



## Diretoria

TRIÊNIO 2003-2006

**Presidente:** Alberto Soares Pereira Filho

**Vice Presidente:** João Sabino de Lima Pinho Neto

**Secretário Geral:** Rogério Bonassi Machado

**1º Secretário:** Juan Cabrera Fiat

**1º tesoureiro:** Marco Aurélio Albernaz

**2º tesoureiro:** Lúcia Helena de Azevedo

**Representante do Conselho de Delegados:** Maria Celeste Osório Wender

**Presidente do Conselho Científico:** César Eduardo Fernandes

**Conselho Deliberativo:** Alkindar Soares

Edmund Chada Baracat

Lucas Viana Machado

Nilson Roberto de Melo

Ronald Perret Bossemeyer

Este Consenso é parte integrante da publicação:  
*Fernandes CE (ed.). Controvérsias da Terapêutica Hormonal (TH) na  
Mulher Climatérica. São Paulo-SP, Medcomm, 105 p., 2004.*

Consenso da SOBRAC  
Associação Brasileira de Climatério

“TERAPÊUTICA HORMONAL NA  
PERI E NA PÓS-MENOPAUSA”

**Coordenação geral**

César Eduardo Fernandes

**Relatores**

Análise crítica dos estudos observacionais sobre os efeitos da TH em mulheres climatéricas

*Aarão Mendes Pinto Neto*

Análise crítica dos estudos controlados sobre os efeitos da TH em mulheres climatéricas

*Marcos Felipe Silva de Sá*

Benefícios definidos da TH

*Maria Celeste Osório Wender*

A influência da TH sobre as Doenças Cardiovasculares. O estado atual dos conhecimentos

*Nilson Roberto de Melo*

A influência da TH sobre o câncer de mama. O estado atual dos conhecimentos

*Luiz Henrique Gebrim*

Perspectivas da TH. Como selecionar pacientes para a TH? Até quando manter a TH?

*José Arnaldo de Souza Ferreira*

## Participantes do Consenso

Aarão Mendes Pinto Neto  
Alberto Soares Pereira Filho  
Almir Antonio Urbanetz  
Angela Maggio da Fonseca  
Ben-Hur Albergaria  
Carlos Henrique Menke  
César Eduardo Fernandes  
Edmund Chada Baracat  
Eliana Petri Nahás  
Eliano Arnaldo Pellini  
Elizabeth Jehá Nasser  
Fernando Monteiro Freitas  
Geraldo Rodrigues de Lima  
Gustavo Antônio de Souza  
Hans Wolfgang Halbe  
Hugo Miyahira  
Ione Cristina Barbosa  
Ivis Bezerra  
Ivo Carelli Filho  
João Sabino de L. Pinho Neto  
Jorge Nahás Neto  
José Arnaldo de Souza Ferreira

Jose Carlos Menegoci  
José Francisco Rinaldi  
Lucas Viana Machado  
Lúcia Helena da C. Paiva  
Lucia Helena de Azevedo  
Luciano de Melo Pompei  
Luiz Henrique Gebrim  
Marco Aurélio Albernaz  
Marcos Felipe Silva de Sá  
Maria Celeste Osório Wender  
Mauro Abi Haidar  
Mônica Leite Grinbaum  
Nilson Roberto de Melo  
Ricardo de Mello Marinho  
Ricardo de Oliveira e Silva  
Rodolfo Strufaldi  
Rogério Bonassi Machado  
Ronald Perret Bossemeyer  
Rui Alberto Ferriani  
Sérgio Peixoto  
Vilmar Marques de Oliveira

# Consenso da SOBRAC Associação Brasileira de Climatério

## “TERAPÊUTICA HORMONAL NA PERI E NA PÓS-MENOPAUSA”

### **Apresentação**

As mulheres, atualmente, vêm ganhando espaço em várias frentes de trabalho e, cada vez mais exigentes, cobram uma postura mais atualizada dos médicos que as atendem fazendo com que o médico esteja familiarizado com a fisiopatologia, o diagnóstico e as situações que configuram os fatores de risco e/ou as contra-indicações da TH, orientando assim a sua paciente de uma forma convincente para a sua adesão ao tratamento.

Em razão disso a **SOBRAC** organizou juntamente com médicos conceituados e renomados, a elaboração do **Consenso da SOBRAC - Associação Brasileira de Climatério - “Terapêutica Hormonal na Peri e na Pós-menopausa”**, resultando na edição desse Consenso sobre temas atualizados e relevantes para o melhor atendimento de pacientes climatéricas.

Gostaríamos de agradecer a colaboração de todos que tornaram esse empreendimento viável e que ele possa atender todas as necessidades de nossos colegas em sua clínica diária.

Gostaria, ainda, de fazer uma menção especial aos **Laboratórios Organon, Schering, Solvay e Wyeth** que patrocinaram a reunião do Consenso.

*Alberto Soares Pereira Filho*  
*Presidente da SOBRAC*



# OBJETIVO E METODOLOGIA DO CONSENSO

Frente às controvérsias acumuladas nos últimos anos sobre a Terapêutica Hormonal (TH) na Peri e na Pós-menopausa, a SOBRAC - Associação Brasileira de Climatério, teve como objetivo neste consenso, registrar o entendimento vigente da comunidade médica brasileira sobre o tema. Foi dado ênfase ao estado atual de conhecimentos, às perspectivas que dele emergem, ao raciocínio clínico e a personalização da conduta médica em respeito à individualidade de cada caso.

Para tanto, inúmeros médicos e professores universitários dedicados à assistência da mulher climatérica foram convidados para participar da elaboração deste consenso, que foi feito com base em relatórios específicos elaborados para cada um dos seis temas que foram selecionados para compor a sua estrutura.

