nível de evidência: A).
- Não existem evidências de que a suspensão gradativa de TH ofereça maior benefício em relação à melhora da sintomatologia climatérica ou retorno ao uso da TH quan-

do comparada à descontinuação imediata (nível de evidência: A).

- Não há definição para uma duração máxima obrigatória para TH ou idade máxima na qual esta deva ser suspensa (nível de evidência: D).

Referências bibliográficas

1. 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.
2. 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;167(12):1407-15.
3. 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.
4. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA*. 2008;299(9):1036-45.
5. 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;305(13):1305-14.
6. 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.
7. 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;13(3):370-6.

8. Aslan E, Bagis T, Kilicdag EB, et al. How best is to discontinue postmenopausal hormone therapy: immediate or tapered? *Maturitas*. 2007;56(1):78-83.
9. 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;16(3):494-9.
10. Rolnick SJ, Jackson J, Kopher R, et al. Provider management of menopause after the findings of the Women's Health Initiative. *Menopause*. 2007;14(3 Pt 1):441-9.

3

Quais os benefícios reconhecidos da terapêutica hormonal, além das indicações?

Relatora: Maria Celeste Osório Wender
Correlatora: Patrícia Pereira de Oliveira

A indicação principal de terapêutica hormonal (TH) deve ser o tratamento dos sintomas vasomotores, porém evidências sugerem benefícios sobre o controle de osteoporose, sintomas geniturinários, distúrbios de humor e do sono, e de doenças cardiovasculares, na prevenção de diabetes, demência e melhora da qualidade de vida.

Osteoporose

Embora a TH seja eficaz e adequada para prevenir fraturas relacionadas à osteoporose em mulheres em situação de risco com idade inferior a 60 anos ou até dez anos após a menopausa, esta não deve ser sua indicação primária (nível de evidência: A).

Há evidências de que a TH reduz a incidência de fraturas osteoporóticas pós-menopáusicas, incluindo fraturas vertebrais e não verte-

brais em mulheres com osteoporose ou não^{1,2}. O risco de fratura com uso de TH combinada comparada a placebo foi reduzido para fraturas de quadril (HR: 0,67; IC95%: 0,47-0,96), coluna (HR: 0,65; IC95%: 0,46-0,92) e punho (HR: 0,71; IC95%: 0,59-0,85)¹. Esse risco também foi reduzido quando se utilizou TH com estrogênio isolado (HR: 0,61; IC95%: 0,41-0,91 para fraturas de quadril; HR: 0,62; IC95%: 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.

Porém, a TH não deve ser indicada como terapêutica principal para tratar ou prevenir osteoporose e fraturas. Quando outras alternativas não forem apropriadas, TH é uma opção para as mulheres que estão em alto risco de fratura osteoporótica. No entanto, os benefícios de

TH sobre a massa óssea e fraturas reduzem-se rapidamente após a descontinuação do tratamento^{5,6}. Após alguns anos de sua interrupção, a incidência cumulativa de fraturas de quadril foi a mesma no grupo tratado ou no placebo, sugerindo que deve haver uma transição para um tratamento diferente de osteoporose ou uma estratégia de prevenção para preservar a massa óssea⁶. No *Study of Osteoporotic Fractures* (SOF), as mulheres com mais de 65 anos com história de menopausa precoce e sem TH apresentaram mais fraturas de quadril do que o grupo menopausado na média esperada de idade⁷.

Sintomas geniturinários

Além do alívio dos sintomas vasomotores, a TH também parece apresentar benefícios sobre a função sexual e a urinária. O uso de estrogênio tópico em baixa dose pode melhorar a satisfação sexual por aumentar a lubrificação, o fluxo sanguíneo e a sensibilidade da mucosa vaginal, embora não haja evidências suficientes que corroborem efeito significativo da TH na melhora do interesse sexual, da excitação ou da resposta orgásmica⁸. Essa via de utilização também parece melhorar casos de incontinência urinária por bexiga hiperativa e de infecções urinárias de repetição (nível de evidência: B). Porém, não deve ser usado como terapêutica principal para tratar disfunções sexuais ou perda de libido, nem para disfunções do trato urinário.

Em um dos braços do *Women's Health Initiative* (WHI), TH não se correlacionou com maior persistência da atividade sexual ou da libido⁹, não sendo recomendada como terapêutica principal (nível de evidência: A).

Por outro lado, a TH tópica local pode beneficiar algumas mulheres com bexiga hiperativa. Realizou-se um estudo com 59 mulheres para comparar a eficácia do anel vaginal com estradiol de ultrabaixa dose com a da oxibutinina, por via oral, no tratamento da bexiga hiperativa em mulheres na pós-menopausa. Aquelas que receberam oxibutinina tiveram diminuição média de três perdas miccionais ao dia e as que receberam anel vaginal, diminuição média de 4,5 perdas miccionais ao dia ($p > 0,005$). Logo, ambas terapêuticas parecem ser igualmente eficazes em diminuir o número de perdas miccionais ao dia em mulheres na pós-menopausa com bexiga hiperativa¹⁰, podendo ser utilizadas como adjuvantes ou como terapêuticas alternativas (nível de evidência: B).

Dois estudos mostraram risco diminuído de infecção do trato urinário recorrente mediante a utilização de estrogênio intravaginal^{11,12} (nível de evidência: B). Um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo demonstrou redução de risco na recorrência das infecções de 0,5 *versus* 5,9 episódios/paciente-ano ($P < 0,001$)¹¹, o que os autores relacionaram a normalização da flora e redução da colonização por *E. coli*. Porém, esse benefício parece se associar ao uso de estrogênio tópico, e não oral^{13,14}.

Distúrbios do humor e do sono

Em relação ao impacto da TH sobre o humor em mulheres na pós-menopausa, os resultados são controversos. Para aquelas sem diagnóstico de depressão clínica, alguns pequenos ensaios clínicos sugerem benefícios da TH so-

bre o humor, enquanto outros não, podendo até piorá-lo em mulheres com histórico de síndrome pré-menstrual, depressão pré-menstrual ou depressão clínica quando se utiliza associação com progestagênios.

A eficácia da TH em mulheres deprimidas é controversa¹⁵⁻¹⁷, mas parece haver associação entre níveis de estradiol e depressão, de forma que os níveis elevados desse hormônio podem reduzir o risco de depressão na perimenopausa, mas não na pós-menopausa ($P = 0,009$), e a melhora da depressão parece se relacionar com a melhora na qualidade do sono¹⁸. Nesse ensaio clínico, randomizado e controlado por placebo, 72 mulheres na pós ou na perimenopausa com depressão foram randomizadas para uso de 17beta-estradiol ($n = 27$), zolpidem ($n = 31$) ou placebo ($n = 14$). Não houve diferenças significativas entre os grupos quanto à melhora da depressão, mas o aumento de estradiol ($P = 0,009$) e a melhora na qualidade do sono ($P < 0,001$) se relacionaram à melhora do humor, porém não houve associação entre melhora do humor e sintomas vasomotores ($P = 0,99$). Sendo assim, as evidências não corroboram o uso de TH para tratar depressão e distúrbios do sono (nível de evidência: B).

Diabetes melito tipo 2

Especula-se que o uso de TH combinada reduza o risco de diabetes melito tipo 2 (DM2) por meio da redução da resistência à insulina não relacionada ao índice de massa corporal (IMC). Para mulheres entre 50 e 59 anos, estima-se redução de 11 casos/1.000 por cinco anos de uso. Porém, tais dados não são suficien-

tes para indicar TH para prevenção primária da DM2⁴ (nível de evidência: B).

Análise *post-hoc* do *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS) mostrou incidência cumulativa de DM2 de 6,2% no grupo da TH comparada a 9,5% no grupo placebo (RR: 0,65; IC95%: 0,48-0,89), sendo 30 o número necessário de mulheres tratadas para prevenir um único caso (IC95%: 18-103)¹⁹. Resultados similares foram demonstrados no WHI, com incidência cumulativa de 3,5% e 4,2%, respectivamente (HR: 0,79, IC95%: 0,7-0,9)²⁰.

Eventos cardiovasculares

Quanto à ação da TH no sistema cardiovascular, esta parece proteger mulheres jovens com menopausa recente e ocasionar risco para as mais idosas ou com menopausa há mais de dez anos (nível de evidência: A).

Embora o estudo WHI não tenha sido concebido para avaliar o efeito da TH sobre os sintomas vasomotores, importantes informações foram fornecidas. Para avaliar o objetivo principal desse estudo, que era o impacto da TH com estrogênio isolado [TH-E: estrogênio equino conjugado (EEC) 0,625 mg/dia] ou combinado [TH-E+P: EEC 0,625 mg/dia + acetato de medroxiprogesterona (AMP) 2,5 mg/dia] sobre a redução dos eventos cardiovasculares, foram incluídas mulheres na pós-menopausa entre 50 e 79 anos de idade. Apesar de se ter demonstrado redução no risco de fraturas e câncer de cólon, um dos braços desse estudo foi interrompido em 2002 por incremento no risco de câncer de mama, doença cardíaca coronariana (DCC), acidente vascular cerebral (AVC) e

tromboembolismo venoso (TEV) após um seguimento de 5,2 anos. Mesmo que o risco de câncer de mama com TH-E+P não tenha aumentado até o quarto ano de uso, foram mais comuns mamografias anormais nesse grupo²¹.

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 utilizada por mulheres mais jovens (50 a 59 anos) e com menos de dez anos de menopausa²¹. Quanto à incidência de AVC, houve 31% de aumento no risco com TH-E+P e 39% com TH-E, em todos os grupos etários e independentemente de outros fatores de risco, embora não tenha havido excesso de risco no grupo mais jovem²¹. A taxa de TEV foi maior com TH-E+P comparada a placebo (34 *versus* 16/10.000 pessoas-ano) (HR: 2,06; IC95%: 1,60-2,70)²¹, também evidenciada em outro grande estudo, o HERS^{22,23}.

Análise cuidadosa e individualizada para prescrever TH torna-se necessária já que importantes limitações metodológicas (como alta média de idade das mulheres envolvidas no estudo, longo tempo de menopausa, taxas de sobrepeso/obesidade e de tabagismo) podem dificultar a generalização desses achados para a população em geral.

Para investigar os riscos cardiovasculares da TH, 1.006 mulheres entre 45 e 58 anos na perimenopausa ou menopausa recente foram randomicamente distribuídas em grupos com ou sem TH (TH combinada para mulheres com

útero intacto composta de 17beta-estradiol 2 mg + acetato de noretisterona 1 mg, ou estrogênio isolado – 17beta-estradiol 2 mg – para o grupo de mulheres hysterectomizadas) e acompanhadas por mais de 16 anos. Após dez anos de tratamento, observou-se que aquelas que iniciam TH na menopausa recente parecem ter menos risco de eventos cardiovasculares (HR: 0,48; IC95%: 0,26-0,87; p = 0,015) e de mortalidade (HR: 0,57; IC95%: 0,30-1,08; p = 0,084), sem incremento do risco de qualquer tipo de câncer (HR: 0,92; IC95%: 0,58-1,45; p = 0,71), incluindo o de mama (HR: 0,58; IC95%: 0,27-1,27; p = 0,17), de trombose venosa profunda (HR: 2,01; IC95%: 0,18-22,16) e AVC (HR: 0,77; IC95%: 0,35-1,70), do que as sem tratamento²⁴.

Demência e doença de Alzheimer

Embora pareça haver redução do risco da doença de Alzheimer, se a TH é iniciada no começo da menopausa ou em mulheres mais jovens, não há evidências que corroborem seu uso para prevenir ou tratar desordens cognitivas, demência ou doença de Alzheimer (nível de evidência: B).

Embora alguns ensaios clínicos tenham sugerido o uso de TH, para melhorar a cognição, se iniciada logo após a menopausa cirúrgica^{25,26}, não parece haver melhora substancial sobre a memória ou cognição²⁷⁻²⁹. Até mesmo parece ocorrer declínio da função cognitiva e da memória entre usuárias na pós-menopausa^{28,30-33} e da incidência de demência³⁴.

O estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo conhecido como *Women's*

Health Initiative Memory Study (WHIMS) envolveu participantes do WHI sem demência clínica com idade superior a 65 anos. Elas foram randomizadas em dois grupos: as que receberam EEC 0,625 mg + AMP 2,5 mg (n = 2.229) ou placebo (n = 2.303). Dentre as mulheres com diagnóstico de demência (n = 61), 66% estavam em uso de TH. A HR para demência foi de 2,05 (IC95%: 1,21-3,48; 45 *versus* 22 casos/10.000 pessoas-ano; P = 0,01), resultando em um adicional de 23 casos novos/10.000 mulheres/ano. Doença de Alzheimer foi o achado mais comum associado à demência em ambos os grupos, sem diferença entre usuárias ou não de TH (HR: 1,07; IC95%: 0,74-1,55; 63 *versus* 59 casos/10.000 pessoas-ano; P = 0,72)³⁴.

Outro grande estudo conhecido como *WHI Study of Cognitive Aging* também não demonstrou melhora na memória após seguimento de 2,7 anos³⁵.

Qualidade de vida

Especula-se que o alívio dos sintomas em mulheres menopausadas pode ter impacto positivo na qualidade de vida relacionada à saúde, embora não haja evidências tão consistentes em mulheres assintomáticas³⁶⁻³⁸ (nível de evidência: B).

Outros benefícios

TH parece reduzir a mortalidade geral se iniciada logo após o começo da menopausa, com dez mortes a menos a cada 10 mil mulheres entre 50 e 59 anos, comparada ao aumento de 16 mortes/10 mil mulheres entre 70 e 79

anos (nível de evidência: A)^{39,40}. Não houve relação entre anos de menopausa e alterações no risco de mortalidade, quando analisada isoladamente³⁹.

O uso de TH parece reduzir o risco de câncer colorretal^{21,41-43}. No WHI, TH-E+P diminuiu o risco comparado ao placebo (43 casos *versus* 72, respectivamente; HR: 0,56; IC95%: 0,38-0,81), com o benefício se mantendo até quatro anos após a interrupção da TH, mas não com o uso de estrogênio isolado³.

Conclusões da plenária

Há evidências de benefícios da TH sobre:

- sintomas vasomotores (nível de evidência: A);
- efeito positivo no humor e sono na transição menopausal (nível de evidência: A);
- irregularidade menstrual na transição menopausal (nível de evidência: A);
- prevenção de fraturas osteoporóticas (nível de evidência: A);
- prevenção e tratamento da atrofia vulvo-vaginal (nível de evidência: A);
- melhora da função sexual (nível de evidência: B);
- redução do risco de DM2 (nível de evidência: A);
- diminuição de câncer colorretal (terapia combinada) (nível de evidência: A);
- redução do risco cardiovascular e de doença Alzheimer quando iniciada na transição menopausal ou na pós-menopausa recente (nível de evidência: B);
- 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;290:1729-38.
2. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med*. 2006;354:669-83.
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.
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.
5. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA*. 2008;299:1036-45.
6. 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;305:1305-14.
7. Vesco KK, Marshall LM, Nelson HD, et al. Surgical menopause and nonvertebral fracture risk among older U.S. women. *Menopause*. 2012;19(5):510-6.
8. Wierman ME, Nappi RE, Avis N, et al. Endocrine aspects of women's sexual function. *J Sex Med*. 2010;7:561-85.
9. Gass M, Cochrane BB, Larson JC, et al. Patterns and predictors of sexual activity among women in the Hormone Therapy trials of the Women's Health Initiative. *Menopause*. 2011;18:1160-71.
10. 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.
11. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estradiol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med*. 1993;329:753-6.
12. Eriksen BC. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;80:1072-9.
13. Cardozo L, Lose G, McClish D, et al. A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: third report of the hormones and urogenital therapy (HUT) committee. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2001;12(1):15-20.
14. Brown JS, Vittinghoff E, Kanaya AM, et al. Urinary tract infections in postmenopausal women: effect of hormone therapy and risk factors. *Obstet Gynecol*. 2001;98:1045.
15. Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, et al. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:414-20.
16. 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. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:529-34.
17. 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.
18. 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:E1044-E1054.
19. 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.
20. 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
21. 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;288:321.
22. 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;280:605.
23. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow up (HERS II). *JAMA*. 2002;288:49.
24. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovas-

- cular events in recently postmenopausal women: randomized trial. *BMJ*. 2012;9:345:e640.
25. Phillips SM, Sherwin BB. Effects of estrogen on memory function in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology*. 1992;17:485-95.
 26. Sherwin BB. Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology*. 1988;13:345-57.
 27. Henderson VW. Gonadal hormones and cognitive aging: a midlife perspective. *Womens Health (Lond Engl)*. 2011;7:81-93.
 28. Greendale GA, Huang MH, Wight RG, et al. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology*. 2009;72:1850-7.
 29. Greendale GA, Wight RG, Huang MH, et al. Menopause-associated symptoms and cognitive performance: results from the study of women's health across the nation. *Am J Epidemiol*. 2010;171:1214-24.
 30. Kang JH, Weuve J, Grodstein F. Postmenopausal hormone therapy and risk of cognitive decline in community-dwelling aging women. *Neurology*. 2004;63:101-7.
 31. Binder EF, Schechtman KB, Birge SJ, et al. Effects of hormone replacement therapy on cognitive performance in elderly women. *Maturitas*. 2001;38:137-46.
 32. Grady D, Yaffe K, Kristof M, et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on cognitive function: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Am J Med*. 2002;113:543-8.
 33. 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;91:1802-1810.
 34. Shumaker S, Legault C, Rapp S, 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;289:2651-62.
 35. 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;94:4152-61.
 36. Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, et al., for the Women's Health Initiative Investigators. Menopausal symptoms and treatment related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol*. 2005;105:1063-73.
 37. Barnabei VM, Grady D, Stovall DW, et al. Menopausal symptoms in older women and the effects of treatment with hormone therapy. *Obstet Gynecol*. 2002;100:1209-18.
 38. Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, et al., for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. *JAMA*. 2002;287:591-7.
 39. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297:1465-77.
 40. Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, et al. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am J Med*. 2009;122:1016-22.
 41. 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.
 42. 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(7):517.
 43. Green J, Czanner G, Reeves G, et al. SO 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.



4

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: Carolina Leão Oderich

Sintomas associados à atrofia urogenital na pós-menopausa, como diminuição da lubrificação e dispareunia, afetam 20% a 50% das mulheres¹. Contudo, apenas uma minoria busca auxílio para o tratamento.

Os tratos genital e urinário inferior têm a mesma origem embrionária: ambos derivam do seio urogenital primitivo e se desenvolvem em sítios anatomicamente próximos. A presença de receptores estrogênicos nesses tecidos está relacionada a seu trofismo. A primeira manifestação genital é a atrofia da vagina, caracterizada por afinamento do epitélio, perda da rugosidade e redução da secreção vaginal. A elasticidade e mesmo o tamanho da vagina se reduzem. As alterações atróficas também afetam o epitélio do trígono vesical e a uretra, produzindo, com frequência, noctúria, incontinência, infecções de repetição e urgência

urinária. Além disso, o próprio processo de envelhecimento contribui, com a carência estrogênica, para a manifestação de sintomas urogenitais. Além disso, a atrofia e a fimose do prepúcio sobre o clitóris estão relacionadas a diminuição do interesse e evitação das relações sexuais².

Tratamentos para câncer como cirurgias e irradiações da pelve também danificam o epitélio vaginal, assim como em cirurgias a anatomia do canal pode ser encurtada. Também podem surgir sintomas com a quimioterapia e tratamentos com inibidores da aromatase (IAs) e tamoxifeno, que reduzem o risco de câncer de mama, causando uma profunda deficiência de estrogênio, os quais estão muito associados à atrofia genital³.

O uso de estrogênios tópicos por via vaginal pode melhorar sintomas de atrofia vaginal e in-

continência urinária em mulheres na pós-menopausa. A terapêutica hormonal (TH) pode melhorar os sintomas irritativos da atrofia vaginal, como ressecamento, prurido, dispareunia, sintomas urinários e modificações da microbiota vaginal causadas pelo aumento do pH vaginal. Além disso, há evidências sugerindo ação profilática do uso de estrogênio tópico contra infecções urinárias de repetição (nível de evidência: A).

Os riscos e benefícios da hormonioterapia sistêmica já foram bem revisados e mostraram que, em mulheres sintomáticas mais jovens do que 60 anos ou com menos de dez anos de pós-menopausa, os benefícios superam os riscos⁴. Quando a TH sistêmica é necessária para tratar outros sintomas, tais como fogachos, a mulher sente-se bem com a melhora dos sintomas urogenitais conjuntamente, e somente 10% a 15% daquelas que usam TH sistêmica necessitam complementar seu tratamento com baixas doses de estrogênio tópico vaginal (ETV)⁵.

Em uma análise secundária do estudo *Women's Health Initiative* (WHI), naquelas mulheres com útero intacto, a TH ocasionou piora da incontinência urinária e das infecções urinária de repetição. Tais desfechos não constavam do objetivo primário do estudo, o qual não foi desenhado para avaliar esses efeitos, o que pode explicar a falta de plausibilidade biológica dos achados⁶ (nível de evidência: B).

Por causa da atrofia urogenital da pós-menopausa, o exame de citologia cervicovaginal (Papanicolaou) é frequentemente insatisfatório ou apresenta alterações que prejudicam o exame. O uso de estrogênio vaginal por cinco

noites pré-coleta é suficiente para qualificar o exame citológico, com diminuição da atrofia⁷ (nível de evidência: B).

Para mulheres com vulvovaginite atrofica que não respondem ao tratamento não hormonal, doses baixas de estrogênio tópico podem gerar grandes benefícios.

O efeito terapêutico do ETV tem sido observado por reduzir a recorrência do risco de infecção urinária⁸ e bexiga hiperativa⁹. Contudo, pesquisas mostram que a TH tem sido associada a aumento de incontinência urinária¹⁰ e cálculo renal¹¹ (nível de evidência: A).

O ETV em pequenas doses tem sido considerado de reduzido risco, pois produz baixas doses de níveis séricos, sendo, em geral, mais baixos que os produzidos pela própria pós-menopausa. A dose de 0,3 mg de creme de estrogênios conjugados não produz alteração nos níveis de estrogênios séricos¹². Podem ocorrer queixas de candidíase vulvovaginal, sangramento vaginal e dor mamária com o uso de ET.

Uma revisão de 2006 da *Cochrane Library* não verificou aumento de risco de tromboembolismo venoso (TEV) em usuárias de ETV¹³ (nível de evidência: B).

Um estudo que avaliou a segurança do uso de 10 mcg 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).

Poucas pesquisas avaliaram a segurança de ETV em mulheres com câncer de mama. Em um estudo caso-controle, as pacientes que receberam tamoxifeno ou IAs para câncer de mama

não mostraram aumento da recorrência do tumor quando comparadas às que não usaram ETV¹⁵ (nível de evidência: C).

A melhora dos sintomas urogenitais geralmente ocorre após poucas semanas do início do ETV (nível de evidência: A), contudo algumas mulheres necessitam utilizá-lo por aproximadamente 12 semanas para obter um ótimo resultado¹⁶.

Se não ocorrer melhora dos sintomas com o uso desse fármaco, outras causas devem ser investigadas, como dermatites, vulvodínia e vaginismo.

Para mulheres com vaginite atrófica, baixas doses de ETV podem ser mantidas pelo tempo que for necessário para aliviar os sintomas. Não existem ensaios clínicos que mostrem a segurança do uso por mais de 12 meses, contudo não há limite de tempo de uso estabelecido. O uso de progestagênio não está indicado quando baixas doses de ETV são utilizadas por um ano ou menos¹⁷. Não se sabe exatamente quando a ausência do progestagênio pode fazer falta para evitar os efeitos adversos no endométrio decorrente da absorção de ETV (nível de evidência: B)^{13,18}.

Se uma mulher apresenta alto risco para câncer de endométrio (por exemplo, obesidade) ou está usando dose alta de ETV, pode-se considerar a realização de ultrassonografia anual ou a administração de progestagênio por via oral^{13,18} (nível de evidência: D).

Conclusões da plenária

- A TH com estrogênio vaginal ou sistêmico é o tratamento de escolha para a atrofia vulvovaginal (AVV). Nas mulheres com sintomas unicamente de AVV, o estrogê-

nio tópico é a opção preferencial (nível de evidência: A).

- Cremes vaginais diversos, como lubrificantes ou hidratantes vaginais, podem ser oferecidos a mulheres com dispareunia e que não desejam cremes à base de hormônios (nível de evidência: A).
- As opções para o tratamento da AVV com hormonioterapia tópica no Brasil são estrogênios conjugados, estriol e promestrieno.
- A absorção sistêmica de estrogênio pode ocorrer com preparações de uso vaginal (particularmente com EEC), mas não existem dados suficientes para recomendar a avaliação endometrial anual a mulheres que estejam utilizando estrogênios por essa via ou a associação de progestagênio (nível de evidência: C).
- Nos casos de alto risco de câncer de endométrio ou uso de altas doses de estrogênio tópico por tempo prolongado, deve-se considerar ultrassonografia pélvica e uso intermitente de progestagênio associado (nível de evidência: D).
- Mulheres na menopausa e com infecção urinária de repetição podem utilizar terapêutica hormonal local com estrogênios vaginais (nível de evidência: A).
- O tratamento com estrogênio tópico deve ser individualizado e pode ser mantido enquanto durarem os sintomas (nível de evidência: A). As mulheres devem ser orientadas que os sintomas de AVV podem retornar caso o estrogênio tópico seja interrompido por longo período.

- O estrogênio tópico pode beneficiar algumas mulheres com bexiga hiperativa (nível de evidência: A).
- Não há indicação de TH sistêmica para o tratamento da incontinência urinária de esforço (nível de evidência: A).
- Pelas 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. A prescrição de promestrieno pode ser feita em casos particularizados, em que os sintomas da atrofia urogenital estejam afetando de maneira importante a qualidade de vida dessas mulheres, mediante informação e esclarecimento prévios (nível de evidência: D).

- Smith RN, Studd JW. Recent advances in hormone replacement therapy. *Br J Hosp Med*. 1993;49:799-808.
- 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.
- 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.
- Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med*. 1993;329:753-7.
- 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;18:962-6.
- Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA*. 2005;293:935-48.
- Maalouf NM, Sato AH, Welch BJ, et al. Postmenopausal hormone use and the risk of nephrolithiasis: results from the Women's Health Initiative hormone therapy trials. *Arch Intern Med*. 2010;170:1678-85.
- Handa VL, Bachus KE, Johnston WW, et al. Vaginal administration of low-dose conjugated estrogens: systemic absorption and effects on the endometrium. *Obstet Gynecol*. 1994;84:215-8.
- Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD001500.
- 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;13:228-37.
- 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;135:603-9.
- Simon J, Nachtigall L, Ulrich LG, et al. Endometrial safety of ultra-low-dose estradiol vaginal tablets. *Obstet Gynecol*. 2010;116:876-83.
- Santen RJ, Pinkerton JV, Conaway M, et al. Treatment of urogenital atrophy with low-dose estradiol: preliminary results. *Menopause*. 2002;9:179-87.
- North American Menopause Society. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;20(9):888-902.

Referências bibliográficas

- Santoro N, Komi J. Prevalence and impact of vaginal symptoms among postmenopausal women. *J Sex Med*. 2009;6:2133-42.
- Tan O, Bradshaw K, Carr BR. Management of vulvovaginal atrophy-related sexual dysfunction in postmenopausal women: an up-to-date review. *Menopause*. 2012;19:109-17.
- Cella D, Fallowfield L, Barker P et al. Quality of life of postmenopausal women in the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial after completion of 5 years - adjuvant treatment for early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;100:273-84.
- 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.

5

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

Relatora: 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 risco aumentado de fraturas¹ (nível de evidência: D). Essa condição se tornou um importante problema de saúde pública em função das elevadas morbidade e mortalidade decorrente das fraturas osteoporóticas e porque sua prevalência e incidência aumentam dramaticamente à medida que há um incremento da expectativa de vida em todo o mundo² (nível de evidência: D).

Entre as inúmeras intervenções farmacológicas reconhecidas para prevenir e tratar a 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 pro-

gestagênios (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 P isolados, em razão da limitada evidência para sua ação no osso, serão abordados os efeitos da tibolona, único P 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 constatou aumento consistente na DMO em todos os sítios, com ganho médio em dois anos de 6,8%

na coluna lombar e 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 eram de 3,9% e 8,0% com o uso de doses equivalentes de estrogênios equinos conjugados (EECs) 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* (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 P [acetato de medroxiprogesterona (AMP) ou progesterona micronizada (PM)] diariamente ou placebo, por três anos. As pacientes alocadas para TH experimentaram aumento de DMO de 3,5% a 5% na coluna lombar e 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 *Women's Health Initiative* (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 seguimento médio de cinco anos, E+P aumentaram significativamente a DMO na coluna lombar e fêmur em 4,5% e 3,7%, respectivamente⁶ (nível de evi-

dência: 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 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 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. THs oral, transdérmica e vaginal têm demonstrado efeitos benéficos na DMO⁸⁻¹⁰ (nível de evidência A). A dose sistêmica de E 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 E 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 T-score de -2 ou menos¹¹ (nível de evidência: A). DMO foi 2% maior na coluna lombar nas usuárias de adesivo transdérmico de estradiol do que no 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 E (0,625 mg de EEC ou equivalente).

A adição de P 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, 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 significante 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). Dados do 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 seu efeito *versus* placebo na prevenção da perda óssea em mulheres na pós-menopausa inicial utilizando a medida do conteúdo mineral ósseo metacárpico. Esse estudo mostrou preservação da massa óssea ao longo de dois anos¹³ (nível de evidência: A). Outro ECR, agora com 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 e que apresentavam T-score inferior ou igual a -2,5 ou T-score inferior ou igual a -2 associado à evidência radiológica de fratura vertebral, houve alocação para tibolona uma vez por 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 corrobora 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 esqueléticos. Como em todos os estudos observacionais, questões relacionadas a viés de seleção, de aderência a tratamento e de efeito do usuário sadio devem ser consideradas.

Dois grandes estudos observacionais merecem atenção especial: o *Million Women Study*, uma grande coorte prospectiva britânica com 138.737 mulheres na pós-menopausa, com idade de 50 a 69 anos, que foram observadas por um período médio de 2,8 anos. Nesse estudo, as usuárias 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 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 E 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 significativos^{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 o efeito benéfico da TH na redução de fraturas não é influenciado pela idade da paciente nem pelo tempo decorrido desde a menopausa, como sugeria a mencionada metanálise. Além disso, o 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. DMOs da coluna lombar e fêmur proximal foram medidas no WHI, mas em apenas 6% dos participantes (1.024 mulheres), como anteriormente mencionado. Em geral, o T-score médio foi de -1 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 em 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 das participantes, 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; esse 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 da TH na DMO da coluna e do quadril e no risco de fraturas em mulheres na pós-menopausa foi avaliado em ECRs que demonstraram rápida perda óssea^{30,31} e aumento do risco de fraturas nessas pacientes^{6,7} (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 fraturas não vertebrais em 26%. Esse estudo foi interrompido antes do término previsto para três anos porque a tibolona aumentou o risco de acidente vascular cerebral, embora o risco absoluto tenha sido pequeno⁴ (nível de evidência: A).

Finalmente, determinar o perfil de risco/benefício para pacientes individuais considerando o uso de TH para prevenir e tratar a osteoporose é muito importante. Apesar de os relatos iniciais do WHI em 2002 indicarem que a TH poderia causar mais danos do que benefícios quando utilizada para prevenir doenças crônicas do envelhecimento, entre elas a osteoporose, análises posteriores mais rigorosas desse mes-

mo estudo demonstraram, de maneira clara, os efeitos da idade e do momento do início da TH no perfil de risco/benefício dessa terapia, configurando o conceito hoje amplamente conhecido e aceito da “janela de oportunidade”. Isso significa que os riscos da terapia de reposição na menopausa podem ser bem menores, enquanto os benefícios se mantêm na mulher menopausada mais jovem ou com menos tempo de pós-menopausa. Segundo esse conceito, recomenda-se iniciar TH na época da menopausa para tratar os sintomas relacionados a esse período e prevenir osteoporose em mulheres com alto risco de fraturas³² (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 pode ser considerada medicação de primeira linha para mulheres com osteoporose pós-menopáusicas, especialmente naquelas com sintomas climatéricos (nível de evidência: D).
- A descontinuação da TH resulta em rápida perda de massa óssea e aumento da taxa de fraturas naquelas pacientes de risco (nível de evidência: A).
- Há evidências de que a 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;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. Fracture incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women. *JAMA*. 2004;291(18):2212-20.
26. Pasco JA, 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 YA, 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 JC, 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 SL, 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. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2012 Mar;19(3):257-71.



6

Quais os efeitos da terapêutica hormonal na pele, cartilagens e 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 hipoestrogenismo 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 mostram que a terapêutica hormonal (TH) sistêmica 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 me-

nopausa, 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} (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 exemplo⁹ (nível de evidência: B). Pesquisas adicionais são necessárias para que se comprovem o impacto e, principalmente, a segurança da estrogêniooterapia tópica prolongada em áreas corporais extensas.

Após a menopausa, a espessura cutânea diminui progressivamente com comprometimen-

to da barreira epidérmica e maior propensão aos traumas e às dermatoses. Em 1940, Albright et al. foram os primeiros a relatar que mulheres na pós-menopausa com osteoporose apresentavam menor espessura cutânea¹¹. Alguns estudos clínicos controlados mostram aumento da espessura cutânea na pós-menopausa com o uso de terapia estrogênica^{6,12} (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 cutânea¹³ (nível de evidência: B).

Evidências sugerem que a TH pode prevenir a formação de úlceras venosas e favorecer a cicatrização de feridas. Um estudo britânico com uma coorte de 44.195 mulheres com idade de 65 anos 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 com as não usuárias¹⁴ (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 de crescimento (TGF) β_1 pelos fibroblastos e do fluxo capilar cutâneo^{8,15,16} (nível de evidência: B). Um estudo controlado randomizou 18 mulheres na pós-menopausa que uti-

lizaram estrogênio transdérmico ou placebo no antebraço e biópsias foram feitas através 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 de estrogênios para acelerar a cicatrização pode tornar a cicatriz mais evidente (hipertrófica), talvez pela maior produção de TGF β_1 pelos fibroblastos. De fato, a utilização de anticorpos anti-TGF β_1 torna a cicatriz menos perceptível¹⁷.

A influência de TH no risco de desenvolver melanoma ou na evolução da doença ainda é bastante controversa¹⁸. Apesar da presença de receptores de estrogênio nesses tumores, evidências sinalizam que a maior expressão dos receptores β (ER β) no melanoma melhora o prognóstico¹⁹ (nível de evidência: B). Mulheres na pós-menopausa e homens têm menor expressão de ER β no tumor quando comparados a mulheres na menacme¹⁹.

Embora alguns estudos de menor evidência mostrem efeito negativo da TH no risco de desenvolver melanoma, bem como no seu prognóstico, a análise recente da população submetida ao estudo *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 progesteragênio, quando comparado ao grupo placebo²⁰ (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 período mínimo de cinco anos. Dessas, 83 fo-

ram 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; IC95%: 0,048 – 0,0621)²¹ (nível de evidência: B).

Cartilagens e articulações

Sintomas articulares são comuns após a menopausa²², porém ainda é controversa a associação da insuficiência estrogênica com a evolução das doenças que envolvem as cartilagens e as articulações²²⁻²⁴.

Evidências sugerem que o estrogênio exerce efeitos positivos sobre o metabolismo dos ossos, dos músculos e da sinóvia que, em conjunto, melhoram a saúde das articulações. De fato, estudos demonstram que mulheres que utilizam inibidores da aromatase têm mais queixas de artralhas²⁵.

Estudos clínicos e pré-clínicos mostram evidências de que o estrogênio pode diminuir o risco de osteoartrose ao reduzir marcadores de inflamação (proteases e citocinas pró-inflamatórias) e o *turnover* da cartilagem^{26,27}. Corroborando esses achados, o estudo WHI mostrou que as mulheres que se submeteram à terapia estrogênica apresentaram redução das dores articulares quando comparadas ao grupo controle²⁸ (nível de evidência: A).

Após a menopausa, ocorrem profunda alteração no metabolismo dos componentes do tecido conjuntivo do disco intervertebral – principalmente do colágeno e dos glicosaminoglicanos – e progressiva diminuição do espaço entre as vér-

tebras com prejuízo da função de absorver choques e aumento do risco de fraturas vertebrais em pacientes suscetíveis²⁹. 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 a 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 mostraram 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 menor risco de fratura³⁰ (nível de evidência: B).

Conclusões da plenária

- As alterações de pele, cartilagens e articulações decorrentes da idade tornam-se mais pronunciadas na pós-menopausa e podem comprometer a qualidade de vida e a saúde integral feminina (nível de evidência: A).
- A TH pode desacelerar as alterações cutâneas decorrentes do hipostrogenismo e sua utilização deve respeitar as indicações e contraindicações da TH (nível de evidência: A).
- Não há dados suficientes para embasar o uso de manipulações estrogênicas para uso cosmético cutâneo (nível de evidência: D).
- A TH pode exercer efeitos positivos nos tecidos ósseo (nível de evidência: A), muscular, sinovial e na cartilagem (nível de evidência: B), que, em conjunto, podem 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;92:256-59.
3. Brincat M, Versi E, Moniz CF, et al. Skin collagen changes in postmenopausal women receiving different regimens of estrogen therapy. *Obstet Gynecol*. 1987;70:123-27.
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, Demschik 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. Albright F, Bloomberg E, Smith PH. Postmenopausal osteoporoses. *Trans Assoc Am Phys*. 1940;55:298-305
12. 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;170:642-9.
13. 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.
14. Margolis DJ, Knauss J, Bilker W. Hormone replacement therapy and prevention of pressure ulcers and venous leg ulcers. *Lancet*. 2002;359:675-7.
15. 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.
16. Calleja JA, Brincat M. The effect of menopause on the skin and other connective tissues. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(4):273-7.
17. 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.
18. Gupta A, Driscoll MS. Do hormones influence melanoma? Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28:287-92.
19. Giorgi V, Gori S, Gandini S, et al. Oestrogen receptor beta and melanoma: a comparative study. *Br J Dermatol*. 2013;168:513-9.
20. 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.
21. Mackie RM, Bray CA. Hormone replacement therapy after surgery for stage 1 or 2 cutaneous melanoma. *Br J Cancer*. 2004;90(4):770-2.
22. Magliano M. Menopausal arthralgia: fact or fiction. *Maturitas*. 2010;67:29-33.
23. 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.
24. 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.
25. Chlebowski RT. Aromatase inhibitor-associated arthralgias. *J Clin Oncol*. 2009;27:4932-4.
26. 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.
27. Mouritzen U, Christgau S, Lehmann HJ, et al. A novel. The influence of age, gender, menopause, hormone replacement therapy and bone mass index. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:332-6.
28. 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.
29. Muscat Baron Y, 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;10:314-9.
30. Baron YM, Brincat MP, Galea R, et al. Intervertebral disc height in treated and untreated overweight postmenopausal women. *Hum Reprod*. 2005;20(12):3566-70.