Cada relatório foi de responsabilidade de um relator específico e os relatórios analisados foram os seguintes:

1. Análise crítica dos estudos observacionais sobre os efeitos da TH em mulheres climatéricas.
2. Análise crítica dos estudos controlados sobre os efeitos da TH em mulheres climatéricas.
3. Benefícios definidos da TH.
4. A influência da TH sobre as doenças cardiovasculares. O estado atual dos conhecimentos.
5. A influência da TH sobre o câncer de mama. O estado atual dos conhecimentos.
6. Perspectivas da TH. como selecionar pacientes para a TH? Até quando manter a TH?

Estes relatórios foram preliminarmente apresentados por seus respectivos relatores a grupos de avaliação entre os participantes do consenso e, nesta oportunidade, submetidos a uma primeira discussão, onde receberam propostas de emendas e sugestões de alterações. Posteriormente, foram apreciados em uma reunião plenária com a totalidade dos participantes do consenso, onde foram aprovados em sua versão definitiva.

*Os editores*



---

# ANÁLISE CRÍTICA DOS ESTUDOS OBSERVACIONAIS SOBRE OS EFEITOS DA TH EM MULHERES CLIMATÉRICAS

## INTRODUÇÃO

Os estudos sobre os efeitos da TH em mulheres climatéricas podem ser de dois tipos: experimentais ou observacionais. O que diferencia um do outro é o modo pelo qual a amostra de indivíduos é selecionada, os fatores de risco são mensurados e as variáveis resultantes são identificadas. De acordo com o tipo de amostra os estudos observacionais podem ser classificados, ainda, como seccional - quando há apenas uma observação da população -, longitudinal ou de coorte - quando são realizadas pelo menos duas observações ao longo do tempo -, caso-controle e ecológicos.

Como sabemos, a interpretação dos resultados obtidos em estudos observacionais deve levar em conta o papel do acaso, vieses de seleção, de classificação ou de informação e a influência de fatores ambíguos. Uma dificuldade que afeta particularmente os estudos de coorte é a necessidade de seguimento dos sujeitos por um determinado período de tempo após a exposição à terapia, considerado como período de latência para ocorrência da doença. A validade dos estudos observacionais pode ser seriamente abalada sem esse seguimento, resultando em erros de estimativa quanto à interpretação da associação de causa e efeito.

Feitas essas ressalvas, os estudos observacionais podem ser úteis para sugerir relações causais entre uma dada exposição e um dado efeito. Elementos como a relação temporal apropriada (primeiro a exposição e depois a ocorrência da doença), a magnitude da força de associação observada entre a exposição e o efeito, a presença de relação dose-efeito, a reversibilidade quando se afasta o possível fator causal, a consistência dos diferentes resultados, a

plausibilidade biológica, enfim, são critérios que fortalecem as evidências da causalidade. Um estudo observacional que contemple essas condições tem força de evidência grande.

A validade de um estudo deve, assim, ser definida quanto ao grau de garantia dos resultados dele derivados, especialmente das generalizações feitas para além da amostra estudada, considerados os métodos utilizados, a representatividade da amostra e a natureza da população de onde a amostra foi retirada. A validade pode ser interna, quando se referir ao uso das informações para fazer inferências sobre a população de onde a amostra foi selecionada, ou externa, quando os resultados puderem ser generalizados para uma população de fora do estudo. Comparada com a validade interna dos resultados de um ensaio clínico, que é muito grande, a validade externa dos estudos observacionais, particularmente os de coorte, é considerada maior ainda por causa desse potencial de generalização dos resultados encontrados. É importante considerar que os ensaios clínicos também estão sujeitos a vieses e problemas.

## Estudos Observacionais e Terapêutica hormonal (TH)

Especificamente em relação ao uso da terapêutica hormonal, a maioria dos estudos observacionais realizados até hoje envolveram usuárias que pertenciam a estrato social elevado, faziam uso freqüente de serviços de saúde, referiam hábitos e estilo de vida mais saudáveis, eram mais magras, exibiam, enfim, um perfil de risco menor para doenças ou bom estado de saúde.

Nos estudos observacionais, além disso, é muito difícil o controle de todas as variáveis que podem interferir com determinado evento, mesmo quando as populações estudadas são supostamente homogêneas em relação ao estrato social e educação. E há que se considerar realmente que usuárias de terapêutica hormonal se diferenciam de não usuárias quanto a hábitos e comportamentos que afetam a promoção da saúde e a prevenção de doenças.

Afora tudo isso, estudos observacionais não relatam em geral os vieses envolvidos tanto na prescrição como na adesão das mulheres à terapêutica hormonal.

Isto posto, consideramos como GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

**A:** Grandes ensaios clínicos aleatorizados e meta-análises.

**B:** Estudos clínicos e observacionais bem desenhados.

**C:** Relatos e séries de casos clínicos.

**D:** Publicações baseadas em consensos e opiniões de especialistas.

## Estudos Observacionais, TH e Doença Cardiovascular

Nos estudos caso-controle populacionais que avaliaram a associação entre o uso da terapêutica hormonal e infarto do miocárdio, o risco relativo variou de 0,3 a 1,2. Um estudo apenas relatou risco relativo superior a 1. Um outro estudo registrou resultado nulo, ou seja, ausência de associação entre uso de terapêutica hormonal e doença cardiovascular. Um estudo de corte transversal populacional avaliou o grau de oclusão das artérias coronarianas em usuárias e não usuárias de terapêutica hormonal, submetidas à arteriografia. Este desenho de estudo pode superestimar os benefícios da terapêutica hormonal em relação à doença cardiovascular, pois as usuárias de TH, como é sabido, têm maior contato com os serviços de saúde e provavelmente se submetem com mais frequência à arteriografia do que as não usuárias com os mesmos sintomas.