7

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

Relator: César Eduardo Fernandes
Correlatores: Luciano de Melo Pompei
Marcelo Luis Steiner

A incidência de doenças cardiovasculares (DCVs) aumenta dramaticamente com o envelhecimento populacional, especialmente nas mulheres. Segundo o Ministério da Saúde, por meio do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), as doenças cardiovasculares, 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, sabe-se que a maior incidência de morte nelas se refere a DCVs (Figuras 1 e 2).

Igual incidência de DCV é verificada 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 DCVs na peri e na pós-menopausa, muitas mulheres que atravessam essa etapa da vida e até mesmo muitos profissionais de saúde subestimam essa realidade. Dados da *American Heart Association* (AHA) demonstram que cerca de 60% das mulheres não tem conhecimento suficiente acerca das DCVs, embora mais de 90% delas reconheça 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 reduzir o risco cardiovascular³.

Mulheres com múltiplos fatores de risco para DCV ou portadoras de síndrome metabólica (SM) (obesidade central, resistência à insulina e dislipidemia) são consideradas como de

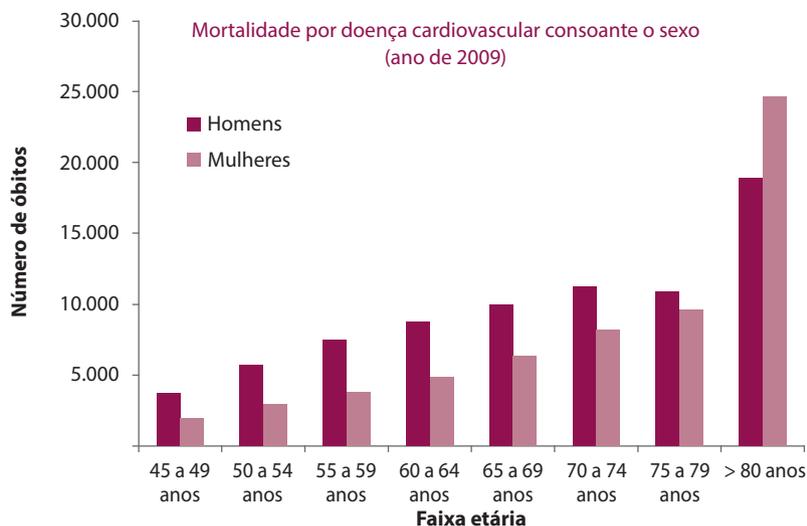


Figura 1. Mortalidade por DCV entre homens e mulheres no Brasil em 2009 (fonte: Ministério da Saúde, por meio do SIM [catalogada pela Classificação Internacional de Doenças (CID-10)], e computados IM [CID-10: I20, I21, I22, I23, I24, I25] e AVC [CID-10: I63, I64]¹.

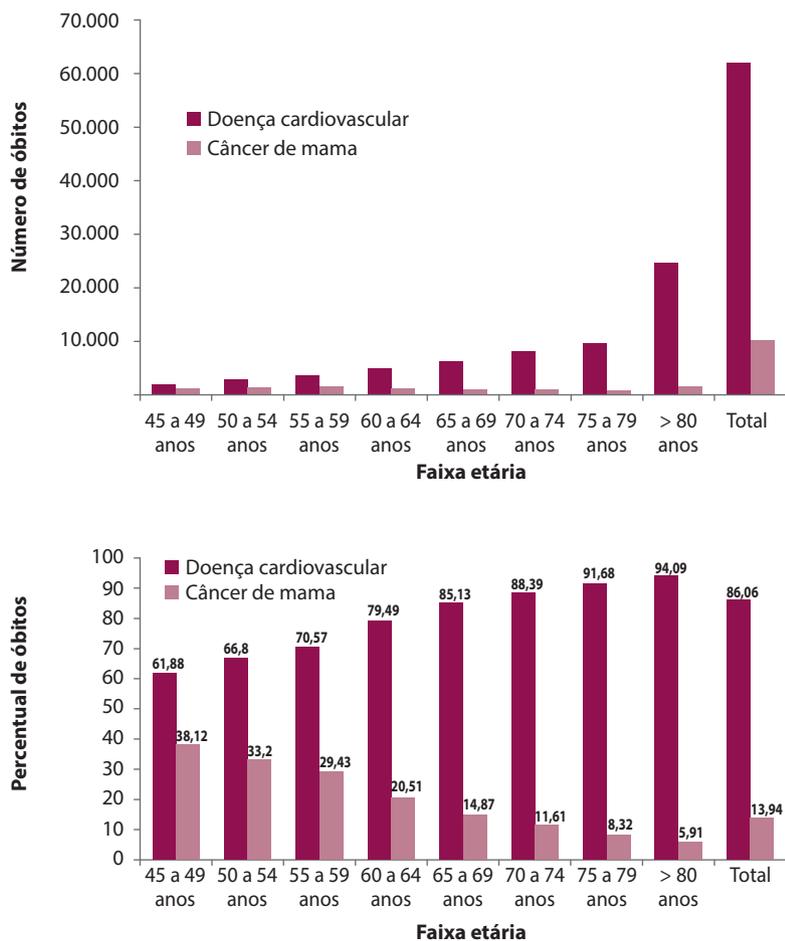


Figura 2. Mortalidade em números absolutos (painel superior) e em percentuais comparativos (painel inferior) por DCV e câncer de mama em mulheres no Brasil em 2009 (fonte: Ministério da Saúde, por meio do SIM (catalogada pelo CID-10) e computados IM (CID-10: I20, I21, I22, I23, I24, I25), AVC (CID-10: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

risco elevado para DCV. A prevalência da SM aumenta com a menopausa e pode explicar parcialmente a aceleração aparente das DCVs após a menopausa. A transição menopáusica está associada ao surgimento de muitos dos componentes da SM, incluindo aumento da adiposidade central (intra-abdominal), mudança para um perfil lipídico e lipoproteico mais aterogênico, com incremento dos níveis plasmáticos de lipoproteína de baixa densidade (LDL), dos triglicerídios (TGs) 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 quanto ao 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 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, há uma multiplicidade de opções terapêuticas que envolvem diferentes hormônios, diferentes vias de admi-

nistração e diversos 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 a 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 verificar nas considerações que se seguem.

Terapêutica hormonal, lipídeos e lipoproteínas

O *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 o dobro de risco de apresentar níveis sanguíneos de LDL superiores a 130 mg/dl^{5,6}. A estrogoterapia, por via oral ou transdérmica, bloqueia a atividade da enzima lipase hepática, que converte HDL₂ em HDL₃. Por consequência, eleva os níveis de HDL e, principalmente, a fração HDL₂⁷.

Igualmente, por meio 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 faz que o LDL passe a ser metabolizado em maior velocidade^{1,8-10}. Os estrogênios por via oral podem

agir, elevando de 20% a 25% os níveis de TGs e de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), provavelmente por estimular a expressão do RNA mensageiro da apolipoproteína B (ApoB) hepática^{11,12}. Há estudos que não demonstram elevação de TGs, 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 TGs não ocorre, podendo até diminuir por mecanismos ainda pouco compreendidos¹⁵.

Por outro lado, a adição de um determinado progestagênio à terapêutica de reposição estrogênica pode promover diminuição dos níveis plasmáticos de HDL, principalmente da HDL₂, e TGs. Esses efeitos mencionados sobre os níveis plasmáticos da LDL dependem 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 de angiotensina, que, por sua vez, promove o aumento da aldosterona plasmática mediante a 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.

Os estrogênios têm predominantemente, na maioria das mulheres, efeito vasodilatador e, por

essa razão, não interferem negativamente nos níveis pressóricos arteriais, não contribuindo para elevar o risco individual de hipertensão arterial (HA) em mulheres na pós-menopausa submetidas à terapêutica estrogênica. As usuárias que desenvolvem HA possivelmente o fazem por causa da via empregada, sendo muito mais comum quando os estrogênios são administrados por via oral. Nessas circunstâncias podem estimular o SRAA e promover retenção de sódio e água. Esse inconveniente não ocorre com a via transdérmica em razão de se evitar a primeira passagem hepática e não interferir no SRAA¹⁷.

Por sua vez, os progestagênios, dependendo de sua natureza e estrutura molecular, têm efeitos diferentes sobre o metabolismo de sódio, que podem variar desde retenção significativa até excreção de sódio. Alguns progestagênios sintéticos 19-nor-derivados causam aumento da angiotensina hepática e da angiotensina plasmática, elevando, 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 didrogesteronona promove um efeito similar sobre a excreção de sódio nos rins. A drospirenona, um progestagênio derivado da espirolactona, tem um poderoso efeito anti-mineralcorticoide, com capacidade de contrabalançar o aumento da aldosterona, que pode ser induzida em pacientes sob terapêutica estrogênica e predispostas a desenvolver HA¹⁸⁻²².

Portanto, por um lado, o efeito global da TH sobre a pressão arterial se relaciona com a resposta individual para ativar o SRAA 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, assim como também o fazem os progestagênios sintéticos 19-nor-derivados. A progesterona oral micronizada, a didrogestrona e a drospirenona têm um efeito antimineralcorticoide 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 são, portanto, os mais recomendáveis a pacientes hipertensas.

Terapêutica hormonal e diabetes melito

Grandes ensaios clínicos randomizados têm demonstrado que TH reduz o diagnóstico de novos casos de diabetes melito 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 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 mil mulheres por ano de tratamento²³. 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 diminuição de 12% (RR: 0,88, IC95%: 0,77-1,01) na incidência de novos casos de DM2, ou seja, 14 casos por 10 mil mulheres por ano de tratamento²⁵. Infelizmente, no en-

tanto, 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 lipídeos e lipoproteínas, das moléculas pró-inflamatórias de adesão e dos fatores pró-coagulantes em mulheres na pós-menopausa²⁶. Todas essas ações podem ser relevantes no 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 HA, 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 proteína C reativa, fibrinogênio, dímero -D e 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% para 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. Assim, concluíram que a via oral é menos benéfica e, por outro lado, sugerem ser preferível empregar a via transdérmica para administrar estradiol a pacientes portadoras de SM²⁸.

Doses mais baixas de estradiol por via oral parecem exercer menos efeitos 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 uma 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.

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 e 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 parâmetros³⁰.

De qualquer modo, as evidências disponíveis sugerem que mulheres na pós-menopausa 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 com-

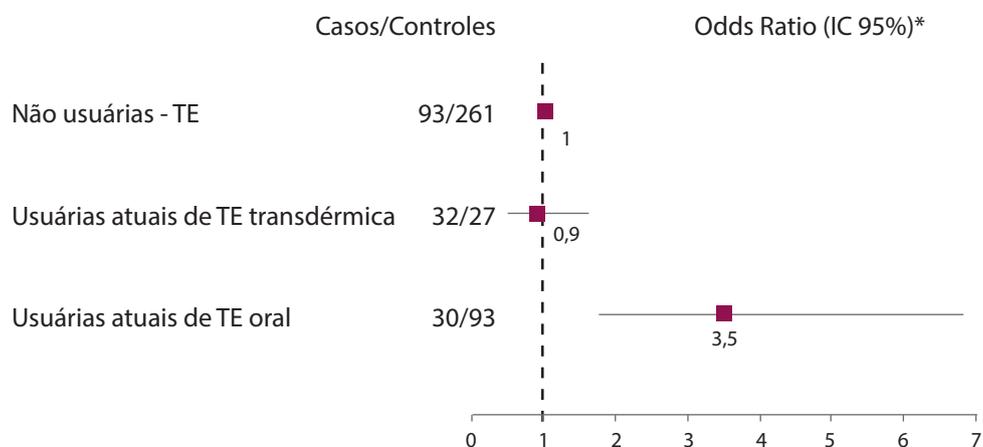
paradas às que não recebem essa modalidade de tratamento^{31,32}.

Nessa direção apontam alguns estudos que demonstram em usuárias de TH atenuação da obesidade visceral relacionada à menopausa e da perda de massa muscular³³⁻³⁵. Entre estes, um estudo cruzado e controlado envolvendo mulheres saudáveis na pós-menopausa (idade 55 ± 3 anos) mostrou um determinado 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 ($p = 0,04$)³³. Em outro, envolvendo mulheres com sobrepeso, as usuárias de TH mostraram massa de gordura visceral menor ($p = 0,05$) que as não usuárias³⁴. 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) eleva-se entre as usuárias de TH, particularmente entre as que utilizam estrogênios por via oral^{36,37}. Os efeitos dos estrogênios sobre os mecanismos de coagulação sanguínea e de fibrinólise parecem ser responsáveis por esse incremento de risco tromboembólico, em decorrência da primeira passagem hepática.

O uso de estrogênios (17beta-estradiol) por via transdérmica não parece acrescentar risco de TEV entre usuárias de TH³⁸. Um estudo caso-controle verificou aumento de risco para episódios tromboembólicos em usuárias de TH por via oral (OR: 4,2; IC95%: 1,5-11,6), mas não



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

Figura 3. Estudo *Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER)* – Risco de TEV consoante a via de administração de estrogênios³⁹.

entre usuárias de estrogênios por via transdérmica (OR: 0,9; IC95%: 0,4-2,1)³⁹ (Figura 3).

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 sobre o risco de DCVs. Com essa convicção, os médicos prescreviam TH para a quase totalidade das pacientes na pós-menopausa para prover-lhes o benefício de proteção cardiovascular.

Essa convicção se viu muito abalada com a divulgação dos resultados da primeira publicação do estudo *Women's Health Initiative (WHI)* que mostrava um aumento das DCVs em usuárias de TH com a formulação de estrogênios equinos conjugados (EECs) em associação com acetato de medroxiprogesterona (MPA)⁴⁰.

Entretanto, alguns trabalhos igualmente importantes apresentavam resultados diametralmente opostos e criavam o conceito da janela de oportunidade para a TH. Esse é o caso

do *Nurses' Health Study*⁴¹. Segundo esse estudo, as mulheres que iniciam TH durante a menopausa ou próximo dela tiveram proteção significativa contra a DCC (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 re- vendo o banco de dados das pacientes do estudo WHI ou mesmo as reconvocando 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 podem validar

seus resultados para todas as modalidades de TH disponíveis para a prática clínica^{42,43}.

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 apresentavam tendência de redução do risco de DCC em comparação com o aumento de risco observado entre as mulheres com mais tempo de menopausa, ainda que essa tendência não encontrasse significância estatística. Uma tendência na mesma direção, também não significativa, foi observada para a mortalidade total⁴².

Em outro estudo, 1.064 mulheres histerectomizadas do estudo WHI, quais sejam, as do braço em que se compararam EECs isolados ao 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 placebo⁴³.

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, randomizado e denominado *Danish Osteoporosis Prevention Study* (DOPS) avaliou mulheres logo no início do período pós-menopáusico 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 TH, enquanto 504, para não receber nenhuma TH (controle). Após dez anos de tratamento, as mulheres que recebem TH tiveram um risco significativamente reduzido de mortalidade, de insuficiência cardíaca ou IM, sem qualquer aparente aumento no risco de câncer, tromboembolismo venoso ou AVC⁴⁴.

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 carótida e o escore do cálcio coronariano^{45,46}.

O *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS), recentemente concluído e ainda não publicado em seus resultados finais, avaliou mulheres nos primeiros anos de pós-menopausa e não mostrou diferenças entre as usuárias de EEC 0,45 mg, de 0,05 mg de estradiol transdérmico e de placebo. Essas mulheres saudáveis não tiveram, virtualmente, DCC. É possível que nos quatro anos de observação do estudo não tenha ocorrido progressão suficiente para detectar diferenças entre os grupos⁴⁵.

Os dados do *Early versus Late Intervention Trial with Estradiol* (ELITE), que estudou os efeitos da dose baixa de estradiol por via oral (1 mg/dia) e placebo, ainda não são conhecidos e serão analisados somente ao longo deste ano⁴⁶.

Inúmeras outras publicações se seguiram após a publicação inicial do estudo WHI e novas diretrizes foram publicadas a respeito da influência da TH sobre o risco das DCVs⁴⁷⁻⁵⁰, incluindo a diretriz redigida por especialistas em um encontro promovido pela Sociedade Brasileira de Cardiologia e pela Sociedade Brasileira de Climatério⁵¹. Desde essa diretriz brasileira, pouca novidade ou mudança de opiniões ocorreram e esse assunto, em que pese 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 IM fatal ou não fatal e AVC, que ofereçam conclusões definitivas acerca dos efeitos da TH em pacientes com DCV 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 inicial⁵². Apesar de ter bom delineamento, ser prospectivo, duplo-cego e controlado por placebo, incluiu pacientes com uma média etária de 67 ± 7 anos quando do início do estudo. Este tem sido considerado um dos principais pontos que fragiliza suas conclusões no sentido de estendê-las a pacientes com DCV prévia durante todo o período pós-menopáusicos.

Os critérios de inclusão do estudo HERS pressupunham a ausência de sintomas menopáusicos e a presença de uma ou mais das seguintes condições: IM, cirurgia de revascu-

larização 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 paciente 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 utilizada 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 iniciais do período pós-menopáusicos 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 estrogênio isoladamente.

Há outros estudos que avaliaram não os desfechos clínicos, e sim os marcadores intermediários de risco para DCVs, incluindo pacientes hipertensas, diabéticas, dislipidêmicas, portadoras da SM e de risco para tromboembolismo venoso (TEV).

A prevalência da 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 superior⁵³. 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 de pós-menopausa.

O incremento dos níveis pressóricos no período pós-menopáusicos sugere que os hormônios ováricos interferem na modulação da pressão arterial⁵⁴. Por outro lado, no entanto, os efeitos da administração de estrogênio 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 pressóricos⁵⁵, outros estudos, a exemplo do WHI, mostraram aumento 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 medroxiprogesterona⁵⁶.

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 normotensas e hipertensas no período da pós-menopausa¹⁷.

A HA 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 no SRAA¹⁷.

Em relação aos progestagênios, a escolha recai sobre os que causam menos interferência no 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 reduziram o risco de desenvolver DM2^{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 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^{57,58}.

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 IM em pacientes com DM2. Para tanto, acompanhou

uma coorte de aproximadamente 24 mil mulheres diabéticas com idade igual ou superior a 50 anos e sem IM prévio⁵⁷.

Cerca de 20% das pacientes usavam estrogênios isoladamente ou em combinação com progestagênios. A maioria utilizava doses convencionais administradas por via oral. Um total de 1.110 eventos (256 IMs fatais e 854 IMs 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 menor risco de apresentar um teste de sobrecarga à glicose alterado em comparação a usuárias de TH por via oral⁵⁹.

Por outro lado, em decorrência do temor de risco aumentado da DCC e de AVC observado com as doses convencionais de TH, doses baixas têm sido avaliadas para tratar 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 17beta-estradiol e 0,5 mg de noretisterona⁶⁰. TH convencional com um progestagênio androgênico induz efeitos adversos sobre a liberação de glico-

se, TGs 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 cíclica⁶¹. Igualmente, em mulheres menopáusicas com SM, notou-se um agravamento da resistência à insulina e dos níveis de adipocitocina com TH por via oral, que não se mostrou com o emprego do estradiol transdérmico⁶².

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 via⁶³.

Pelos motivos considerados, ainda que nem todas as razões para esses achados estejam completamente esclarecidas, há um entendimento consensual de que a terapia por via não oral deve ser considerada como de primeira escolha para mulheres com intolerância à glicose ou com DM.

Mulheres com história anterior de TEV, obesas ou que possuam mutação do fator V de Leiden têm risco aumentado de TEV com uso de TH^{37,64,65}.

Conforme já referido, o uso de estrogênios (17beta-estradiol) por via transdérmica não parece acrescentar risco de TEV entre usuárias de TH³⁸. Um estudo caso-controle verificou aumento de risco para episódios trom-

boembólicos 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 3)³⁹.