Estudos caso-controle hospitalares compararam pacientes com história de uso prévio de hormônios, hospitalizadas por doença cardiovascular, com mulheres também usuárias de TH, mas hospitalizadas por outra razão que não a doença cardiovascular. A seleção dos controles foi feita, assim, entre mulheres hospitalizadas por doenças não relacionadas aos esteróides sexuais femininos, algo difícil de investigar uma vez que muitas doenças estão, de alguma maneira, associadas aos estrogênios.

Outras investigações observacionais envolveram muitas das pacientes do grupo controle que estavam internadas para tratamento de fraturas. Foram estudos realizados quando não se sabia claramente dos efeitos dos estrogênios sobre o osso.

Os estudos prospectivos apresentam importantes vantagens sobre os estudos caso-controle, principalmente por minimizarem os efeitos de viés na seleção dos controles. A maioria dos estudos prospectivos avaliou usuárias e não usuárias de terapêutica hormonal, o que assegura um controle interno. Após o acompanhamento, as taxas de mortalidade foram comparadas às estatísticas nacionais. Na maioria dos estudos, porém, as usuárias de terapêutica hormonal eram de fato mais saudáveis do que a população em geral, devido ao melhor nível sócio-econômico e o contato frequente com os serviços de saúde. Uma outra limitação da maioria dos estudos prospectivos é o momento de avaliação do uso da terapêutica hormonal, realizada somente no início do estudo. Pouco se sabe, durante o seguimento, sobre as diferenças quanto a continuidade ou não do tratamento proposto. Conseqüentemente, há probabilidade nestes estudos de supervalorização do papel protetor dos hormônios.

Estudos sobre TH e prevenção primária de doença cardiovascular avaliaram separadamente a doença cardiovascular e o tromboembolismo. Para do-

ença cardíaca coronariana, resultados de meta-análises de estudos observacionais incluindo dados de 10 estudos de coorte e 11 estudos caso-controle mostraram diminuição significativa na incidência da doença somente durante o uso de TH, com RR de 0,80 (IC 95% - 0,68-0,95). Mas nada informaram sobre os efeitos de uso passado ou esporádico da terapia. Quando essas análises foram controladas, levando em conta o nível sócio-econômico, baseado na classe social e grau de instrução, os resultados não mostraram redução significativa, isto é, o RR foi de 0.97 (IC 0.82-1.16). A mortalidade por doença coronariana, ainda de acordo com essas análises foi menor somente na vigência do uso de TH – RR de 0.62 (IC 0.40-0.90). Em relação a mortalidade por doença cardiovascular também foi observada redução durante o uso de TH - RR de 0.64 (IC 0.44-0.93) -, não havendo redução nos outros grupos.

A meta-análise de 9 estudos observacionais para acidente vascular cerebral indicou um risco significativamente aumentado de AVC tromboembólico - RR de 1,20 (IC 1.01-1.40).

Em conclusão, verifica-se que apesar dos grandes estudos observacionais demonstrarem claramente a relação causal entre o uso da terapêutica hormonal e a redução no risco de doença cardiovascular, questiona-se que a maioria destes estudos foi baseada em grupos relativamente homogêneos, seja em relação ao nível profissional ou à classe social das mulheres pesquisadas. Uma dúvida que ainda persiste, conseqüentemente, é esta: a terapêutica hormonal seria um indicador ou a causa da boa saúde das usuárias? Tal dúvida se justifica em função do perfil das usuárias de TH - geralmente mulheres mais magras e mais ativas fisicamente, mais educadas do ponto de vista do grau de instrução e freqüentadoras mais assíduas de serviços de saúde, comparativamente às não usuárias de TH.

São poucos e limitados os estudos que avaliaram as hipóteses contrárias e seus resultados são insuficientes para esclarecer esta dúvida. Recente meta-análise de estudos observacionais considerados de boa qualidade, que avaliou separadamente a mortalidade e a incidência de diferentes eventos, relacionando-os com fatores como o nível sócio-econômico, entre outros, não sugerem esta proteção.

## Estudos Observacionais Sobre TH e Câncer de Mama

Os estudos observacionais sobre a associação da terapêutica hormonal e câncer de mama apresentam muitas limitações. Os regimes de terapêutica hormonal existentes representam um viés importante. Muitas mulheres podem não recordar claramente o esquema que utilizaram ao rever sua história

de risco, principalmente as selecionadas como controle. Ao contrário, as usuárias de hormônios que porventura desenvolveram um câncer podem supervalorizar o uso da terapêutica hormonal. As duas situações tem potencial para influenciar os resultados finais. A primeira, mascarando a associação TH-câncer de mama e a segunda, superestimando-a.

É oportuno lembrar que a necessidade de realização de exames preventivos, previamente ao tratamento hormonal, pode ter afastado do grupo em tratamento usuárias com possíveis lesões mamárias. Mulheres que por medo, ou dificuldade, nem chegaram a fazer os exames, optando antecipadamente pelo não uso da terapêutica hormonal. Existem, ainda, fatores que podem ter superestimado a associação entre risco de câncer de mama e uso de hormônios, sendo o mais importante deles o maior contato das mulheres com serviços de saúde e a oportunidade de realizar mamografias regularmente, o que permite diagnósticos mais precoces. Os resultados de 14 estudos observacionais, dos 18 estudos realizados e de 7 meta-análises entre 8 efetivadas, não mostram aumento no risco de câncer de mama nas mulheres que usaram estrogênio alguma vez. Entretanto, resultado de 3 meta-análises mostraram que na vigência do uso de estrogênio esse risco aumenta (RR 1.21-1.40). E fica maior quanto maior for o tempo de uso da TH. É de RR1.23-1.35 para um período de mais de 5 anos de uso. Quanto aos efeitos da terapêutica hormonal sobre a mortalidade por câncer de mama, os resultados são limitados, não conclusivos.

## Estudos Observacionais sobre TH e Câncer de Endométrio

Estudos observacionais com terapêutica hormonal de estrogênios isolados mostram o aumento no risco de câncer de endométrio (RR 2.3 - IC 2.1-2.5) e o recrudesimento dessa tendência com a continuidade do uso no tempo. O risco permanece elevado até 5 ou mais anos após a interrupção da terapia. Regimes combinados de terapia de estrogênios associados à progestagênios, não mostram aumento no risco de câncer. A mortalidade por câncer de endométrio, segundo esses estudos, não é elevada.

## Estudos Observacionais sobre TH e Osteoporose

Dados consistentes, obtidos de estudos de coorte de base populacional considerados de boa qualidade, indicam que a terapêutica hormonal reduz o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais por osteoporose. A diminuição no risco foi observada tanto em mulheres que faziam uso do tratamento quanto entre as ex-usuárias.

## Estudos Observacionais sobre TH e Câncer de Cólon, Demência e Colelitíase

Resultado de meta-análises envolvendo 18 estudos observacionais sobre TH e câncer de cólon retal indicam redução no risco de desenvolver a doença, de 20%, entre mulheres que utilizaram TH alguma vez, comparativamente às não-usuárias. Entre usuárias a redução é de 34% (RR 0.66 - IC 0.59-0.74). A duração do uso não alterou o risco estimado. Os resultados da maioria dos estudos observacionais apresentam resultados questionáveis em relação à demência, em decorrência de limitações metodológicas. Quanto à colelitíase, o Nurses' Health Study, um grande estudo de coorte, mostrou aumento do risco para a doença (RR 1.80 - IC 1.60-2.0) entre usuárias da terapêutica hormonal, e a exacerbação dessa tendência após 5 anos de uso (RR 2.5 - IC 2.0-2.9). O risco permanece elevado aos 10 ou mais anos de uso e se mantém ligeiramente elevado após a interrupção da terapia. Esses dados também foram confirmados por outros estudos observacionais.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos observacionais, por representarem a prática clínica, continuam importantes para a avaliação dos efeitos da terapêutica hormonal sobre a saúde da mulher, apesar de suas limitações.

---

# ANÁLISE CRÍTICA DOS ESTUDOS CONTROLADOS SOBRE OS EFEITOS DA TH EM MULHERES CLIMATÉRICAS

O estudo controlado mais importante até os dias de hoje sobre a terapêutica hormonal no climatério foi o Women's Health Initiative (WHI). Projetado nos anos 1991/1992, para certificar (ou não) as experiências acumuladas até aquele período sobre as associações entre terapêutica hormonal no climatério e doenças coronarianas, alguns tipos de câncer (mama, colorretal, endométrio), fraturas por osteoporose, entre outras, ele visava estudar as principais causas de morte, incapacitação física e baixa da qualidade de vida entre mulheres na pós-menopausa.

O WHI, patrocinado pelo National Institute of Health (NIH-USA) não foi o primeiro grande ensaio clínico a ser publicado. Lembramos que ele foi precedido por outro menor, porém de grande repercussão internacional, o estudo HERS- Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, publicado em 1998. O estudo HERS e o WHI compartilham a mesma origem: a necessidade imperiosa de esclarecer resultados registrados por quase todos os estudos observacionais e epidemiológicos (foram raras as exceções), que apontavam uma drástica redução no risco relativo de DCV em mulheres usuárias de terapêutica hormonal.

O objetivo principal do estudo HERS - o primeiro estudo prospectivo do tipo ensaio clínico, randomizado - era verificar a eficácia do uso de uma específica associação de estrogênio-progestagênio (EEC 0,625mg/dia – AMP 2,5 mg/dia) na prevenção de novos eventos cardiovasculares em mulheres com doença coronariana já estabelecida (prevenção secundária). Seus resultados foram surpreendentes. Em oposição à maioria da literatura até então publicada, eles mostraram que, no primeiro ano de seguimento, a incidência de novos eventos cardiovasculares foi maior incidência no grupo que recebeu hormônio.

O estudo foi realizado em 20 centros de pesquisa, envolvendo 2763 mulheres, com idade média de 67 anos, seguidas por um período médio de 4,1 anos.

Muitas críticas foram feitas ao HERS, principalmente no que diz respeito à faixa etária avançada da média das pacientes, uma vez que a tendência mundial era a de se iniciar a terapêutica hormonal mais precocemente. Os críticos observavam que a aderência ao tratamento no grupo teste foi muito baixa. Outros questionavam as conclusões. Muitos consideraram o fato de ter sido usada uma única padronização de medicamentos, em doses convencionais, e não aceitaram que os resultados pudessem ser extrapolados para outros medicamentos, de dosagens menores ou para mulheres em idade mais precoce.

Um fato que chamou a atenção nos resultados do HERS diz respeito aos eventos cardiovasculares ao longo dos anos. A incidência deles no grupo teste foi maior apenas no primeiro ano de seguimento. Nos anos seguintes, os resultados foram semelhantes ao grupo placebo, o que gerou a especulação sobre se os efeitos protrombóticos ou proisquêmicos iniciais poderiam diminuir, sobrepostos gradualmente pelos benefícios que a terapia teria em longo prazo sobre o perfil lipídico. Daí a sugestão de não suspender a terapia em mulheres usuárias de hormônios há mais de um ano, pois o risco maior já se teria passado; e a recomendação de não iniciar o tratamento em mulheres ainda não usuárias, considerando os riscos da TH, especialmente no primeiro ano de uso.

Em vista dessa inquietante e não resolvida situação optou-se pela continuação do estudo HERS, que deixou de ser duplo-cego para identificar agora os grupos de pacientes teste e placebo. A decisão de continuar ficou por conta das pacientes e de seus médicos, no chamado estudo HERS II. Cerca de 93% delas decidiram permanecer e foram seguidas por mais 2,7 anos. Eram 1165 no grupo placebo e 1156 no grupo teste. Embora as taxas de aderência ao tratamento hormonal tenham caído - de mais de 80% do primeiro HERS para 45% no HERS II -, os resultados após mais de 6 anos não mostraram diferenças em relação à ocorrência de infarto agudo não fatal do miocárdio, mortes por doença coronariana ou outros eventos cardiovasculares, exceto para arritmia ventricular não fatal, que foi maior no grupo teste. Quanto a outros eventos, não relacionados ao sistema cardiovascular, como o tromboembolismo venoso ou complicações na vesícula biliar, os resultados foram os mesmos do HERS.