Entretanto, este não é um estudo que tenha avaliado pacientes que colecionam fatores de risco para TEV, a exemplo das pacientes que têm 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 DCVs, há evidências de benefícios cardiovasculares quando a TH é iniciada na transição menopausal 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 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 quanto aos distintos regimes de TH empregados, particularmente em relação a estudos que envolvam resultados cujos eventos finais considerados sejam

os desfechos clínicos (IM, AVC e eventos tromboembólicos).

- 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 TH realizada com EEC e AMP em mulheres com DCV prévia aumentou o risco de novos eventos cardiovasculares no primeiro ano de uso (nível de evidência: A)
- Não existem estudos que ofereçam conclusões definitivas e 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. LaRosa 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. *Climateric*. 2005;8(suppl. 3):19-27.
20. Sitruk-Ware R. Pharmacology of different progestogens: the special case of drospirenone. *Climateric*. 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 influen-

- ce 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. Spencer CP, Godsland IF, Stevenson JC. Is there a menopausal metabolic syndrome? *Gynecol Endocrinol.* 1997;11:341-55.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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.
 37. 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.
 38. Lobo RA. The risk of stroke in postmenopausal women receiving hormonal therapy. *Climacteric.* 2009;12(suppl. 1):81-5.
 39. Scarabin P, Oger E, Plu-Bureau G; on behalf of the Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet.* 2003;362:428-32.
 40. 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.
 41. 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.
 42. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007;4:297(13):1465-77.
 43. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med.* 2007;356:2591-602.
 44. 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.
 45. Harman SM, Brinton EA, Cedars M, et al. KEEPS: the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric.* 2005;8:3-12.
 46. Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE). Disponível em: clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00114517. Acesso em: 27 mar. 2014.
 47. 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.
 48. Pines A, Sturdee DW, Birkhauser MH, et al. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric.* 2007;10:181-94.
 49. The 2012 Hormony Therapy Position Statement of the North American Menopause Society. *Menopause.* 19(3):257-71.
 50. 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.
 51. 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.
 52. Hulley S, Grady, 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.

53. 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.
54. Dubeya RK, Oparile S, Imthurn B, et al. Sex hormones and hypertension. *Cardiovascular Research*. 2002;53:688-708.
55. 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.
56. 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.
57. 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;107:43-48.
58. Andersson B, Mattson L-A, 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.
59. 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.
60. 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.
61. Fenkci S, Fenkci V, Yilmazer M, et al. Effects of shortterm 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.
62. Chu M, Cosper 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.



8

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
Correlatora: Karen Oppermann

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 TEV apresenta incidência aproximada de 1 em cada mil mulheres na pós-menopausa/ano¹, com mortalidade em cerca de 10% dos casos^{2,3} (nível de evidência: A).

A partir de estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados, evidências consistentes indicam uma associação pequena, mas clinicamente relevante, entre terapêutica hormonal (TH) e risco trombótico⁴ (nível de evidência: A). Dados do estudo *Women's Health Initiative*

(WHI) mostraram 18 casos de TEV adicionais por 10 mil mulheres/ano no grupo de usuárias de estrogênio e progestagênio (E+P) e sete casos adicionais por 10 mil 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 ou E+P, com resultados ainda inconclusivos⁷. 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 risco relativo para TEV cerca de duas 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. No entanto, no estudo *Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology* (LITE), o risco

relativo para TEV foi quase o dobro nas usuárias de TH, sem diferença entre os grupos com E exclusivo ou E+P¹⁰ (nível de evidência: A). O estudo *Estrogen and Thromboembolism Risk* (ESTHER) igualmente não constatou diferenças no maior risco de TEV no grupo E isolado comparado ao grupo que utilizou E+P, exceto para as usuárias de progestagênios derivados do grupo norpregnano¹¹. Finalmente, uma meta-análise evidenciou não haver diferença no risco de TEV entre os grupos E exclusivo e E+P, ambos por via oral: (OR: 2,2; IC 95%: 1,6 - 3,0; OR: 2,6; IC95%: 2,0 - 3,2, respectivamente)⁴ (nível de evidência: A).

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. Nos estudos WHI, o excesso de risco de TEV associado com E+P ou E exclusivo foi menor em mulheres que iniciaram TH antes dos 60 anos comparadas às mais idosas que iniciaram TH após os 60 anos⁴. Para aquelas mulheres com idade entre 50 e 59 anos, houve sete casos adicionais de TEV por 10 mil mulheres/ano para o grupo que utilizou E+P e quatro casos adicionais de TEV por 10 mil mulheres/ano para o grupo que utilizou E exclusivo. Esses riscos são considerados como 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 a sua administração transdérmica¹². 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 transdérmica¹³. Em outra população, Oger et al. confirmaram a mesma resposta aumentada da resistência à proteína C ativada com TH por via oral *versus* via transdérmica¹⁴.

Além disso, dados de estudos observacionais sugerem menor risco de TEV com a via transdérmica do que com a via oral para o estrogênio. Entre estes, cabe salientar o estudo francês prospectivo *French E3N Study*, em que os autores verificaram uma associação de TEV com TH oral (HR: 1,7; IC95%: 1,1 - 2,8), mas não com TH transdérmica (HR: 1,1; IC95%: 0,8 - 1,8)¹⁵ (nível de evidência: A), e um estudo retrospectivo, com mais de 1 milhão de mulheres do Reino Unido, que constatou 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), respectivamente¹⁶ (nível de evidência: A).

Outro estudo de base populacional igualmente indicou que mulheres que recebiam estradiol transdérmico tiveram menor risco para TEV do que aquelas que utilizavam estradiol isolado por via oral¹⁷ (nível de evidência: A).

No entanto, ensaios clínicos randomizados que tenham comparado a via oral com a transdérmica são ainda escassos e de curta duração. Uma das evidências é o estudo multicêntrico caso-controle ESTHER¹¹, o qual encontrou um risco relativo de TEV de 4,2 (IC95%: 1,5

– 11,6) apenas para a via oral, mas não para a transdérmica, que foi de 0,9 (IC95%: 0,4 - 2,1) (nível de evidência: A).

Mulheres com história prévia de TEV ou que possuem mutação no fator V de Leiden apresentam maior risco de TEV com o uso de TH^{18,19} (nível de evidência: A). Entretanto, não há benefícios estabelecidos no rastreamento genômico para possíveis candidatas à TH⁷.

História de TEV prévio ou história familiar significativa, principalmente em mulheres portadoras de mutações pró-trombóticas, são contraindicações ao uso de TH. No entanto, algumas sociedades 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 a adição de progesterona micronizada ou didrogestrona ao estradiol transdérmico nas pacientes com útero²⁰ (nível de evidência: D). Um estudo observacional e retrospectivo verificou em uma coorte de pacientes na pós-menopausa que o uso de estradiol transdérmico não elevou o risco de novo episódio de TEV em relação a não usuárias, diferentemente daquelas que utilizaram TH por via oral²¹ (nível de evidência: B).

A associação entre TH e TEV pode ser influenciada ainda por outros fatores, tais como menores doses de estrogênio oral, porém há poucos dados disponíveis sobre esse tópico. Num ensaio clínico randomizado de 12 semanas de duração, a TH oral (17beta-estradiol + acetato de norestisterona) se associou a aumento de fibrinogênio e do fator VIII, bem como à redução da antitrombina III e das proteínas C e

S, levando a um estado de ativação da coagulação. Essas alterações foram mais evidentes com dose plena do que com TH de baixa dose^{22,23} (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 Villebrand não se alteravam com TH oral de baixa dose ou com via transdérmica²⁴ (nível de evidência: B).

Consensos recentemente publicados são também favoráveis ao conjunto dos tópicos abordados neste relatório^{25,26} (nível de evidência D).

Conclusões da plenária

- A TH por via oral eleva o risco de eventos tromboembólicos venosos, embora este seja raro (1/1.000) em mulheres, entre 50 e 59 anos de idade (nível de evidência: A).
- Em estudos observacionais, a 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 E e E+P.
- História de TEV prévio é contraindicação ao uso de TH oral. No entanto, algumas evidências indicam que o uso de estrogênio transdérmico pode não aumentar o risco de novo episódio de TEV (nível de evidência: B).

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*. In press, 2013.
8. 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.
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. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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 Haemost*. 2012;10(11):2277-86.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Olié V, Plu-Bureau G, Conard J, et al. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause*. 2011;18(5):488-93.
22. 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.

23. Sandset PM. Mechanisms of hormonal therapy related thrombosis. *Thromb Res.* 2013;131(suppl. 1):S4-7.
24. 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.
25. 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.
26. de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric.* 2013;16:203-4.



9

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 de prescrever a terapêutica hormonal (TH), está seu efeito sobre o tecido cerebral. Questiona-se se mulheres que utilizam esse tratamento apresentam melhora no desempenho cognitivo e também se essa terapia possui efeito preventivo no risco de desenvolver demências ou, pelo contrário, determina aumento no risco no 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 cérebro¹⁻³ (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 e nos tempos de observação e de menopausa em que se iniciaram a TH e o tipo de terapia realizada.

Um estudo que utilizou o banco de dados do Estudo das Enfermeiras (*Nurses Health Study*) avaliou o desempenho cognitivo de 13.087 mulheres 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 diferença não estatisticamente significativa na diminuição cognitiva entre mulheres que já haviam utilizado TH em algum momento da vida *versus* aquelas que nunca a utilizaram. Entretanto, 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. Usuárias de estrogênio isolado tiveram melhora da função cognitiva global e usuárias de estrogênio associado a progestagênio apresentaram pior resultado em relação a 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 sua 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 menor 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 por três anos 1.889 mulheres na pós-menopausa com média etária de 75 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 de TH, mas não atuais, em relação a mulheres que nunca usaram essa terapia⁷ (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, sendo 59 com e 221 sem diagnóstico de doença de Alzheimer, e concluiu que o uso de estrogênio na pós-menopausa não estava associado a essa doença⁸.

Em 2001, LeBlanc et al. publicaram uma metanálise dos resultados de 21 estudos realizados até aquele momento sobre o efeito de TH na cognição. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados e estudo de coorte para avaliar o declínio cognitivo e estudos de coorte e caso-controle para o risco de demência. Evidenciaram que o uso de 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 (RR: 0,66; IC95%: 0,53-0,82)⁹ (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 demência. Nele, foram incluídas mulheres com idade superior a 65 anos e sem diagnóstico prévio de demência de 39 dos 40 centros participantes do estudo WHI. Assim como o WHI, foram avaliados 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 da TH alteraria a função cognitiva global e as incidências de demência e de cognição diminuída leve. Todas as pacientes incluídas foram submetidas ao Mini-Exame de Estado Mental Modificado (*Modified Mini-Mental State Examination - 3MSE*) no momento basal e anualmente nos anos de acompanhamento¹⁰⁻¹³.

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 maior risco de declínio de 10 pontos ou mais no 3MSE (dois desvios-padrão ou mais da pontuação média basal) com risco relativo (RR) igual a 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 e usuárias de EEC associado a AMP não apresentaram benefícios na cognição global¹⁰ (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 mil pessoas-ano; $p = 0,01$). O risco de cognição diminuída leve não foi diferente entre os grupos, ou seja, RR de 1,07 (IC95%: 0,74-1,55; 63 *versus* 59 por 10 mil pessoas-ano; $p = 0,72$)¹¹ (nível de evidência: A).

Semelhantemente ao uso de 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 (EEC e EEC + 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 anos¹² (nível

de evidência: A). Sobre o risco de desenvolver demência, a utilização de EEC na comparação com placebo mostrou RR 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 RR aumentado para demência quando comparada a placebo (RR: 1,76; IC95%: 1,19-2,60; $p = 0,05$). Os autores concluíram que a TH não é recomendada para prevenir demência ou diminuir a cognição em mulheres com idade superior a 65¹³ (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 população de 14 dos 40 centros do WHI com o objetivo de avaliar se EEC + AMP ou EEC isolado modificam domínios específicos da cognição. No estudo que avaliou o uso de 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 ter efeito benéfico na memória figurativa ($p = 0,012$) ao longo do tempo. Os demais domínios de cognição avaliados não apresentaram diferença entre os grupos¹⁴ (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 o WHIMS pela ausência de benefício da TH em mulheres idosas. Os resultados do WHISCA com EEC isolado não mostraram nenhum benefício na cognição¹⁵ (nível de evidência: B).

Tanto o WHIMS como o WHISCA evidenciam os efeitos do EEC em uma população idosa. Há dúvida se o início precoce dessa terapia não poderia proporcionar benefícios para a cognição ou mesmo prevenir demência. Para avaliar se a prescrição de EEC associado ou não a AMP para mulheres com idades entre 50 e 55 anos possui efeitos em longo prazo na cognição, Espeland et al. realizaram o *Women Health Initiative Memory Study of Younger Women* (WHIMSY)¹⁶. Utilizando cinco questionários de domínios cognitivos específicos, os investigadores entrevistaram por telefone 1.326 mulheres com idade entre 50 e 55 anos no momento da inclusão dos dois braços do WHI. Os resultados não mostraram diferença entre o grupo tratado e o grupo placebo na cognição global ($p = 0,66$) em nenhum domínio específico. Os autores concluíram que terapias utilizando EEC não agregam risco ou benefício para a cognição quando administradas a mulheres na pós-menopausa com idade entre 50 e 55 anos (nível de evidência: B).

O 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)¹⁷. Foram randomizadas 373 mulheres com idade superior a 65 anos, acompanhadas por três anos e submetidas anualmente ao FMSE. As pontuações melhoram discretamente nos grupos intervenção ($0,1 \pm 1,1$) e placebo ($0,2 \pm 1,3$) após três anos de acompanhamento, e a diferença foi estatisticamente significativa apenas no placebo ($p < 0,01$). A comparação entre os grupos

não mostrou diferença em relação à cognição (nível de evidência: B).

Em 2006, Yaffe et al. publicaram resultados do *Ultra-Low Dose Transdermal Estrogen Assessment* que tinha como objetivo secundário avaliar o efeito do estradiol na dose de 0,014 mg/dia por via transdérmica na cognição¹⁸. Foram incluídas 417 mulheres, divididas em grupos de intervenção ($n = 208$) e placebo ($n = 209$), e submetidas ao 3MSE na inclusão e uma vez por ano nos dois anos de seguimento do estudo. No final do segundo ano de acompanhamento, não foram constatadas diferenças na pontuação dos testes de cognição entre os grupos. Os autores concluíram que estradiol transdérmico em ultrabaixa dose utilizado por dois anos não apresenta impacto na cognição. Entretanto, algumas considerações sobre a metodologia desse estudo que pode ter influenciado os resultados devem ser feitas: as mulheres incluídas tinham idade mínima de 60 anos, estavam a cinco anos da menopausa, apenas 16% eram sintomáticas na inclusão e, no momento basal, os grupos não eram semelhantes entre si para o 3MSE ($p = 0,04$) nem para o teste 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 17beta-estradiol) associado a noretindrona (0,35 mg, três vezes na semana), por via oral, na avaliação da recordação verbal¹⁹. Nesse ensaio clínico foram acompanhadas 142 mulheres com idade entre 61 e 87 anos por um intervalo de dois anos, com o objetivo primário de avaliar pequeno atraso na recordação verbal pelo *California Verbal Learning Test* (CVLT).

Além da divisão entre grupo placebo e intervenção, os autores classificaram as participantes entre aquelas que apresentavam resultado de resposta ao CVLT inferior à média e aquelas que possuíam resultados iguais ou superiores à média. Os resultados mostraram que o grupo de mulheres com resultados basais iguais ou superiores à média para CVLT apresentou desempenho superior na comparação com o grupo placebo no primeiro ($p = 0,007$) e no segundo ano ($p = 0,01$). Os autores argumentam que os resultados favoráveis à terapia estrogênica podem ser explicados pelos seguintes motivos: o uso de um progestagênio diferente do AMP, e este poderia ter efeito mais antagônico ao estrogênio; uso de dose de estradiol maior do que aquela usada em estudos prévios; tipo de teste aplicado com melhor sensibilidade para avaliar hipocampo (área cerebral mais associada aos efeitos benéficos da TH)^{20,21} e agrupamento de acordo com a capacidade de memória inicial, considerando que a TH tem melhor benefício em mulheres com capacidade de cognição intacta (neurônios saudáveis)²².

Uma revisão sistemática realizada em 2008 por revisores da *Cochrane Library* sobre terapêutica hormonal e cognição considerou que não existem evidências para determinar se subgrupos de mulheres que estejam utilizando THs específicas se beneficiariam desse tratamento. Também concluíram que não há consenso se fatores como idade inferior a 60 anos, tipos de menopausa (natural ou cirúrgica) e de tratamento (tipo de estrogênio e uso de progestagênio) influenciariam, de maneira positiva, o efeito da TH na cognição. Ensaio clínico avaliando esse tema possuem baixa qualidade me-

todológica e curto tempo de observação²² (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 doença de Alzheimer. 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 através do *Clinical Global Impression of Change*. O resultado do estudo não mostrou diferença entre os grupos em nenhum dos sintomas avaliados²³ (nível de evidência: A).

Conclusões da plenária

- Iniciar TH em mulheres com idade superior a 65 anos não melhora o desempenho cognitivo ou previne a doença de Alzheimer (nível de evidência: A).
- Há controvérsias quanto aos benefícios da TH na cognição em mulheres na pós-menopausa recente (nível de evidência: B).
- Estudos observacionais mostraram que TH iniciada próxima à transição menopausal pode diminuir o risco de doença de Alzheimer (nível de evidência: B).
- Os dados existentes não permitem definir se há diferença na resposta terapêutica sobre a cognição e prevenção de doença de Alzheimer de acordo com o tipo de estrogênio, a dose empregada e a via de administração utilizada.

Referências bibliográficas

1. Hogervorst E, Henderson VW, Brinton-Diaz RD, et al. *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.
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;288:2123-2129.
8. Seshadri S, Zornberg GL, Derby LE, et al. Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2001;58:435-40.
9. LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, et al. Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2001;285:1489-99.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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;94(11):4152-61.
16. 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.
17. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. The effect of hormone replacement on physical performance in community-dwelling elderly women. *Am J Med*. 2005;118:1232-9.
18. 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.
19. 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.
20. Spencer JL, Waters EM, Romeo RD, et al. Uncovering the mechanisms of estrogen effects on hippocampal function. *Front Neuroendocrinol*. 2008;29:219-37.
21. 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.
22. Lethaby A, Hogervorst E, Richards M, et al. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008. Issue 1. Art. n. CD003122.
23. 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 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. Considera-se que a flutuação estrogênica ocorrida nesse período seja um fator de risco para o aumento desses sintomas²⁻⁴. A conhecida ação estrogênica sobre sistemas neurotransmissores, como as vias serotoninérgica e dopaminérgica que regulam manifestações emocionais, corrobora esse raciocínio^{4,5} (nível de evidência: D).

Entretanto, não há 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. Uma recente revisão de estudos de coorte realizada por Judd et al. não verificou associação entre transição menopausal e doença psiquiátrica⁶.

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 psiquiátrica⁷ (nível de evidência: B).

Existem poucos ensaios clínicos avaliando especificamente os efeitos da terapêutica hormonal (TH) nas manifestações emocionais. Todos possuem pequeno número de mulheres incluídas, curto tempo de tratamento, alguns não excluíram mulheres com diagnóstico de depressão, outros são abertos e com pequeno poder amostral⁸.