O Estudo WHI, ao contrário, procurou selecionar pacientes sem antecedentes de DCV. Objetivava, portanto, estudar o efeito da terapêutica hormonal como proteção primária contra a ocorrência de DCV, além de outros eventos. O câncer de mama invasivo, acidente vascular cerebral (AVC), tromboembolismo pulmonar, câncer endometrial, câncer colorretal, fratura do quadril e morte por outras causas também foram pesquisados.

O estudo foi randomizado, duplo-cego e estratificado por idade. As pacientes foram divididas em dois grupos, de acordo com a presença ou não de histerectomia prévia. No grupo de pacientes com útero intacto, as usuárias da droga teste receberam 1 comprimido diário contendo estrogênios equinos conjugados (EEC) 0,625 mg + acetato de medroxi-progesterona (AMP) 2,5mg (n = 8506). O grupo controle recebeu 1 comprimido de placebo, com características semelhantes aos comprimidos do grupo teste (n = 8102).

Sobre o sistema cardiovascular, o estudo WHI mostrou neste grupo, ver aumento no risco relativo de 29% para DCV, 41% para AVC e 100% para trombose. Os dados percentuais podem parecer assustadores, de início, mas a análise detalhada pode mostrar alguns pontos de questionamento na interpretação desses resultados. Vejamos. Embora projetado para mulheres previamente saudáveis, visando estudar proteção primária da terapêutica hormonal para DCV, o estudo incluiu mulheres que tinham doença coronariana prévia (7,7% da amostra). A idade das pacientes variou de 50 a 79 anos, com média de 63,2 anos. Todos sabemos que a idade é um fator importantíssimo de risco para DCV. Nesta faixa etária média o risco é considerado moderado. As pacientes apresentavam, em maior ou menor escala, outros fatores de risco para DCV. Por exemplo, 28,5% tinham IMC > 30 Kg/m<sup>2</sup>, ou seja, eram obesas; 4,4% eram diabéticas; 35,7% eram hipertensas; 1,6% já tinham tido infarto agudo do miocárdio (IAM) e 1,1% tinham sofrido revascularização ou angioplastia coronariana. Diante destes dados, fica uma questão importante: o que se buscou estudar, prevenção primária ou secundária?

O WHI mostrou aumento no risco relativo de 26% para o câncer de mama entre usuárias de terapêutica hormonal, comparadas com o grupo placebo. A diferença foi de 30 casos/ 10000 mulheres/ano no grupo placebo para 38 casos/10000 mulheres/ ano no grupo teste. Um detalhe que chama a atenção: na publicação não há referência à casos de carcinoma *in situ* de mama. Sabe-se que o carcinoma de mama para se tornar visível à mamografia e/ou clinicamente palpável demora de 5 a 8 anos. Isto indica que algumas das pacientes já eram, provavelmente, portadoras do carcinoma antes de participar do estudo. Uma observação importante: as curvas de incidência de carcinoma de mama nos cinco primeiros anos de seguimento das pacientes do grupo teste e do grupo controle são, absolutamente superponíveis. A partir do 5º ano de seguimento o grupo teste supera o grupo placebo.

Algumas publicações, baseadas em estudos observacionais, já apontavam o aumento da incidência de câncer de mama em usuárias de terapêutica hormonal. O número de casos extras da doença, associado à terapêutica hormonal tem uma relação com o tempo de uso. Contam-se 2 casos extra/1000 com cinco anos de terapêutica hormonal, 6/1000 e 12/1000, respectivamente, para 10 anos e 15 anos de TH.

O Nurse's Health Study mostrou um risco relativo aumentado para câncer de mama de 3,3% para o uso de estrogênios isolados, e de 9,0 %, para a combinação de estrogênio e progestagênio. Os dados do WHI não foram discrepantes ou conflitantes com esses estudos anteriores. São compatíveis com estudos epidemiológicos pré-existentes e com a recente publicação do *Million Women Study*, um estudo do tipo coorte, envolvendo 1.084.110 mulheres inglesas de 50 a 64 anos.

Vale lembrar que o estudo WHI apresentou resultados positivos no grupo teste quanto à fraturas (redução de 24% do risco relativo) bem como quanto ao câncer colorretal (redução de 37% no risco relativo), quando comparado ao placebo. Tais resultados estão de acordo com as conclusões de estudos observacionais até então publicados e reforçam o importância da terapêutica hormonal na prevenção de doenças, particularmente da osteoporose.

Quanto aos efeitos da terapia estro-progestativa sobre a qualidade de vida, os dados do WHI evidenciaram que mulheres com idade entre 50 e 54 anos, portadoras de sintomas vasomotores moderados ou severos, obtém discreto benefício em relação aos distúrbios do sono. Não foram observadas alterações nas outras variáveis analisadas. Os efeitos clínicos da TH combinada não foram significativos na qualidade de vida das usuárias, consideradas as demais pacientes estudadas, que representam a grande maioria da casuística do estudo.

O estudo WHI mostrou ainda que a terapia combinada de estrogênio-progestagênio não melhorou a função cognitiva das mulheres com idade superior aos 65 anos (média de 71 anos) e aumentou a probabilidade do risco de demência neste grupo de mulheres mais idosas. Este segmento do estudo, denominado WHIMS (*WHI Memory Study*), analisou 4.532 mulheres com idade entre 65 e 79 anos com o objetivo primário de verificar a incidência de provável demência e, secundário, de investigar a queda na capacidade cognitiva. O risco relativo para demência foi de 2,05 no grupo tratado com hormônios, comparado com o grupo placebo.

Tais resultados contradizem, de certa forma, os estudos observacionais anteriores que apontavam a terapêutica hormonal como benéfica para as funções cognitivas e a redução do risco de Alzheimer. Dados mais recentes mostram, em verdade, que os efeitos positivos da terapêutica hormonal sobre as funções cognitivas e a redução da incidência de doença de Alzheimer estão diretamente relacionados ao período em ela é feita. Ou seja, há uma “janela de oportunidade” para a utilização da TH, situada principalmente no período de transição da menopausa.

As pacientes do estudo WHI com útero intacto foram seguidas em média 5,2 anos. Um número excessivamente elevado de mulheres, porém, de 42% no grupo EEC + AMP e 38% no grupo placebo, abandonou o estudo. Muito mais

do que o esperado. Além disso, cerca de 3.444 mulheres no grupo tratado com hormônios e 548 do grupo placebo tiveram o tratamento revelado para correção de sintomas, principalmente sangramento vaginal persistente. Mais de 240 mulheres do grupo teste foram submetidas à histerectomia.

Em março de 2004, o NIH (National Institute of Health), patrocinador do WHI, descontinuou o estudo envolvendo cerca de 11000 mulheres histerectomizadas que haviam sido aleatorizadas para EEC (0,625mg/dia) ou placebo, e que deveria terminar em 2005. O motivo alegado para a suspensão: a análise dos dados mostrou que o uso de estrogênios, isoladamente, não pareceu alterar o risco de doenças cardíacas, mas aumentou o risco de AVC. Em contrapartida, diminuiu o risco de fraturas do quadril e manteve inalterado o risco de câncer de mama. Este último dado é aparentemente tranquilizador. Os resultados podem ser apreciados no quadro abaixo.

#### Resultados do estudo WHI (mulheres histerectomizadas)

| Eventos Clínicos<br>n (%)                | EEC<br>n (%) | Placebo<br>Relativo | Risco | IC - 95%  |
|--|--------------|---------------------|-------|-----------|
| <b>DCC</b>                               | 177 (0.49)   | 199 (0.54)          | 0.91  | 0.75-1.12 |
| Fatal                                    | 54 (0.15)    | 59 (0.16)           | 0.94  | 0.65-1.36 |
| Não Fatal                                | 132 (0.37)   | 153 (0.41)          | 0.89  | 0.70-1.12 |
| <b>AVC</b>                               | 158 (0.44)   | 118 (0.32)          | 1.39  | 1.10-1.77 |
| Fatal                                    | 15 (0.04)    | 14 (0.04)           | 1.13  | 0.54-2.34 |
| Não Fatal                                | 114 (0.32)   | 85 (0.23)           | 1.39  | 1.05-1.84 |
| <b>Tromboembolismo Venoso</b>            | 101 (0.28)   | 78 (0.21)           | 1.33  | 0.99-1.79 |
| TVP                                      | 77 (0.21)    | 54 (0.15)           | 1.47  | 1.04-2.08 |
| Embolia Pulmonar                         | 48 (0.13)    | 37 (0.10)           | 1.34  | 0.87-2.06 |
| <b>Câncer (incluindo todos os tipos)</b> | 372 (1.03)   | 408 (1.10)          | 0.93  | 0.81-1.07 |
| Câncer de mama invasivo                  | 94 (0.26)    | 124 (0.33)          | 0.77  | 0.59-1.01 |
| Câncer Colorretal                        | 61 (0.17)    | 58 (0.16)           | 1.08  | 0.75-1.55 |
| <b>Fraturas</b>                          |              |                     |       |           |
| Quadril                                  | 38 (0.11)    | 64 (0.17)           | 0.61  | 0.41-0.91 |
| Vertebrais                               | 39 (0.11)    | 64 (0.17)           | 0.62  | 0.42-0.93 |

ECE – Estrogênios conjugados eqüinos; DCC – doença cardíaca coronariana; AVC – acidente vascular cerebral; TVP – trombose venosa profunda. Writing Group for Women’s Health Initiative Investigators. JAMA. 2004; 291:1701-1712.

Analisando os achados do WHI pode-se concluir: o estudo refere-se a um único regime terapêutico, entre tantos disponíveis, com doses padronizadas, contrapondo-se à já consagrada preconização da individualização da terapêutica hormonal, que respeita as peculiaridades de cada paciente. A idade média das pacientes está, certamente, acima da observada em pacientes que são habi-

tualmente submetidas à terapêutica hormonal. Já vem de algum tempo a tendência de iniciar a terapêutica hormonal mais precocemente, no período da peri-menopausa ou logo após a instalação da menopausa. É digno de observação, também, o registro de um número grande de efeitos colaterais (especialmente sangramento vaginal) e de abandono do tratamento, no período de referência. A aderência ao tratamento tem a ver com a motivação das pacientes para alcançar os resultados. Certamente, mulheres com algum tempo de pós-menopausa, “adaptadas” ao novo “status” hormonal, encaram com menos naturalidade ou necessidade o uso de medicamentos hormonais, ainda mais se são assintomáticas.

Seria temerário, portanto, extrapolar os resultados deste estudo para outras vias de administração, outros hormônios e, sobretudo, outras apresentações como as baixas doses.

Deve ficar bastante claro que não se trata de defeito metodológico do estudo. Os grupos hormônio e placebo do WHI são perfeitamente comparáveis, o que demonstra que a randomização obedeceu a critérios extremamente rigorosos. Mas este fato não os torna imunes a críticas. Seus resultados tiveram repercussões extremamente negativas sobre a terapêutica hormonal no climatério.