Schmidt et al. conduziram um ensaio clínico com o objetivo primário de avaliar a eficácia do estrogênio no tratamento da depressão em mu-

lheres na perimenopausa com e sem sintomas vasomotores⁹. Foram incluídas 34 mulheres entre 44 e 55 anos, que receberam 0,05 mg de 17beta-estradiol 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. Os resultados mostraram que após três semanas 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. Foram incluídas 50 mulheres entre 44 e 55 anos com irregularidade menstrual, hormônio foliculoestimulante maior que 25 UI/l e diagnóstico de depressão maior, menor ou crônica (distímia). A randomização foi feita entre o grupo intervenção que utilizou 100 mcg (0,1 mg) de 17beta-estradiol transdérmico e o grupo placebo. Todas as participantes foram acompanhadas por 12 semanas e submetidas no início e ao final do estudo à Escala de Depressão Montgomery-Asberg. Na comparação entre os grupos, os resultados mostraram que a remissão dos sintomas foi superior no tratado com estrogênio ($p = 0,001$), independentemente do tipo de depressão¹⁰ (nível de evidência: B).

De modo divergente dos resultados apresentados nos estudos anteriores, um ensaio

clínico realizado por Morrison et al. concluiu que estradiol não pode ser considerado terapêutica para a depressão¹¹ (nível de evidência: B). Nesse estudo foram incluídas 57 mulheres na pós-menopausa (média etária de 62 anos) com diagnóstico de depressão, as quais foram divididas em dois grupos: um recebendo 0,1 mg ao dia de 17beta-estradiol transdérmico ($n = 31$) e outro, placebo ($n = 26$). O tempo de acompanhamento durou oito semanas e os sintomas depressivos foram avaliados pelas Escalas de Depressão de Hamilton e *Center for Epidemiologic Studies Depression*. Os resultados não mostraram diferenças entre os grupos intervenção e placebo.

Diferentemente dos estudos anteriores, em 2003 foi realizado um ensaio clínico envolvendo 152 chinesas hysterectomizadas na pós-menopausa sem diagnóstico definido de depressão. O objetivo do estudo foi avaliar o efeito de diferentes doses de estradiol oral nos sintomas vasomotores, nos sintomas emocionais e na qualidade de vida. As participantes foram divididas em três grupos: um recebeu 2 mg de estradiol ($n = 50$), outro, 1 mg de estradiol ($n = 52$) e o terceiro, placebo ($n = 50$). O tempo de observação foi 12 meses e os sintomas emocionais foram avaliados pela Escala *Hospital Anxiety and Depression*. Os resultados não mostraram nenhuma diferença dos grupos que utilizaram estradiol em relação ao grupo placebo¹² (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 nem excluiu mulheres com diagnóstico prévio de depressão.

Finalmente, um ensaio clínico randomizado e placebo-controlado, publicado em 2011, objetivou investigar a eficácia da TH nos sintomas emocionais em mulheres histerectomizadas na pós-menopausa. Foram incluídas 76 mulheres não depressivas, randomizadas em um grupo intervenção utilizando 0,625 mg ao dia de estrogênio equino conjugado (EEC) e outro recebendo placebo. O acompanhamento durou seis meses e os sintomas de depressão e ansiedade foram avaliados mensalmente pelo Inventário de Depressão de Beck (IDB) e pela Escala de Ansiedade de Hamilton. Os resultados mostraram que em ambos os grupos a pontuação da IDB foi superior em todos os meses ($p < 0,01$) e os sintomas de ansiedade melhoram 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 associou à melhora dos sintomas emocionais em mulheres na pós-menopausa, histerectomizadas e não depressivas¹³ (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 médio de menopausa de 3,5 anos (grupo EEC) e 3,9 anos (placebo) no momento da inclusão.

Conclusões da plenária

- A TH pode apresentar benefícios sobre os sintomas emocionais quando utilizada na perimenopausa (nível de evidência: B).

- Os dados disponíveis são conflitantes quanto à indicação da terapêutica hormonal para tratar depressão em mulheres na pós-menopausa (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. Huo L, Straub RE, Roca C, et al. Risk for premenstrual dysphoric disorder is associated with genetic variation in ESR1, the estrogen receptor alpha gene. *Biol Psychiatry*. 2007;62(8):925-33.
3. Halbreich U, Kahn LS. Role of estrogen in the aetiology and treatment of mood disorders. *CNS Drugs*. 2001;15(10):797-817.
4. Amin Z, Canli T, Epperson CN. Effect of estrogen-serotonin interactions on mood and cognition. *Behav Cogn Neurosci Rev*. 2005;4(1):43-58.
5. 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.
6. Judd FK, Hickey M, Bryant C. Depression and midlife: are we overpathologising the menopause? *J Affect Disord*. 2012;136(3): 199-211.
7. Hickey M, Bryant C, Judd F. Evaluation and management of depressive and anxiety symptoms in midlife. *Climacteric*. 2012;15(1):3-9.
8. Worley R, Davis SR, Gavrilidis E, et al. Hormonal therapies for new onset and relapsed depression during perimenopause. *Maturitas*. 2012;73(2):127-33.
9. Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, et al. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(2):414-20.
10. 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. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(6):529-34.

11. 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.
12. Haines CJ, Yim SF, Chung TK, 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(3):207-14.
13. 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(6):479-86.

Quais os efeitos da terapêutica hormonal sobre o risco de 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 com 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, dos quais 80% haviam avaliado apenas esquemas estrogênicos. Também foi reportado que cinco anos após a interrupção da TH não havia mais excesso de risco atribuível à TH (nível de evidência: B)¹.

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 combinada (nível de evidência: A)².

Outro estudo de observação nesse contexto foi o *Million Women Study*, com mais de 1 milhão de mulheres incluídas, das quais 829 mil estavam 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 TH estrogênica isolada foi de 1,30 (IC95%: 1,21 a 1,40), para a TH estroprogestativa foi 2 (IC95%: 1,88 a 2,12) e para a tibolona foi 1,45 (IC95%: 1,25 a 1,68). Considerando 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 seis casos extras em cinco anos por 1.000 mulheres usuárias de TH estrogênica isolada ou estroprogestativa, respectivamente (nível de evidência: B)³.

O estudo E3N é uma coorte francesa iniciada em 1990 e com total de mais de 80 mil mulheres na pós-menopausa que puderam ser incluídas na análise para avaliação do impacto da TH no risco de câncer de mama. Segundo esse estudo de observação, 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 RRs dependeram do tipo de progestagênio presente no esquema, de tal sorte que quando era a progesterona micronizada, o RR foi 1 (IC95%: 0,83 a 1,22), para a didrogesterona, 1,16 (IC95%: 0,94 a 1,43), e para os demais progestagênios, 1,69 (IC95%: 1,50 a 1,91) (nível de evidência: B)⁴. O acréscimo de risco associado à TH com esses progestagênios parece ter sido para os carcinomas com receptores estrogênicos⁵.

O estudo *Women's Health Initiative* (WHI) foi o único grande ensaio randomizado e controlado por placebo a ter como um de seus 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 equino conjugado (EEC - 0,625 mg/dia) associado a acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg/dia) ou placebo, com duração média de seguimento de 5,2 anos. Verificou-se RR para câncer de mama igual a 1,26 (IC95%: 1,00 a 1,59)⁶. Em uma publicação seguinte, com base nas mesmas informações, porém com análise de intenção de tratar 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* (nível de evidência: A)⁷. Esse estudo foi interrompido antes da duração originalmente prevista e cerca de 40% das participantes já haviam abandonado a pesquisa no momento da interrupção e análise dos dados.

O WHI também estudou 10.739 mulheres na pós-menopausa histerectomizadas e que receberam TH apenas com EEC (0,625 mg/dia) 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)⁸ (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 houve diferença 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)⁹ (nível de evidência: A).

Na fase pós-intervenção, o maior risco no grupo que recebeu TH combinada permaneceu estatisticamente significativo 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)¹⁰.

Outro estudo randomizado, porém aberto, o *Danish Osteoporosis Prevention Study*, avaliou 1.006 mulheres que receberam estradiol associado a noretisterona (útero intacto) ou apenas estradiol (histerectomizadas), comparando-as ao grupo controle. No início do estudo, todas estavam na pós-menopausa havia no máximo 24 meses. O tempo de seguimento médio foi de 10,1 anos, seguido 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 dez no grupo de 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 era avaliar o risco de câncer de mama e, aos cinco anos de seguimento, 75% das mulheres eram aderentes a pelo menos 80% do tempo do estudo¹¹.

Quanto à tibolona, conforme mencionado, o *Million Women Study* revelou acréscimo de ris-

co, 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 como objetivo primário 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 a 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 placebo¹² (nível de evidência: B).

Para os casos em que há lesões de alto risco para câncer de mama futuro, como em hiperplasias com atipias ou carcinoma *in situ*, habitualmente se contraindica TH, porém sem evidências de alta qualidade¹³ (nível de evidência: D).

Quanto 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 apresentam¹⁴⁻¹⁶ (nível de evidência: B). Assim,

nesses casos a TH normalmente não é recomendada, discutindo-se seu uso caso a caso¹³ (nível de evidência: D).

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 *Hormonal Replacement Therapy After Breast Cancer – Is it safe?* (HABITS)^{17,18} e o outro foi o Estudo de Estocolmo^{19,20}.

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, tendo a maioria prescrito 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 à RR de 2,4 (IC95%: 1,3 a 4,2). Pior ainda, pois cinco dentre as 17 do grupo controle haviam utilizado TH, apesar de estarem no grupo controle. A conclusão final foi de que TH após câncer de mama elevou o risco de eventos oncológicos (nível de evidência: B)^{17,18}.

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 a uso de TH foi de 0,82 (IC95%: 0,35 a 1,9), portanto a TH não aumentou a chance de recorrência¹⁹. Depois do encerramento do período de intervenção, as pacientes continuaram sendo seguidas e, após uma mediana de 10,8 anos, continuou não havendo diferença estatisticamente significativa 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 igual a 3,6 (IC95%: 1,2 a 10,9), com base em 14 casos no grupo TH e quatro no grupo controle²⁰ (nível de evidência: B).

Comparando-se as populações de ambos os estudos, pôde-se perceber algumas diferenças, como maior prevalência de comprometimento axilar nas participantes do estudo HABITS do que nas do Estocolmo. O uso prévio de tamoxifeno havia sido mais comum no Estocolmo do que no HABITS, todavia, devido à limitação dos tamanhos amostrais, não se pode afirmar que as diferenças de resultados se devam a esses aspectos.

Em vista da falta de confirmação de segurança da TH, prefere-se contraindicá-la a mulheres que tiveram câncer de mama. Em situações excepcionais, há possibilidade de uso, desde que a paciente seja esclarecida sobre os riscos, benefícios e as lacunas de conhecimento, e, se indicada, deve ser administrada preferencialmente na menor dose e pelo menor tempo necessário^{13,21} (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 função do aumento de eventos relacionados a câncer de mama no grupo que recebeu tibolona²².

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 à RR de 1,40 (IC95%: 1,14 a 1,70) (nível de evidência: A). 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 significativas para as recorrências locais ou contralaterais²².

Conclusões da plenária

- O risco de câncer de mama associado a uso de TH é pequeno, com incidência anual de menos de 1 caso por 1.000 mulheres (nível de evidência: A).
- Os dados existentes não permitem afirmar diferenças quanto ao risco conforme o tipo, a dose e as vias de administração. Todavia, é possível que diferentes progestágenos presentes nos esquemas de TH possam influir diferentemente no risco de desenvolver câncer de mama (nível de evidência: B).

- O único grande ensaio randomizado (WHI) não revelou aumento de risco com estrogênio isolado, mas mostrou incremento com regime terapêutico estroprogestativo após cinco anos de uso. Estudos de observação mostram aumento de risco pequeno com os estrogênios isolados e maior quando o regime é combinado (nível de evidência: A).
- O efeito da tibolona no risco de câncer de mama permanece inconclusivo (nível de evidência: B).
- TH estrogênica isolada ou combinada não deve ser recomendada a 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).
- A tibolona está contraindicada a 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. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA*. 2004;291(14):1701-12.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC) e a Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM). Consenso de 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Spritzer PM, Wender MCO. Terapia hormonal: quando não usar. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(7):1058-63.
22. 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 o risco 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

Quais os efeitos da terapêutica hormonal sobre o risco de cânceres de endométrio, ovário e colo uterino?

Está bem estabelecido que a estrogênio-terapia sem a oposição da progesterona leva ao aumento do risco de hiperplasia e câncer de endométrio (CaEn), dose e tempo-dependentes¹⁻³. Em 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 (IC95%: 2,1-2,5) para as usuárias de estrogênios isolados em comparação a não usuárias, com incremento no risco à prolongada exposição (RR: 9,5 para mais dez anos de uso)¹ (nível de evidência: B).

O estudo *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions* (PEPI) foi um ensaio clínico, du-

plo-cego e placebo-controlado para comparar os efeitos de quatro esquemas de 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 recente revisão sistemática da *Cochrane Library* 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. 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 estrogênioterapia 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 às não usuárias, houve redução significativa do risco de CaEn entre as que utilizaram TH combinada contínua (RR: 0,71; IC95%: 0,56-0,90) e não houve redução, tampouco acréscimo 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 corporal (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).

Em 2010, Allen et al. examinaram a associação de vários tipos 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)⁶ (nível de evidência: B).

Em 2011, Phipps et al. coletaram dados de quatro estudos casos-controle de CaEn nos Estados Unidos. O uso de TH combinada contínua por mais de dez anos associou-se com redução no risco (RR: 0,37; IC95%: 0,21-0,66), sendo tal associação mais pronunciada em mulheres com IMC de 30 kg/m² ou mais (RR: 0,19; IC95%: 0,05-0,68)⁷ (nível de evidência: B).

Em 2013, Trabert et al. estudaram o uso de TH e 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 de TH sequencial (menos de 15 dias de progestagênio/mês) em longo prazo (mais de dez anos) foi positivamente associado com 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 mulheres com peso normal (IMC < 25 kg/m²; RR: 2,53)⁸ (nível de evidência: B).

Uma revisão sistemática da *Cochrane Library* sobre os efeitos da tibolona em mulheres na pós-menopausa concluiu que não estão claros os efeitos da tibolona sobre o CaEn quando comparada ao placebo, pelo reduzido número de eventos observados em sete estudos clínicos randomizados (RR: 1,98; IC95%: 0,73-5,32)⁹ (nível de evidência: B).

Em 2013, Wartko et al., ao usarem dados norte-americanos do *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results Program* (SEER), avaliaram a incidência de CaEn antes e após o término do estudo WHI, em 2002. Foram identificados 63.428 casos de CaEn, sendo 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 discutiram que o incremento 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 obesidade¹⁰ (nível de evidência: B).

Evidências associando o uso de TH com risco de câncer de ovário (CaOv) são inconsistentes quando comparadas a CaEn. Algumas metanálises (nível de evidência: B) demonstraram tanto aumento^{11,12} quanto redução¹³ no risco de CaOv entre as usuárias de TH, devido, em parte, à dificuldade em identificar a 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 TH¹⁴ (nível de evidência: B).

Em 2007, Beral et al.¹⁵ 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, sendo registrados 2.273 casos de CaOv e 1.591 mortes pela doença. As usuárias de TH apresentaram maior risco de desenvolver e morrer por CaOv (RR: 1,20; IC95%: 1,09-1,32) quando comparadas a não usuárias. O risco foi maior para os 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 aumentado¹⁵ (nível de evidência: B). Em 2009, Mørch et al.¹⁶, 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 ano¹⁶ (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*, entre 1992 e 2000. Após nove anos de acompanhamento, 424 casos novos de CaOv foram diagnosticados. Em comparação com mulheres que nunca usaram TH, o uso atual de qualquer apresentação da TH associou-se a aumento de risco (RR: 1,29; IC95%: 1,01-1,65)¹⁷ (nível de evidência: B). Em um estudo de base populacional, mulheres finlandesas com CaOv (n = 3.958 acima de 50 anos) foram identificadas a partir do *Finnish Cancer Registry*. Para cada caso, foram alocados três controles pareados por idade (n = 11.325 controles). O uso de estrogênico isolado por cinco anos ou mais se associou a risco aumentado (RR: 1,45; IC95%: 1,20-1,75) para o subtipo seroso e com risco diminuído (RR: 0,35; IC95%: 0,19-0,67) para o subtipo mucinoso. A TH sequencial por cinco anos ou mais se associou a aumento de risco (RR: 1,35; IC95%: 1,20-1,63), em especial do subtipo endometriode (RR: 1,88; IC95%: 1,24-2,86). TH combinada contínua ou tibolona não apresentaram efeito sobre o risco global de CaOv¹⁸ (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. Em comparação ao grupo placebo, as usuárias de TH apresentaram RR de 1,58 (IC95%: 0,77-3,24, não significativo). Em números absolutos, representou 4,2 casos por 10 mil para as usuárias de TH por mais de cinco anos e 2,7 casos por

10 mil para o grupo placebo¹⁹ (nível de evidência: A).

Em 2013, Yang et al., com base em dados de *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 endometriode²⁰ (nível de evidência: B).

Não há muitas informações sobre a associação entre TH e câncer de colo (CaCo) uterino. Sawaya et al. determinaram o efeito de 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 em dois anos foi de 0,9% (1 em 110 mulheres). Em comparação às mulheres não tratadas, a incidência de anormalidades não foi superior no grupo tratado (RR: 1,36; IC95%: 0,93-1,99)²¹ (nível de evidência: B).

Yasmeen et al. 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 a aumento da incidência de anormalidade citológica, embora sem impacto sobre a incidência de

CaCo²² (nível de evidência: A). Em 2012, Jaakkola et al. 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 comparadas a não usuárias, o uso de TH não se associou a lesões intraepiteliais, contudo houve menor 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 mil mulheres²³ (nível de evidência: B). Lacey et al. 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 de células escamosas (RR: 0,85; IC95%: 0,34-2,1)²⁴ (nível de evidência: B).

Terapêutica hormonal pode ser indicada após o tratamento de cânceres de endométrio, ovário e colo uterino?

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 perimenopausa. Assim, grande percentagem tornar-se-á menopausada como resultado do tratamento²⁵. A TH é considerada

contraindicada a pacientes tratadas de CaEn causado pelo receio de que os estrogênios possam acelerar o crescimento de metástases ocultas. Portanto, não é recomendado a mulheres com história de CaEn, segundo o consenso da *North American Menopause Society* (NAMS)²⁶ (nível de evidência: D).

Em 2013, Guidozzi 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 apresentaram número pequeno de participantes e analisaram mulheres com doença em estágio inicial²⁵ (nível de evidência: B).

Suriano et al. identificaram 130 mulheres tratadas de CaEn, estádios I a III, que usaram TH, comparadas a 75 controles não usuárias. Após seguimento de 69 a 83 meses, ocorreram duas recorrências entre as usuárias e 11 entre as não usuárias. As usuárias de TH apresentaram maior intervalo livre de doença²⁷ (nível de evidência: B).

Em um estudo de caso-controle, Ayhan et al. 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 ou de morte quando comparada à de não usuárias²⁸ (nível de evidência: B).

Em um estudo duplo-cego e placebo-controlado, Barakat et al. determinaram o efeito da terapia estrogênica sobre a taxa de recorrência e sobrevida de mulheres tratadas de CaEn, estágio I ou II. Foram randomizadas 1.236 pacien-

tes com sintomas vasomotores e atrofia vaginal para uso de estrogênio ou placebo, durante três anos. As taxas de recorrência e morte pela doença nos grupos tratado e placebo foram de 6,5% *versus* 4% e 4,2% *versus* 3,1%, respectivamente. Os autores concluíram que, embora o estudo não possa refutar ou confirmar a segurança da terapia estrogênica em sobreviventes de CaEn, o risco foi baixo (RR: 1,27; IC95%: 0,91-1,77, não significativo)²⁹ (nível de evidência: B). No entanto, houve algumas limitações nele: a aderência à TH (41,1%) foi inferior à do placebo (50,1%); após dois anos de acompanhamento, 45,6% dos pacientes com TH tinham interrompido o tratamento em comparação apenas a 9,7% do placebo; a maioria das pacientes incluídas era de baixo risco, resultando em um número insuficiente de recorrências e poder subótimo para um ensaio clínico.

Para Biliatis et al., em revisão da literatura, não há estudos que relatem efeito prejudicial da TH nas pacientes tratadas de CaEn em estágio inicial. Entretanto, no CaEn em estágio avançado, a TH nunca foi avaliada, portanto não deve ser considerada, pois células malignas residuais pós-tratamento cirúrgico poderiam provocar recorrência³⁰ (nível de evidência: B).

Em 2012, a *European Menopause and Andropause Society* (EMAS) relatou que não são necessários progestagênios adicionais para proteção endometrial ao se utilizar estrogênios tópicos vaginais nas doses e tratamentos empregados. Entretanto, recomenda uso de lubrificantes não hormonais e hidratantes como primeira linha de tratamento para mulheres tratadas de CaEn³¹ (nível de evidência: D).

Uma revisão sistemática da *Cochrane Library* sobre a eficácia e segurança do estrogênio tópico vaginal relatou dois estudos com hiperestimulação endometrial após o uso de creme de estrogênios conjugados quando comparado a anel ou comprimido de estradiol³² (nível de evidência: B).

Em uma recente avaliação de biópsia endometrial de 443 mulheres utilizando 10 mcg de estradiol vaginal por 52 semanas constatou-se que 85,6% apresentaram atrofia endometrial, 12,6%, material insuficiente, 1,1%, pólipos, 0,2%, fracamente proliferativo, e 0,2%, hiperplasia sem atipia³³ (nível de evidência: C). O uso de baixa dose 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 CaEn²⁵.

No CaOv, 75% das mulheres estão em estágio avançado no diagnóstico, com taxa de 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 recorrência³⁰. Uso de TH após cirurgia para CaOv parece ser seguro em estudos retrospectivos^{34,35} e prospectivos^{36,37}. 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 diferença no intervalo livre de doença nem na sobrevida global³⁶ (nível de evidência: B).

Em um estudo de coorte prospectivo, Mascarenhas et al. avaliaram a sobrevida global de 649 pacientes com CaOv, correlacionado com o 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)³⁷ (nível de evidência: B).

Em 2013, uma análise retrospectiva avaliou a influência da 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 de TH não influenciaram a sobrevivência ou o intervalo livre de doença³⁵ (nível de evidência: B). Os dados existentes 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 randomizados³⁰.

Apesar de receptores estrogênicos estarem presentes nas células escamosas, CaCo não é considerado hormônio dependente, portanto a terapia estrogênica pode ser empregada em mulheres tratadas²⁵. A irradiação não só resulta na perda da função ovariana, mas também em significativa estenose vaginal³⁸. O uso de estrogênio vaginal tópico no pós-operatório é importante para preservar a função vaginal, sem evidência de que seja prejudicial à sobrevivência em longo prazo³⁹ (nível de evidência: B).

Ploch analisou, prospectivamente, o impacto de TH em 120 mulheres tratadas de CaCo, estádios 1 e 2, durante cinco anos, sendo 80 usuárias e 40 não usuárias. Não houve diferença

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 TH⁴⁰ (nível de evidência: B).

Conclusões da plenária

- A terapia estrogênica isolada aumenta o risco de hiperplasia e câncer endometriais, sendo dose e tempo-dependentes (nível de evidência: A). TH combinada contínua diminui o risco do câncer de endométrio e a TH combinada sequencial não eleva esse risco (nível de evidência: A).
- Não está claro o efeito da tibolona sobre o risco de câncer de endométrio (nível de evidência: B).
- Não há aumento do risco de câncer de ovário associado a uso de TH (nível de evidência: A), exceto para o subtipo histológico 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), apesar de estudos retrospectivos e prospectivos não terem relatado efeito prejudicial da TH em pacientes tratadas de câncer de endométrio em estádios I e II (nível de evidência: B).
- O uso de TH pós-tratamento do 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 do colo uterino de células escamosas (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, Lethaby A. Hormone therapy in post-menopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 15;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. 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.
7. Phipps AI, Doherty JA, Voigt LF, et al. Long-term use of continuous-combined estrogen-progestin hormone therapy and risk of endometrial cancer. *Cancer Causes Control.* 2011;22:1639-46.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Beral V; Million Women Study Collaborators, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2007;369:1703-10.
16. Mørch LS, Løkkegaard E, Andreassen AH, et al. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA.* 2009;302:298-305.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Guidozi F. Estrogen therapy in gynecological cancer survivors. *Climacteric.* 2013;16(6):611-7.
26. NAMS Position Statement. The 2012 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause.* 2012;19:257-71.

27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Biliatis I, Thomakos N, Rodolakis A, et al. Safety of hormone replacement therapy in gynaecological cancer survivors. *J Obstet Gynaecol.* 2012;32:321-5.
31. 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.
32. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2006;18 (October 4):CD001500.
33. Simon J, Nachtigall I, Ulrich LG, et al. Endometrial safety of ultra-low-dose estradiol vaginal tablets. *Obstet Gynecol.* 2010;116:876-83.
34. Ursic-Vrscaj M, Bebar S, Zakelj MP. Hormone replacement therapy after invasive ovarian cystadenocarcinoma treatment: the effect on survival. *Menopause.* 2001;8:70-5.
35. 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.
36. Guidozi F, Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: a randomised control trial. *Cancer.* 1999;86:1013-8.
37. 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.
38. 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.
39. Sturdee DW, Panay N, International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric.* 2010;13:509-22.
40. Ploch E. Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. *Gynecol Oncol.* 1987;26:169-77.



Quais os efeitos da terapêutica hormonal sobre o risco 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 colorretal do intestino em associação ao uso da terapêutica hormonal (TH) no climatério.

O papel dos receptores hormonais no adenocarcinoma gástrico é controverso. Estudos mostram que receptores estrogênicos (REs) estão presentes em 46% das amostras do estômago de mulheres com essa neoplasia¹ (nível de evidência: B). Os REs 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

REs positivos (15% *versus* 62% nos tumores RE negativos) e também naqueles que apresentam receptores de progesterona (RPs)² (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 clínicos em mulheres sobreviventes de câncer de estômago, a TH deve ser utilizada com cautela, particularmente em tumores receptores hormonais positivos⁶ (nível de evidência: D). Entretanto, não existem evidências que contraindiquem a TH no climatério para mulheres com antecedentes pessoais 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 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 à regulação da transcrição e expressão proteica do RVD¹³ (nível de evidência: A).

A maioria dos estudos clínicos aponta para a redução no risco e na mortalidade por câncer do cólon com o uso de 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 de TH (no primeiro ano) associou-se com risco relativo (RR) igual a 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 associou-se a efeito protetor (RR: 0,72; IC95%: 0,64-0,81).

Slattery et al. demonstraram que em mulheres expostas a estrogênio houve redução do risco de instabilidade de microssatélites do câncer colorretal, enquanto em mulheres mais velhas a menor exposição ao estrogênio 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 a progestagênio, bem como as diversas vias de administração, parecem não modificar os achados referentes ao menor risco de câncer colorretal. 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 evidências 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 (*odds ratio* [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 diminuição do risco de acordo com o progestagênio associado ao estrogênio²² (nível de evidência: B).

Embora não estejam disponíveis estudos que avaliaram a TH em mulheres sobreviventes de câncer colorretal, os dados que demonstram redução no risco para essa neoplasia fundamentam a indicação de TH a mulheres com esse antecedente²³ (nível de evidência: D).

Terapêutica hormonal e cânceres do sistema respiratório

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

Existem resultados conflitantes a respeito da detecção de REs e RPs no câncer de pulmão do tipo não pequenas células. Em um estudo que analisou 32 amostras do carcinoma pulmonar, nove expressaram positividade para o RP e em apenas um caso houve fraca expressão do RE²⁴ (nível de evidência: C). Em cultura de células de câncer de pulmão de não pequenas células foram encontradas expressões de ERs alfa

e beta²⁵ (nível de evidência: C). Outro estudo com adenocarcinomas primários do pulmão demonstrou a presença de REs nucleares em 56% a 80% das amostras analisadas com técnicas de anticorpos monoclonais do tipo 6F11. Em contraste, nenhuma expressão de RE foi observada com os clones tipo 1D5, além de não serem encontrados RPs²⁶ (nível de evidência: C). 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 à 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, relatou-se redução no risco de morte por câncer de pulmão (RR: 0,22; IC95%: 0,04-1,15) 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 TH estroprogestativa (estrogênio equino conjugado e acetato de medroxiprogesterona) e câncer de pulmão em 2009³⁰ (nível de evidência: A). Após uma média de 5,6 anos de tratamento e 2,4 anos de seguimento adi-

cional, 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%, respectivamente, e o risco relativo não atingiu significância (*hazard ratio* [HR]: 1,23; IC95%: 0,92-1,63). A maioria dos cânceres foi classificado 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 de 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 mil 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 ambos.

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

Conclusões da plenária

- Não existe associação significativa entre TH e incidência de câncer do estômago (nível de evidência: B). Antecedentes de carcinoma gástrico não constituem contraindicação à TH (nível de evidência: D)
- A TH combinada tem efeito protetor na incidência de câncer colorretal (nível de evidência: A). Antecedentes de câncer colorretal não constituem contraindicação à TH (nível de evidência: D)
- A associação de TH com câncer de pulmão não está claramente estabelecida (nível de evidência: A). Antecedentes de câncer de pulmão não constituem 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. Smirnoff 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 climateric 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 o risco 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 de 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 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 do 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 foi de 0,9 (IC95%: 0,6-1,4)⁶ (nível de evidência: B). Da mesma forma, a análise agrupada de oito estudos caso-controle que incluiu 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, TH pode ser empregada em mulheres com antecedentes de câncer tireoideano⁷ (nível de evidência: D).

Melanoma

A presença de receptor de estrogênio (RE) na análise tecidual do melanoma é dificilmente detectada. Miller et al. verificaram RE em 2,9% dos casos de melanoma⁸. Estudos *in vitro* não demonstram 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). Um 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 TH não eleva o risco do melanoma¹⁴⁻¹⁶ (nível de evidência: B).

Persson et al. demonstraram que TH não se associou tanto ao risco no desenvolvimento de melanoma (RR: 0,9; IC95%: 0,7-1,1), bem como sobre o risco de morte por 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 de 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: C). Em geral, o tecido do meningioma se apresenta

negativo para RE e positivo para RP^{20,21} (nível de evidência: C) e não se conhecem as causas para a expressão dos receptores de progesterona (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 um recente estudo caso-controle²² (nível de evidência: B). Entretanto, os resultados do *Nurse's Health Study* sugeriram que o risco de meningioma se eleva diante da exposição tanto a 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; OR: 2,5; IC95%: 0,5-12,6, respectivamente), não apresentou significância estatística. O mesmo estudo demonstrou que em mulheres na pós-menopausa a TH conferiu efeito protetor não significativo, não tendo sido associado a baixa ou alta expressão de RP no meningioma²⁴ (nível de evidência: B).

Uma recente metanálise publicada por Fan et al. abordou especificamente a TH e o meningioma. Um total de 11 estudos (seis casos-controle 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 de 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 incremento no risco para meningioma (OR:1,27; IC95%: 1,08-1,49; OR: 1,12; IC95%: 0,95-1,32, respectivamente)²⁵ (nível de evidência: A).

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

Doenças malignas hematológicas

Leucemia mieloide aguda (LMA) e linfomas são os cânceres hematológicos mais frequentes no período reprodutivo. REs têm sido detectados em tais neoplasias²⁶. A metilação do RE é frequente em adultos com LMA e parece conferir prognóstico favorável à sobrevida global da doença²⁶ (nível de evidência: B). Sabe-se, ainda, que as concentrações de 17beta-estradiol e testosterona inibem a 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 desses linfomas³¹ (nível de evidência: B).

Mulheres na pós-menopausa que usaram TH não apresentaram risco de desenvolver 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 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 eleva 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 de TH e 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 se encontram disponíveis evidências suficientes para contraindicar o uso de 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 REs foram detectados em 12% a 18% de pacientes com carcinoma de células transitórias. Entretanto, a sobrevida não foi afetada pela expressão dos REs³⁴ (nível de evidência: B). Dados de uma revisão sistemática de estudos de caso-controle conduzidos na Itália entre 1983 e

1999 incluíram 106 mulheres com carcinoma de bexiga, verificando-se 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 submetidas a tratamento para 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 análise específica da influência da gestação sobre o carcinoma renal, não se observou 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), tumores 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). TH não é contraindicada a mulheres com antecedentes de tais neoplasias (nível de evidência: D).
- Há aumento no risco de meningioma em mulheres expostas à TH combinada (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, Ponzzone 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, 17beta-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. 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.
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, Efrid 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 (17-beta 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. Mellemegaard 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, Mellemegaard 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.



Quando indicar, como realizar e qual a duração da terapêutica androgênica para mulheres na pós-menopausa?

Relator: Jaime Kulak Junior

A utilização da terapia androgênica na pós-menopausa é assunto controverso e que merece grande atenção dos profissionais médicos com interesse no tratamento adequado da mulher climatérica. A racionalidade de 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 essas situações clínicas podem se apresentar durante toda a vida da mulher ou aparecer após um período de função sexual normal. Além disso, queixas relacionadas à disfunção sexual devem ser avaliadas e relacionadas a outras causas, como estados depressivos, ansiedade, estresse, problemas no relacionamento e uso de medicamentos.

Concentração de androgênios e função sexual

Em estudos nos quais se tentou correlacionar função sexual e concentrações de androgênios, não foi possível encontrar tal associação. Como exemplo, em um estudo populacional com mais de 1.400 mulheres entre 18 e 75 anos, nenhum dos androgênios estudados se relacionou 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).

Especial atenção deve ser dada a mulheres que, por alguma razão, foram submetidas à ooforectomia bilateral. Em um estudo que avaliou

resposta sexual em 678 mulheres entrevistadas submetidas à histerectomia com ou sem ooforectomia bilateral, o grupo de mulheres ooforectomizadas referiu piora da função sexual quando comparadas ao grupo cujos 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).

Deficiência androgênica

Apesar de concentrações baixas de androgênios em mulheres poderem indicar insuficiência ou deficiência androgênica, até o momento não existe um critério bioquímico confiável para caracterizar essa situação. Por isso, não se recomenda que o diagnóstico seja feito com base 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 300 mcg de testosterona por via transdérmica, de liberação diária, 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 a 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 associada a 0,625 mg de estrogênios esterificados. Efeitos relacionados com a melhora das queixas sexuais foram semelhantes aos encontrados com o uso de testosterona, porém alterações do perfil lipídico, principalmente relacionadas à redução da lipoproteína de alta densidade, foram verificadas^{12,13} (nível de evidência: A). Vale ressaltar que nesses estudos as pacientes que utilizaram terapia androgênica estavam em concomitante uso de estrogênio terapia.

Um estudo conhecido como *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 transdérmica (adesivo) 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 aos do grupo placebo¹⁴ (nível de evidência: A).

Deidroepiandrosterona

Uma recente revisão a respeito da reposição de DHEA, importante precursor da produção de estrogênios e androgênios, em mulheres na

pós-menopausa, foi publicada¹⁵. Informações referentes à fisiologia e à ação de DHEA em mulheres quanto à função sexual foram avaliadas^{16,17} (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 sexual¹⁸ (nível de evidência: A). Não se recomenda o uso de DHEA a mulheres saudáveis na pós-menopausa com o objetivo de melhorar a função sexual.

Tempo de utilização

Evidências relacionadas ao tempo de utilização da terapia androgênica são limitadas. A maioria dos estudos tem duração de 12 a 24 semanas. Sabendo-se dos benefícios da utilização da terapia androgênica em algumas das mulheres na menopausa com queixas sexuais, recomenda-se reavaliação periódica delas no que diz respeito à melhora das queixas sexuais e ao 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 que sua utilização seja *off-label* e, portanto, não recomendada.

Conclusões da plenária

- A indicação primária para o uso de testosterona na pós-menopausa é o tratamento das queixas sexuais (desejo, excitação e orgasmo), excluídas outras causas (nível de evidência: A).
- Até o presente momento, não é recomendado o uso de testosterona sem a utilização concomitante de terapia estrogênica (nível de evidência: D).
- A dosagem de androgênios séricos não deve ser utilizada com o objetivo de se diagnosticar alterações sexuais (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 (nível de evidência: A).
- Não se recomenda às mulheres utilizarem apresentações formuladas para homens 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 em mulheres.
- A manutenção da terapia androgênica em mulheres na pós-menopausa deve ser condicionada à melhora das queixas sexuais na ausência de hiperandrogenismo clínico (nível de evidência: D).
- As pacientes devem ser devidamente orientadas a respeito da falta de estudos de segurança do uso da testosterona em longo prazo (nível de evidência: D).

Referências bibliográficas

1. Davis SR, Davison SL, Donath S, Bell RJ. 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. Chiuev 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. Davis SR, Panjari M, Stanczyk FZ. Clinical review: DHEA replacement for postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):1642-53.
16. Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *Clin Endocrinol Metab*. 1986;15(2):213-28.
17. Labrie F, Martel C, Balsaer J. Wide distribution of the serum dehydroepiandrosterone and sex steroid levels in postmenopausal women: role of the ovary? *Menopause*. 2011;18(1):30-43.
18. 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

Muito tem se falado atualmente sobre os chamados hormônios bioidênticos, substâncias hormonais que possuem exatamente a mesma estrutura química e molecular encontrada nos hormônios sintetizados pelo corpo humano. No entanto, essa nomenclatura tem sido utilizada indevidamente, pois são formulações hormonais produzidas em laboratórios de manipulação como se fossem novas opções de tratamento quando, na verdade, os hormônios bioidênticos são produzidos há anos pela indústria farmacêutica, estando disponíveis em inúmeros produtos já comercializados, embora o termo bioidêntico não tenha sido empregado para os produtos industrializados em grande escala. Deve-se salientar que formulações manipuladas podem apresentar sensíveis diferenças em relação às suas composições quando comparadas com produtos comercialmente aprovados, podendo resultar em

distintas ações e trazer dúvidas quanto à sua real eficácia e segurança¹.

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

A terapêutica hormonal (TH) é a modalidade de tratamento mais eficaz para os sintomas climatéricos decorrentes da insuficiência ovariana natural ou decorrente de procedimento cirúrgico, com consequente melhora da qualidade de vida, independentemente da via de administração³.

Estudos clínicos que compararam diferentes doses e vias de administração da TH clássica se mostraram superiores ao placebo na melhora

dos fogachos e sintomas de atrofia urogenital⁴ (nível de evidência: A). Contudo, após a publicação em 2002 do estudo *Women's Health Initiative* (WHI), a TH encontrou novos paradigmas, com redução de 70% das prescrições médicas, e convencionou-se que a terapêutica deveria ser realizada com as menores doses hormonais e o mínimo tempo necessário para obter alívio dos sintomas relacionados à menopausa⁵.

Tendo como objetivo principal reduzir as preocupações levantadas pelo estudo WHI relacionados aos riscos com tromboembolismo venoso, câncer de mama e acidente cardiovascular, alguns profissionais de saúde iniciaram a prescrição de formulações manipuladas de hormônios bioidênticos. Apesar do uso defendido por alguns profissionais de saúde com argumentos de que a terapia hormonal bioidêntica (THB) seja 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 corroborem esse tipo de prescrição sem padrão adequado e definido^{6,7} (nível de evidência: D).