Se o estudo WHI tivesse envolvido apenas mulheres de 50 a 55 anos, os resultados seriam os mesmos? Rogerio Lobo tenta responder a este questionamento, em artigo recente, utilizando dados de dois outros ensaios clínicos, o HOPE e o *Menopausal Study Group*, que envolveram mais de 4000 pacientes. Destas, 2.173 eram usuárias de EEC 0,625 com ou sem AMP, saudáveis, com peso 35% acima do ideal, no máximo, PA menor que 160x90, mmHg, colesterol e triglicérides menores que 300 mg%, glicemia menor que 125 mg%, tempo médio de menopausa de 4,9 anos e idade média de 53,6 anos. A amostra populacional de Lobo era maior do que a população similar do WHI 1,5 vezes. Lobo fez a análise comparativa entre os grupos, orientando-se pelos mesmos parâmetros do WHI. As pacientes foram avaliadas por um ano. O que observou: o número de eventos cardiovasculares/1000 pacientes/ano, incluindo AVC, embolia pulmonar, TVP e infarto, no grupo submetido à terapêutica hormonal foi de 1,96 contra 3,01 no grupo placebo.

Provavelmente esta publicação estimulará outras de mesmo gênero, que contenham estudos comparativos abrangendo, por exemplo, mulheres abaixo dos 55-60 anos. Os resultados poderão ser diversos dos apresentados pelos grandes ensaios clínicos citados, que selecionaram mulheres em idade mais avançada.

Poderíamos dizer que muitos dos achados do WHI, como o aumento da incidência de câncer de mama entre as usuárias da combinação estroprogestativa,

bem como de eventos tromboembólicos com THEP ou com THE, eram esperados, levando em conta os estudos prévios. E que, portanto, não deveríamos alterar a prática clínica substancialmente. Achados negativos em relação as DCV e positivos, como a prevenção do câncer colorretal, podem ter outras implicações. Os resultados sobre as DCV, por exemplo, ao conflitarem frontalmente com estudos observacionais e de fisiologia experimental pré-existent, suscitaram muitas discordâncias de interpretação. Se as conclusões destes estudos podem ser aplicadas a populações diferentes, com características demográficas distintas, em outros regimes terapêuticos, é mais incógnita do que certeza. Com base nas informações disponíveis, no entanto, é possível imaginar que as discussões irão pender, fortemente, para a avaliação dos progestagênios, uma vez que os estudos descontinuados em 2002 e 2004 apontaram o efeito negativo da terapêutica hormonal, quando associada aos estrogênios, sobre as mamas e o aparelho cardiovascular.

## Conclusões

No estado atual dos conhecimentos não há evidências que justifiquem o uso de terapêutica hormonal para prevenção primária ou secundária de doenças cardiovasculares. Mas não há ainda estudos conclusivos a respeito de prevenção primária de DCV em pacientes na peri ou pós-menopausa recente. Os grandes estudos controlados, até então publicados, utilizaram um único regime terapêutico, em doses convencionais fixas, em pacientes assintomáticas, com média etária superior a 60 anos (população inadequada).

Recomenda-se a terapêutica hormonal na pós-menopausa para combater os sintomas vasomotores e a atrofia gênito-urinária. Pode também ser utilizada na prevenção da osteoporose. A terapêutica hormonal deve ser utilizada o tempo que se julgue necessário na menor dose eficaz. Os esquemas terapêuticos, os hormônios a serem utilizados e as vias de administração devem ser adaptados às necessidades específicas de cada paciente. A terapia estrogênica isolada, ao contrário da terapia estroprogestativa, não parece aumentar o risco relativo de câncer de mama e de doença coronariana.

---

## BENEFÍCIOS DEFINIDOS DA TH

Para a análise dos benefícios da TH, serão consideradas preferencialmente as evidências obtidas em ensaios clínicos randomizados. Dados referentes a modificações positivas em parâmetros laboratoriais, em culturas celulares, ou em estudos animais não serão considerados aqui.

### Sintomas Vasomotores

Os relatos de incidência dos sintomas vasomotores (ou fogachos), o sinal mais marcante da peri-menopausa, são muito variáveis nos diversos países. Atinge desde 10% das mulheres em Hong Kong, a 62% na Austrália, 68% no Canadá e até 83% na Inglaterra. O tratamento dos sintomas de fogachos, de intensidade moderada a severa, e da alteração de sono por fogachos constituem a principal indicação de TH. Todos os tipos de TH com ação estrogênica são eficazes na melhora no padrão de sono. Ela foi significativa mesmo em mulheres assintomáticas ou com fraca sintomatologia vasomotora, durante ensaio clínico, comparada a TH com placebo. Ensaios clínicos randomizados empregando TH de baixas-doses também revelaram eficácia no tratamento dos sintomas vasomotores.

Em meta-análise realizada pelo Grupo Cochrane, envolvendo 21 estudos randomizados e duplo-cegos da TH comparada a placebo e 2511 pacientes, foi verificada uma redução significativa do número de fogachos nas pacientes tratadas com estrogênio, independente da adição de progestagênio, de 77% em relação ao placebo. Nas mulheres em regime de placebo a redução inicial foi de 30% em relação à sintomatologia. O efeito placebo, em geral, diminui com o tempo. Comparados os vários tratamentos hormonais sistêmicos, suas

diferentes vias de administração e regimes, não se encontrou evidência de superioridade de um ou outro tipo. Observa-se uma relação dose-dependente entre eficácia no combate aos fogachos e a TH sistêmica. Mas as respostas individuais variam amplamente, e há mulheres que respondem a doses muito baixas, enquanto outras necessitam doses mais altas.