Nas preparações manipuladas dos chamados hormônios bioidênticos, podem estar presentes vários tipos de estrogênios, como estradiol, estrona e estriol, utilizando-se distintas vias de administração, como a oral, implantes ou transdérmicos⁸. As formulações combinadas de THB mais comuns nos Estados Unidos são o Bi-est (20% de 17beta-estradiol e 80% de estriol) e o Tri-est (10% de estrona; 10% de 17beta-estradiol e 80% de estriol), sempre calculadas em miligramas e baseadas na concentração e na

potência estrogênica. Além dos estrogênios, há associação de progesterona, quando necessário, com o objetivo de proteção endometrial ou, ainda, de androgênios [testosterona e deidroepiandrosterona (DHEA)] para tratar desejo sexual hipoativo. O uso de androgênios com essa indicação continua controverso e, assim como o estriol, não foi oficialmente aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) na THB⁵.

Outro ponto que gera intensa controvérsia é a recomendação para realizar testes salivares para dosar esteroides sexuais no momento basal, a cada três meses e anualmente, e avaliar a eficácia e adaptação das doses empregadas na THB. O argumento utilizado pelos defensores da realização dos testes salivares é de que estes seriam uma ferramenta para personalizar as prescrições⁹. Além do alto custo que apresentam, estudos demonstraram que os testes salivares não apresentam acurácia precisa nem se correlacionam adequadamente com as medidas hormonais séricas comparativas, havendo até interferência nos níveis hormonais salivares, dependendo da dieta com consumo de alimentos picantes ou ervas^{10,11}. Em função da preocupação com as inconsistências nas dosagens, a baixa reprodutibilidade e a real utilidade dos testes salivares, não há indicação de sua realização no início nem no seguimento das mulheres em uso de THB¹². A Sociedade Americana de Menopausa (SAM) também não recomenda o uso de testes salivares na prática da THB¹³ (nível de evidência: D).

A segurança e a eficácia dos hormônios bioidênticos e não bioidênticos no manejo dos sintomas da menopausa e nos potenciais ris-

cos de saúde relacionados a esse período foram avaliadas por meio de um estudo de revisão da literatura publicado em 2006, em que a autora discute extensamente os tipos de hormônios e preparações utilizadas, vias de administração e os efeitos da TH e da THB no sistema cardiovascular, lipídeos, espasmo vascular, resistência à insulina, endométrio, sintomas vasomotores, cérebro e saúde óssea. A conclusão foi de que THB é bem tolerada, promove alívio dos sintomas vasomotores e pode ser mais uma opção para mulheres que necessitam ou preferem o uso de TH distinta da TH convencional. O estudo reforça ainda que os médicos devem reservar um tempo de sua consulta para orientar e decidir com as pacientes a melhor TH a ser utilizada individualmente para cada uma delas¹⁴ (nível de evidência: C).

Outra revisão cujo objetivo era 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 progestagênicos em geral relatou que estudos randomizados e controlados documentam menor ou nenhum efeito de estriol sobre o risco de câncer de mama. Além disso, dados clínicos e fisiológicos em ensaios clínicos têm indicado que progesterona natural também se associa à diminuição do risco de câncer de mama, assim como parece evitar os efeitos negativos relacionados aos lipídeos no sistema cardiovascular quando comparado aos progestagênicos sintéticos¹⁵ (nível de evidência: D).

Um estudo de coorte observacional publicado em 2011 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, com o objetivo de avaliar a efetividade dessa modalidade de TH nesse grupo de mulheres por um período de seis meses. Apesar de os autores admitirem que o estudo teve 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 segurança da formulação hormonal bioidêntica, concluíram que THB produziu redução estatisticamente significativa nos sintomas psicológicos: de 25% na labilidade emocional (53% *versus* 28%; $p < 0,001$), de 25% na irritabilidade (58% *versus* 33%; $p < 0,001$) e de 22% na ansiedade (49% *versus* 27%; $p = 0,001$) ao final de seis meses de tratamento comparados ao momento inicial. Mesmo ocorrendo diminuição percentual dos sintomas vasomotores após seis meses de seguimento, não houve significância estatística durante o tempo de acompanhamento¹⁶ (nível de evidência: C).

Um estudo prospectivo, controlado por placebo e publicado em 2013 acompanhou 75 mulheres na perimenopausa e 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, e teve o objetivo de avaliar os efeitos sobre biomarcadores cardio-

vasculares, 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 e concluindo que esse tipo de THB está especialmente indicada a populações de mulheres submetidas a altos níveis de estresse antes ou durante a menopausa, por possibilitar melhor ajuste de doses para cada uma delas de acordo com suas necessidades¹⁷ (nível de evidência: B).

Em 2014, uma publicação do Colégio Americano de Farmácia Clínica analisou a prática em saúde da mulher e recomendou o uso de THB manipulada como uma opção mais segura que a TH convencional, reconhecendo fragilidade nos estudos existentes e a necessidade de realização de novos ensaios clínicos bem delineados para avaliar as potenciais vantagens e desvantagens dos produtos bioidênticos manipulados em relação aos tradicionalmente industrializados¹⁸ (nível de evidência: D).

O fato de não haver até o momento evidências clínicas suficientes de eficácia e segurança fez a FDA não reconhecer a terminologia de THB nem aprovar a presença de alguns esteroides nas formulações. Na mais recente posição oficial sobre TH da *North American Menopause Society* (NAMS), em 2012, houve posicionamento de não se recomendar o uso de THB¹³.

Em 2013, uma publicação do Consenso Global de Terapia Hormonal emitiu o posicionamento de não recomendar o uso de THB

manipulada como terapia de escolha na pós-menopausa¹⁹ (nível de evidência: D).

Conclusões da plenária

- Terapia hormonal bioidêntica é aquela realizada por meio de hormônios com estrutura química idêntica à observada naqueles naturalmente produzidos pelas mulheres. Todavia, o termo tem sido utilizado erroneamente apenas para os hormônios formulados em laboratórios de manipulação.
- Não há evidências científicas suficientes para sugerir e apoiar as alegações de que as manipulações dos denominados “hormônios bioidênticos” sejam mais seguras ou eficazes para tratar os sintomas vasomotores e a atrofia urogenital associada à síndrome climatérica (nível de evidência: D).
- Testes salivares para quantificar os níveis de esteroides sexuais não devem ser utilizados com o objetivo de adequar e individualizar as doses de hormônios administrados, por demonstrarem imprecisão e não possuírem efetiva correspondência com 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. *Obst Gynecol*. 2012;120(2):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. 2012;19(3):257-71.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Villiers TJ, Gass MLS, Haines CJ, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climateric*. 2013;16:203-4.



Quais as reais contraindicações para a terapêutica hormonal?

Relator: Luciano de Melo Pompei

Correlatores: César Eduardo Fernandes
Eliana Aguiar Petri Nahas
Jorge Nahas Neto
Karen Oppermann
Marcelo Luis Steiner
Poli Mara Spritzer
Rogério Bonassi Machado

A elevada eficácia da terapêutica hormonal (TH) no manejo dos sintomas climatéricos é amplamente relatada¹⁻⁴, entretanto, contraindicações para a TH é um assunto bastante desafiador. Reforça essa opinião o fato de nenhuma das mais importantes sociedades médicas internacionais que lidam com a menopausa haverem claramente listado as contraindicações¹⁻³.

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 maior risco para a doença entre usuárias de TH, com risco relativo (RR) de 1,64 (IC95%: 1,58 a 1,69), porém o aumento foi menor 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, o *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 *Women's Health Initiative* (WHI) demonstraram aumento de risco de colecistopatia tanto para a terapêutica com estrogênio isolado (RR: 1,79; IC95%: 1,44 a 2,22) quanto para TH combinada (RR: 1,61;

IC95%: 1,30 a 2,00). Também houve associação com riscos aumentados de procedimentos biliares, incluindo colecistectomia, com RR de 1,82 (IC95%: 1,45 a 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 [estrogênio equino conjugado (EEC)] e um de progestagênio [acetato de medroxiprogesterona (AMP)]⁷.

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 verificou aumento do risco de se submeter à colecistectomia para as 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 maior risco (nível de evidência: A)⁸.

Entretanto, não se constatou 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 a 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 *Cochra-*

ne Library analisou dois estudos randomizados que, conjuntamente, contribuíram com 49 participantes. Os autores não verificaram evidência 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).

Embora inexistem estudos que tenham testado a segurança do tratamento hormonal em mulheres com doença hepática aguda, esta tem sido considerada contraindicação formal à TH¹³ (nível de evidência: D).

Não há estudos para respaldar a escolha de via de administração estrogênica em portadoras de disfunção hepática, entretanto, considerando-se os efeitos da primeira passagem hepática quando da administração oral¹⁴, têm-se preferido as vias transdérmica ou percutânea nesses casos¹³ (nível de evidência: D).

Lúpus eritematoso sistêmico

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 restan-

te com doença estável (18,5%). Elas receberam EEC e 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, dois de trombose venosa profunda 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 um 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 trombose prévia¹⁵ (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 lúpus eritematoso sistêmico (LES), todavia houve perda de seguimento de mais da metade das mulheres no grupo hormonal (8 de 15)¹⁶ (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 diferença entre os grupos para o índice de atividade nem para a frequência de agudizações (*flares*)¹⁷ (nível de evidência: B).

Concluindo, o LES é considerado contraindicação relativa à TH¹⁸, porém, como a doença pode elevar o risco de eventos tromboembólicos venosos, se a TH for empregada, deve-se preferir as vias transdérmica ou percutânea¹⁹ (nível de evidência: D).

Porfirias

As porfirias são doenças caracterizadas por distúrbio no metabolismo do núcleo heme, podendo ter expressões cutâneas. A cirrose hepática colestática pode ocorrer em 10%. O estrogênio é um dos fatores que podem desencadear a doença²⁰.

Um estudo retrospectivo avaliou 190 mulheres na menacme e na pós-menopausa, e 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 manifestação²¹ (nível de evidência: C). Uma pequena série de casos também não encontrou recidiva da doença em sete usuárias de estrogênio transdérmico²² (nível de evidência: C).

Em razão da falta de boas evidências para a administração segura da TH a mulheres com porfiria, costuma-se contraindicá-la¹³ (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 tais situações que, em princípio, poderiam ser consideradas contraindicações, o juízo clínico encontra por vezes respaldo para 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,

é 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 a paciente quanto às limitações de conhecimento existentes e às razões que fundamentam o emprego da TH na conjuntura singular de seu caso. Ademais, após completa compreensão, é imperioso que dela se obtenha consentimento para tanto. Tendo isso em mente:

- 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 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 trombótica ou tromboembólica venosa (nível de evidência: B) – levar em conta a via de administração.
 - Lúpus eritematoso sistêmico (nível de evidência: A).
 - 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 melito 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).
 - Cervicouterino de células escamosas (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. 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(3):316-37.
2. Panay N, Hamoda H, Arya R, et al. The 2013 British Menopause Society & Women's Health Concern. *Menopause Int*. 2013;19(2):59-68.
3. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause*. 2012;19(3):257-71.

4. National Institutes of Health. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms. *Ann Intern Med.* 2005;142(12 Pt 1):1003-13.
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.
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. Spritzer PM, Wender MCO. Terapia hormonal: quando não usar. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(7):1058-63.
14. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric.* 2005;8(suppl. 1):3-63.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Gompel A, Piette JC. Systemic lupus erythematosus and hormone replacement therapy. *Menopause Int.* 2007;13(2):65-70.
20. Gross U, Hoffmann GF, Doss MO. Erythropoietic and hepatic porphyrias. *J Inherit Metab Dis.* 2000;23(7):641-61.
21. 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.
22. 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 S. da Costa Paiva
Correlator: Luiz Francisco C. Baccaro

Nos últimos anos, diferentes tipos de terapia vêm sendo avaliadas na tentativa de reduzir os sintomas vasomotores sem a utilização de hormônios. Pode-se dividi-las em farmacológicas, farmacológicas alternativas (fitoterápicos) ou não farmacológicas e comportamentais.

Terapia farmacológica

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

Dentre as terapias farmacológicas, incluem-se alguns inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs) e inibidores seletivos de recaptação de serotonina e norepinefrina (ISRSN), medicações que aumentam os níveis de serotonina e norepinefrina, ambos implicados na origem das ondas de calor. Dentre eles, des-

tacam-se a paroxetina, a venlafaxina, a desvenlafaxina, a sertralina e o citalopram. Apesar de alguns dados conflitantes, esses antidepressivos se mostraram efetivos em reduzir fogachos em mulheres climatéricas¹. A seguir, listam-se os ensaios clínicos mais relevantes e com melhor consistência, além de uma única metanálise disponível, ordenados cronologicamente por fármaco estudado.

Em 2003, 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 menopausadas que apresentaram 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, apenas 37,8%² (nível de evidência: A).

Em 2005, outro ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo avaliou o efeito de paroxetina nas doses de 10 e 20 mg/dia sobre a incidência de fogachos 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 tratamento (nível de evidência: A)³. Posteriormente, uma metanálise que utilizou os dados desses dois estudos sobre paroxetina confirmou o efeito significativo do fármaco, que leva a uma redução média de um fogacho e meio por dia (DM: -1,66; IC95%: -2,43 a -0,89)⁴ (nível de evidência: A).

Em 2000, Loprinzi et al. conduziram um ensaio clínico randomizado e duplo-cego para avaliar a eficácia da venlafaxina em diminuir as ondas de calor. Foram randomizadas 191 mulheres para receberem placebo ou venlafaxina nas doses de 37,5, 75 ou 150 mg/dia. A redução nos fogachos foi de 27%, 37%, 61% e 61% respectivamente, porém com maior incidência de efeitos colaterais como boca seca no grupo que recebeu 75 e 150 mg/dia de venlafaxina⁵ (nível de evidência: A). Em 2005, Evans et al. conduziram um ensaio clínico com 80 mulheres na pós-menopausa que apresentavam fogachos. As participantes foram randomizadas para utilizar venlafaxina de liberação estendida ou placebo. Houve redução significativa da percepção subjetiva dos fogachos nas usuárias de venlafaxina,

porém não houve diferença entre os grupos nos escores objetivos de intensidade dos fogachos⁶ (nível de evidência: A). Uma metanálise com dados desses dois estudos não notou efeito significativo da venlafaxina em reduzir sintomas vasomotores⁴ (nível de evidência: A). Em 2007, Carpenter et al. avaliaram duas doses diárias diferentes de venlafaxina (37,5 mg e 75 mg) para tratar as ondas de calor em 77 mulheres com antecedentes de câncer de mama, por meio de ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. As duas doses da medicação se mostraram efetivas na melhora tanto da frequência quanto da intensidade dos fogachos⁷ (nível de evidência: A).

A desvenlafaxina também vem sendo testada como opção para reduzir os sintomas vasomotores. Em 2009, um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com um total de 458 mulheres na pós-menopausa, avaliou duas doses diárias desse fármaco (100 ou 150 mg). Após 12 semanas de tratamento, houve redução no número de fogachos de 65,4% e 66,6% respectivamente. A severidade e a interferência no sono também foram significativamente reduzidas no grupo de mulheres que usou a desvenlafaxina em relação ao placebo⁸ (nível de evidência: A). Em 2012, um estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego comparou desvenlafaxina (100 mg/dia), tibolona (2,5 mg/dia) e placebo. Foram incluídas 485 mulheres na pós-menopausa que apresentavam sintomas vasomotores. Após 12 semanas, não houve diferença significativa na redução do número nem na intensidade dos fogachos entre as usuárias de desvenlafaxina em

relação a placebo. Como esperado, a tibolona se mostrou efetiva em reduzir os sintomas⁹ (nível de evidência: A). Recentemente, em 2013, outro ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo avaliou 365 mulheres na pós-menopausa com sintomas vasomotores. Foram comparados desvenlafaxina na dose de 100 mg/dia e placebo. A desvenlafaxina foi significativamente mais efetiva em reduzir o número e a intensidade dos fogachos após quatro e 12 semanas do início da medicação. Houve melhora clinicamente significativa em 64% das mulheres que usaram desvenlafaxina, comparadas a 41% das que utilizaram placebo¹⁰ (nível de evidência: A). Essa redução na frequência e intensidade dos fogachos se manteve mesmo após um ano do início do tratamento¹¹ (nível de evidência: A).

O uso de sertralina para tratar os fogachos de portadoras de câncer de mama em uso de tamoxifeno foi avaliado em 2006 por Kimmick et al., em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Sessenta e duas mulheres foram randomizadas para receber sertralina 50 mg/dia ou placebo. As mulheres que utilizaram sertralina apresentaram melhora significativa na frequência e intensidade dos fogachos¹² (nível de evidência: A). No mesmo ano, Gordon et al. conduziram um ensaio clínico que avaliou a população geral. Foram incluídas 102 mulheres, randomizadas para receber sertralina 50 mg/dia ou placebo. A frequência de fogachos foi significativamente menor no grupo de mulheres que utilizou sertralina em comparação ao grupo placebo¹³ (nível de evidência: A). Em contrapartida, em 2007, Grady et al. avaliaram

o uso de sertralina por meio de um estudo cego, randomizado e controlado por placebo com 99 mulheres climatéricas que apresentavam fogachos. O grupo que recebeu sertralina não apresentou nenhuma melhora significativa quanto ao número e à severidade dos fogachos¹⁴ (nível de evidência: B).

A fluoxetina se mostrou pouco efetiva em diminuir os sintomas vasomotores até o presente momento. Em 2002, Loprinzi et al., em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com 88 mulheres com antecedentes de câncer de mama ou risco aumentado para a doença, avaliaram fluoxetina 20 mg/dia comparada a placebo. A fluoxetina apresentou um efeito modesto, porém significativo, na redução dos fogachos¹⁵ (nível de evidência: A). Em 2005, um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo avaliou os efeitos da fluoxetina e do citalopram sobre os sintomas vasomotores durante nove meses de seguimento. No estudo, foram incluídas 150 mulheres saudáveis que apresentavam fogachos. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre nenhum dos medicamentos avaliados comparados com placebo¹⁶ (nível de evidência: A). Em uma metanálise que utilizou os dados de Loprinzi et al. e Suvanto-Luukkonen et al. para avaliar a efetividade da fluoxetina sobre o número de fogachos diários, não se verificou efeito benéfico da medicação⁴.

Quanto ao uso de citalopram, um novo ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo foi publicado em 2010. Foram randomizadas 254 mulheres para receber placebo ou citalopram nas doses de 10, 20 ou 30

mg/dia. Houve melhora da frequência e intensidade dos fogachos com o uso de citalopram, independentemente da dose utilizada¹⁷ (nível de evidência: A).

Em 2011, Freedman et al. estudaram os efeitos do escitalopram sobre os sintomas vasomotores por meio de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com duas doses avaliadas de escitalopram (10 e 20 mg/dia). Nenhuma das duas doses se mostrou efetiva para tratar os sintomas vasomotores¹⁸ (nível de evidência: A).

Vale ressaltar que a paroxetina e a fluoxetina podem interferir no metabolismo do tamoxifeno mediante a inibição do citocromo CYP 3A e CYP 2D6, enzimas necessárias para a metabolização do tamoxifeno em seu metabólito ativo, o endoxifeno, diminuindo, assim, o efeito do tratamento da neoplasia da mama. Portanto, a utilização de paroxetina ou fluoxetina não é recomendada para tratar fogachos em mulheres usuárias de tamoxifeno¹⁹.

Clonidina

A clonidina, um agonista alfa-adrenérgico com ação anti-hipertensiva que atua por meio da redução da reatividade vascular central e periférica, mostrou alguma efetividade em diminuir os sintomas vasomotores. Uma metanálise conduzida em 2006 mostrou que, nos estudos com seguimento por quatro semanas, a clonidina levou a uma redução média de um fogacho por dia (DM: - 0,95; IC95%: - 1,44 a - 0,47) e, nos estudos com seguimento de oito semanas, a uma redução média de um fogacho e meio por dia (DM: - 1,63; IC95%: - 2,76 a - 0,50)⁴ (nível

de evidência: A), porém dados sobre a segurança do uso da medicação são limitados. Alguns dos efeitos colaterais são boca seca, insônia e sonolência²⁰.

Gabapentina

A gabapentina, um anticonvulsivante análogo do ácido gama-aminobutírico, cuja ação, embora pouco conhecida, parece envolver um efeito direto no centro termorregulador do hipotálamo, também é efetiva para tratar os sintomas vasomotores. Uma metanálise realizada com dois ensaios clínicos de 2003²¹ e 2005²² mostrou que a gabapentina (900 mg/dia) diminui a ocorrência de, em média, dois fogachos por dia (DM: - 2,05; IC95%: - 2,80 a - 1,30)⁴ (nível de evidência: A). Efeitos colaterais comuns com o uso da gabapentina são tontura, sonolência e edema periférico²⁰. A gabapentina, os ISRSs e os IRSNs têm efeito similar na redução dos fogachos. Um ensaio clínico randomizado e cruzado com 66 mulheres com antecedentes de câncer de mama comparou a preferência das mulheres pelo uso de venlafaxina ou gabapentina. Ambas as medicações reduziram os fogachos de forma similar, porém 68% das mulheres preferiram a venlafaxina, enquanto 32%, a gabapentina ($p = 0,01$)²³ (nível de evidência: A).

Terapias farmacológicas alternativas

Os fitoestrogênios genisteína e daidzeína podem ser encontrados em produtos derivados da soja e no *Trifolium pratense* (*Red clover*). A utilização de fitoestrogênios para tratar sintomas vasomotores deriva do fato de que mulheres asiáticas, que consomem maior quantidade de

derivados de soja na dieta, apresentam menor frequência de fogachos. Há uma grande quantidade de estudos sobre a eficácia desses produtos, porém os dados têm pouco poder estatístico devido a amostras pequenas, diferentes formulações e dosagens, risco de viés e duração de seguimento variada²⁰.

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 ser mais bem investigados²⁴ (nível de evidência: A).

A *Cimicifuga racemosa* (*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 e Moore não verificou efeito benéfico da *Cimicifuga racemosa* sobre a frequência de fogachos ou escores de sintomas menopausais. Porém, devido à heterogeneidade entre os estudos, ainda é necessária uma investigação clínica sobre seu efeito²⁵ (nível de evidência: A). Outras composições contendo medicamentos alternativos, como erva-de-são-jão, *gingko biloba* e *ginseng*, não têm eficácia comprovada contra os sintomas vasomotores²⁰.

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 mostram possível associação de risco²⁶.

Terapias não farmacológicas

Acupuntura

O uso de acupuntura para tratar os sintomas da menopausa não possui evidência comprovada. Dodin et al. conduziram uma revisão sistemática para analisar os efeitos da acupuntura nos sintomas vasomotores. Quando foi comparada acupuntura tradicional com acupuntura *sham* (placebo), não se constatou diferença significativa entre seus efeitos²⁷ (nível de evidência: A).

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. Revisão sistemática com metanálise realizada por Daley et al. não encontrou efeito benéfico dos exercícios físicos para melhorar os sintomas vasomotores²⁸ (nível de evidência: A). Medidas de senso comum, como diminuição do consumo de álcool e cafeína, consumo de alimentos e bebidas refrescantes, preferência por ambientes com temperatura amena e uso de roupas leves, são recomendáveis, apesar da falta de dados provenientes de ensaios clínicos bem estruturados²⁰ (nível de evidência: B).

Conclusões da plenária

- Os ISRSs ou IRSNs e a 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 de câncer de mama (nível de evidência: D).

- Dados não mostram efeito comprovado da utilização de medicamentos fitoterápicos, mudanças no estilo de vida ou realização de acupuntura para reduzir sintomas vasomotores (nível de evidência: B).

Referências bibliográficas

1. Rada G, Capurro D, Pantoja T, et al. Non-hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Sep 8;(9):CD004923.
2. 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.
3. 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.
4. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Non hormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006;295:2057-71.
5. 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;356(9247):2059-63.
6. Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, et al. Management of postmenopausal hot flushes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2005;105(1):161-6.
7. 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.
8. 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;200:172.e1-172.e10.
9. Bouchard P, Panay N, de Villiers TJ, et al. Randomized placebo-and active-controlled study of desvenlafaxine for menopausal vasomotor symptoms. *Climacteric*. 2012 Feb;15(1):12-20.
10. 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.
11. 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.
12. Kimmick GG, Lovato J, McQuellon R, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of sertraline (Zoloft) for the treatment of hot flashes in women with early stage breast cancer taking tamoxifen. *Breast J*. 2006;12(2):114-22.
13. 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.
14. Grady D, Cohen B, Tice J, et al. Ineffectiveness of sertraline for treatment of menopausal hot flushes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007;109(4):823-30.
15. 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.
16. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundström H, et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause*. 2005;12(1):18-26.
17. Barton DL, La Vasseur 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.
18. Freedman RR, Kruger ML, Tancer ME. Escitalopram treatment of menopausal hot flashes. *Menopause*. 2011;18(8):893-6.
19. Desmarais JE, Looper KJ. Interactions between tamoxifen and antidepressants via cytochrome P450 2D6. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(12):1688-97.
20. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 141: manage-

- ment of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2014;123(1):202-16.
21. Guttuso T Jr, Kurlan R, McDermott MP, et al. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2003;101(2):337-45.
 22. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9488):818-24.
 23. 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.
 24. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, et al. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Dec 10;12:CD001395.
 25. Leach MJ, Moore V. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12;9:CD007244.
 26. Utian WH. NAMS. The role of soy isoflavones in menopausal health: report of North American Menopause Society Menopause. 2011;18(7):732-53.
 27. Dodin S, Blanchet C, Marc I, et al. Acupuncture for menopausal hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 30;7:CD007410.
 28. Daley A, Stokes-Lampard H, Macarthur C. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 May 11;5:CD006108.



Este capítulo agrupa as conclusões finais da reunião plenária dos debatedores do Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa após as apresentações dos tópicos pelos respectivos relatores. Os detalhes de cada relatório, bem como a literatura consultada, podem ser vistos nos capítulos correspondentes.

1. Quais as indicações para a terapêutica hormonal da pós-menopausa?

- O tratamento dos sintomas vasomotores intensos e moderados 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 e com menos de dez anos de menopausa (nível de evidência: A).

- Terapia estrogênica é efetiva para tratar sintomas isolados da atrofia vaginal e dispareunia, sendo a via vaginal preferível (nível de evidência: A).
- TH é efetiva e apropriada para prevenir fraturas osteoporóticas em mulheres na pós-menopausa (nível de evidência: A).
- A dose e a duração da TH para tratamento dos sintomas devem ser individualizadas.

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

- A TH deve ser suspensa assim que os benefícios por ela gerados não forem mais necessários ou a partir do momento em que a relação benefício *versus* risco não for mais vantajosa (nível de evidência: B).

- Apesar de os dados de segurança não indicarem aumento de risco com até cinco anos de utilização de TH estroprogestativa, a manutenção do tratamento pode ser feita e deve ser sustentada nas indicações propostas e no melhor juízo clínico, avaliando-se os riscos e benefícios (nível de evidência: A).
- No caso da terapia somente com componente estrogênico, parece haver maior flexibilidade no tempo de utilização visto que não houve associação entre risco de câncer de mama e uso de estrogênio isoladamente por até sete anos (nível de evidência: A).
- Não existem evidências de que a suspensão gradativa de TH ofereça maior benefício em relação à melhora da sintomatologia climatérica ou retorno ao uso da TH quando comparada à descontinuação imediata (nível de evidência: A).
- Não há definição para uma duração máxima obrigatória para TH ou idade máxima na qual esta deva ser suspensa (nível de evidência: D).

3. Quais os benefícios reconhecidos da terapêutica hormonal, além das indicações?

Há evidências de benefícios da TH sobre:

- sintomas vasomotores (nível de evidência: A);
- efeito positivo no humor e sono na transição menopausal (nível de evidência: A);
- irregularidade menstrual na transição menopausal (nível de evidência: A);

- prevenção de fraturas osteoporóticas (nível de evidência: A);
- prevenção e tratamento da atrofia vulvovaginal (nível de evidência: A);
- melhora da função sexual (nível de evidência: B);
- redução do risco de DM2 (nível de evidência: A);
- diminuição de câncer colorretal (terapia combinada) (nível de evidência: A);
- redução do risco cardiovascular e de doença Alzheimer quando iniciada na transição menopausal ou na pós-menopausa recente (nível de evidência: B);
- melhora da qualidade de vida das mulheres sintomáticas (nível de evidência: B).

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

- A TH com estrogênio vaginal ou sistêmico é o tratamento de escolha para a atrofia vulvovaginal (AVV). Nas mulheres com sintomas unicamente de AVV, o estrogênio tópico é a opção preferencial (nível de evidência: A).
- Cremes vaginais diversos, como lubrificantes ou hidratantes vaginais, podem ser oferecidos a mulheres com dispareunia e que não desejam cremes à base de hormônios (nível de evidência: A).
- As opções para o tratamento da AVV com hormonioterapia tópica no Brasil são estrogênios conjugados, estriol e promestrieno.
- A absorção sistêmica de estrogênio pode ocorrer com preparações de uso vaginal

(particularmente com EEC), mas não existem dados suficientes para recomendar a avaliação endometrial anual a mulheres que estejam utilizando estrogênios por essa via ou a associação de progestagênio (nível de evidência: C).

- Nos casos de alto risco de câncer de endométrio ou uso de altas doses de estrogênio tópico por tempo prolongado, deve-se considerar ultrassonografia pélvica e uso intermitente de progestagênio associado (nível de evidência: D).
- Mulheres na menopausa e com infecção urinária de repetição podem utilizar terapêutica hormonal local com estrogênios vaginais (nível de evidência: A).
- O tratamento com estrogênio tópico deve ser individualizado e pode ser mantido enquanto durarem os sintomas (nível de evidência: A). As mulheres devem ser orientadas que os sintomas de AVV podem retornar caso o estrogênio tópico seja interrompido por longo período.
- O estrogênio tópico pode beneficiar algumas mulheres com bexiga hiperativa (nível de evidência: A).
- Não há indicação de TH sistêmica para o tratamento da incontinência urinária de esforço (nível de evidência: A).
- Pelas 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. A prescrição de promestrieno pode ser feita em casos particularizados, em que os sintomas da atrofia urogenital

estejam afetando de maneira importante a qualidade de vida dessas mulheres, mediante informação e esclarecimento prévios (nível de evidência: D).

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

- 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 pode ser considerada medicação de primeira linha para mulheres com osteoporose pós-menopáusicas, especialmente naquelas com sintomas climatéricos (nível de evidência: D).
- A descontinuação da TH resulta em rápida perda de massa óssea e aumento da taxa de fraturas naquelas pacientes de risco (nível de evidência: A).
- Há evidências de que a tibolona propicie ganhos de DMO e redução do risco de fraturas osteoporóticas (nível de evidência: A).

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

- As alterações de pele, cartilagens e articulações decorrentes da idade tornam-se mais pronunciadas na pós-menopausa e podem comprometer a qualidade de vida

e a saúde integral feminina (nível de evidência: A).

- A TH pode desacelerar as alterações cutâneas decorrentes do hipoestrogenismo e sua utilização deve respeitar as indicações e contraindicações da TH (nível de evidência: A).
- Não há dados suficientes para embasar o uso de manipulações estrogênicas para uso cosmético cutâneo (nível de evidência: D).
- A TH pode exercer efeitos positivos nos tecidos ósseo (nível de evidência: A), muscular, sinovial e na cartilagem (nível de evidência: B), que, em conjunto, podem melhorar a saúde das articulações.

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

- Em mulheres saudáveis sem DCVs, há evidências de benefícios cardiovasculares quando a TH é iniciada na transição menopausal 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 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 quanto aos distintos regimes de TH empregados, particularmente em relação a estudos que envolvam resultados cujos eventos finais considerados sejam os desfechos clínicos (IM, AVC e eventos tromboembólicos).
- 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 TH realizada com EEC e AMP em mulheres com DCV prévia aumentou o risco de novos eventos cardiovasculares no primeiro ano de uso (nível de evidência: A)
- Não existem estudos que ofereçam conclusões definitivas e que tenham avaliado os efeitos da TH com outras formulações ou vias de administração em mulheres menopáusicas com DCV prévia.

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

- A TH por via oral eleva o risco de eventos tromboembólicos venosos, embora este seja raro (1/1.000) em mulheres, entre 50 e 59 anos de idade (nível de evidência: A).
- Em estudos observacionais, a 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 E e E+P.
- História de TEV prévio é contraindicação ao uso de TH oral. No entanto, algumas evidências indicam que o uso de estrogênio transdérmico pode não aumentar o risco de novo episódio de TEV (nível de evidência: B).

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

- Iniciar TH em mulheres com idade superior a 65 anos não melhora o desempenho cognitivo ou previne a doença de Alzheimer (nível de evidência: A).
- Há controvérsias quanto aos benefícios da TH na cognição em mulheres na pós-menopausa recente (nível de evidência: B).

- Estudos observacionais mostraram que TH iniciada próxima à transição menopausal pode diminuir o risco de doença de Alzheimer (nível de evidência: B).
- Os dados existentes não permitem definir se há diferença na resposta terapêutica sobre a cognição e prevenção de doença de Alzheimer de acordo com o tipo de estrogênio, a dose empregada e a via de administração utilizada.

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

- A TH pode apresentar benefícios sobre os sintomas emocionais quando utilizada na perimenopausa (nível de evidência: B).
- Os dados disponíveis são conflitantes quanto à indicação da terapêutica hormonal para tratar depressão em mulheres na pós-menopausa (nível de evidência: B).

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

- O risco de câncer de mama associado a uso de TH é pequeno, com incidência anual de menos de 1 caso por 1.000 mulheres (nível de evidência: A).
- Os dados existentes não permitem afirmar diferenças quanto ao risco conforme o tipo, a dose e as vias de administração. Todavia, é possível que diferentes progestagênios presentes nos esquemas de TH possam influir diferentemente no risco de

- desenvolver câncer de mama (nível de evidência: B).
- O único grande ensaio randomizado (WHI) não revelou aumento de risco com estrogênio isolado, mas mostrou incremento com regime terapêutico estroprogestativo após cinco anos de uso. Estudos de observação mostram aumento de risco pequeno com os estrogênios isolados e maior quando o regime é combinado (nível de evidência: A).
- O efeito da tibolona no risco de câncer de mama permanece inconclusivo (nível de evidência: B).
- TH estrogênica isolada ou combinada não deve ser recomendada a 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).
- A tibolona está contraindicada a mulheres com antecedentes pessoais de câncer de mama (nível de evidência: A).
- Não está claro o efeito da tibolona sobre o risco de câncer de endométrio (nível de evidência: B).
- Não há aumento do risco de câncer de ovário associado a uso de TH (nível de evidência: A), exceto para o subtipo histológico 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), apesar de estudos retrospectivos e prospectivos não terem relatado efeito prejudicial da TH em pacientes tratadas de câncer de endométrio em estádios I e II (nível de evidência: B).
- O uso de TH pós-tratamento do 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 do colo uterino de células escamosas (nível de evidência: B).

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

- A terapia estrogênica isolada aumenta o risco de hiperplasia e câncer endometriais, sendo dose e tempo-dependentes (nível de evidência: A). TH combinada contínua diminui o risco do câncer de endométrio e a TH combinada sequencial não eleva esse risco (nível de evidência: A).

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

- Não existe associação significativa entre TH e incidência de câncer do estômago (nível de evidência: B). Antecedentes de carcinoma gástrico não constituem contraindicação à TH (nível de evidência: D)
- A TH combinada tem efeito protetor na incidência de câncer colorretal (nível de

evidência: A). Antecedentes de câncer colorretal não constituem contraindicação à TH (nível de evidência: D)

- A associação de TH com câncer de pulmão não está claramente estabelecida (nível de evidência: A). Antecedentes de câncer de pulmão não constituem contraindicação à TH (nível de evidência: D).

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

- A TH não se associa a aumento no risco de neoplasias da tireoide (nível de evidência: B), tumores 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). TH não é contraindicada a mulheres com antecedentes de tais neoplasias (nível de evidência: D).
- Há aumento no risco de meningioma em mulheres expostas à TH combinada (nível de evidência: A). Devido às características desse tumor, os progestagênios devem ser contraindicados (nível de evidência: D).

15. Quando indicar, como realizar e qual a duração da terapêutica androgênica para mulheres na pós-menopausa?

- A indicação primária para o uso de testosterona na pós-menopausa é o tratamento das queixas sexuais (desejo, excitação e orgasmo), excluídas outras causas (nível de evidência: A).

- Até o presente momento, não é recomendado o uso de testosterona sem a utilização concomitante de terapia estrogênica (nível de evidência: D).
- A dosagem de androgênios séricos não deve ser utilizada com o objetivo de se diagnosticar alterações sexuais (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 (nível de evidência: A).
- Não se recomenda às mulheres utilizarem apresentações formuladas para homens pela dificuldade de ajuste de dose e risco de fornecer doses supra-fisiológicas (nível de evidência: D). Até o momento, não existe nenhum produto aprovado no mercado brasileiro para utilização em mulheres.
- A manutenção da terapia androgênica em mulheres na pós-menopausa deve ser condicionada à melhora das queixas sexuais na ausência de hiperandrogenismo clínico (nível de evidência: D).
- As pacientes devem ser devidamente orientadas a respeito da falta de estudos de segurança do uso da testosterona em longo prazo (nível de evidência: D).

16. Posição sobre os denominados hormônios bioidênticos

- Terapia hormonal bioidêntica é aquela realizada por meio de hormônios com estrutura química idêntica à observada naqueles naturalmente produzidos pelas mulheres.

Todavia, o termo tem sido utilizado erroneamente apenas para os hormônios formulados em laboratórios de manipulação.

- Não há evidências científicas suficientes para sugerir e apoiar as alegações de que as manipulações dos denominados “hormônios bioidênticos” sejam mais seguras ou eficazes para tratar os sintomas vasomotores e a atrofia urogenital associada à síndrome climatérica (nível de evidência: D).
- Testes salivares para quantificar os níveis de esteroides sexuais não devem ser utilizados com o objetivo de adequar e individualizar as doses de hormônios administrados, por demonstrarem imprecisão e não possuírem efetiva correspondência com valores hormonais séricos (nível de evidência: D).

17. Quais as reais contraindicações para a terapêutica hormonal?

É muito difícil considerar uma determinada condição clínica ou a presença de comorbidades como contraindicações absolutas à TH. Mesmo diante de tais situações que, em princípio, poderiam ser consideradas contraindicações, o juízo clínico encontra por vezes respaldo para 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, é 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 a paciente quanto às limitações de conhecimento existentes e às razões que fundamentam o emprego da TH na conjuntura singular de seu caso. Ademais, após completa compreensão, é imperioso que dela se obtenha consentimento para tanto. Tendo isso em mente:

- 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 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 trombótica ou tromboembólica venosa (nível de evidência: B) – levar em conta a via de administração.
 - Lúpus eritematoso sistêmico (nível de evidência: A).
 - 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 melito 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).
 - Cervicouterino de células escamosas (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).

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

- Os ISRSs ou IRSNs e a 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 de câncer de mama (nível de evidência: D).
- Dados não mostram efeito comprovado da utilização de medicamentos fitoterápicos, mudanças no estilo de vida ou realização de acupuntura para reduzir sintomas vasomotores (nível de evidência: B).





Consenso - SOBRAC - Outubro/2014

Apoio



Saúde da Mulher



Realização

SOBRAC



<http://www.menopausa.org.br/>