## Sintomas Psíquicos

Mulheres de diferentes grupos etários e étnicos, níveis sócio-econômicos e educacionais vivenciam a ocorrência dos sintomas psíquicos do climatério de forma muito variada. Vários sintomas neuropsíquicos podem ocorrer: tristeza, desânimo, cansaço, falta de energia, humor depressivo, ansiedade, irritabilidade, insônia, déficits de atenção, concentração e memória, pensamentos de conteúdo negativo ou morte, diminuição da libido, desesperança e labilidade emocional. Sabemos que os estrogênios estão presentes em várias áreas do cérebro e estimulam os processos neuronais e conexões sinápticas com efeitos positivos sobre tamanho, número, conectividade, volume e plasticidade dos neurônios e neurotransmissores. Embora vários estudos apontem para uma associação mais direta ou causal entre o declínio estrogênico e o surgimento da sintomatologia, até o presente momento seus resultados são controversos.

Estudos recentes indicaram uma associação significativa entre sintomas vasomotores e maior risco para quadros depressivos na peri-menopausa. Mulheres com antecedentes depressivos desenvolveram mais alterações hormonais ao longo do seguimento, segundo estes estudos, que identificar ser a depressão um fator de risco associado ao desenvolvimento precoce de sintomas vasomotores e irregularidades menstruais, características da peri-menopausa.

Uma meta-análise de 1997, de 27 estudos que utilizaram as escalas de Hamilton e Beck para depressão e avaliaram pacientes na peri e pós-menopausa chegou a conclusão de que o estrogênio reduziu significativamente o humor depressivo. O impacto de seu efeito foi considerado entre moderado e grande. A progesterona ou progestagênio, combinados com estrogênio, apresentou-se associada com reduções menores do humor deprimido.

## Atrofia urogenital

A menopausa é acompanhada de vários sintomas urogenitais: ressecamento vaginal, dispareunia, prurido vulvar, leucorréia, dificuldades de esvaziamento vesical, urgência e aumento de frequência miccional, noctúria, disúria e incontinência urinária. Vários elementos estrogênio-dependentes são responsáveis

pela continência urinária e há receptores de estrogênios e de progesterona no trato urinário inferior e assoalho pélvico da mulher.

Todos os tipos de TH (local ou sistêmica) são eficazes para o tratamento de sintomas de atrofia vulvar e vaginal, como o ressecamento vaginal, a dispareunia e a vaginite atrófica. Quando a terapêutica hormonal tem somente esta indicação, a administração local é preferível. Para avaliar o efeito da TH sobre os sintomas de atrofia vaginal o Grupo Cochrane reuniu em uma meta-análise ensaios clínicos comparando vários estrogênios administrados por via vaginal. Sua conclusão foi de que os cremes, pessários, óvulos ou anel vaginal pareceram igualmente eficazes no tratamento dos sintomas de atrofia. Os ensaios que empregaram o creme de estrogênios conjugados mostraram ocorrência de absorção sistêmica com estimulação endometrial em algumas mulheres.

Apesar das evidências sugerindo o uso de estrogênios como ação profilática contra infecções urinárias de repetição ainda não se sabe qual o melhor tipo a ser empregado e a via de administração. Uma revisão sistemática que avaliou o efeito preventivo da reposição estrogênica sobre as infecções urinárias de repetição concluiu que o estrogênio por via oral reduziu a frequência das infecções urinárias. Outros estudos, porém, apresentam resultados controversos.

Outra meta-análise realizada pelo Grupo Cochrane com ensaios clínicos controlados, que empregaram a TH sistêmica ou local, chegou à conclusão de que o tratamento pode melhorar ou curar a incontinência, particularmente a de urgência. Cerca de 50% das pacientes dos ensaios-clínicos submetidas à TH foram curadas ou melhoraram, comparativamente a 25% entre as dos grupos placebos. Em conclusão, os estrogênios podem melhorar a incontinência urinária, mas existem poucos estudos controlados a respeito, o que dificulta a avaliação de qual a melhor via de administração.

## Osteoporose

Há evidências na literatura, definitivas, sobre a eficácia da TH na redução de fraturas por osteoporose (estrogênio isolado ou associado a progestagênio). A eficácia da TH na prevenção de fraturas vertebrais e não vertebrais foi demonstrada no estudo WHI (estudo multicêntrico randomizado duplo-cego, com 5,2 anos de seguimento): o risco relativo para fraturas de quadril foi de 0.67 (IC 95% - 0.47-0.96); o risco para fraturas vertebrais foi de 0.65 (IC 95% - 0,46-0,92). Quanto à tibolona, apesar de seu efeito benéfico na densidade mineral óssea, ainda não há evidências de proteção contra fraturas por osteoporose. A TH, portanto, é uma opção de prevenção e tratamento da osteoporose. A duração ideal do tratamento não é conhecida e a interrupção da estroge-

nioterapia, mesmo após 10 anos de tratamento, leva ao retorno acelerado da perda óssea (semelhante ao que ocorre com as mulheres na peri-menopausa).

## Redução de risco de câncer de cólon-retal

O uso de TH apareceu associado à redução significativa do risco de câncer de cólon-retal no estudo WHI. O risco relativo deste tipo de câncer entre as mulheres no grupo de TH foi de 0.63 (IC 95% - 0.43-0.92), ou 6 casos a menos a cada 10.000 mulheres acompanhadas. A proteção do estrogênio exógeno parece ocorrer associada com a redução da produção secundária de ácidos biliares. Tais ácidos biliares podem iniciar ou promover modificações neoplásicas no epitélio colônico. Estudos observacionais anteriores já haviam sugerido essa proteção.

## Pele

As mudanças na pele após a menopausa são graduais e relacionadas ao envelhecimento. Mas diferenças na espessura da pele podem ser observadas com o uso da TH. O estrogênio desempenha uma série de funções na pele, órgão que conta presença importante de receptores estrogênicos. A ação do estrogênio produziria uma derme com melhor trofismo e com maior retenção hídrica.

## Qualidade de vida

Não há consenso sobre o efeito da TH na melhoria da qualidade de vida das mulheres climatéricas. A ausência de concordância entre a comunidade científica sobre a melhor maneira de se obter uma apropriada avaliação do que é qualidade de vida, inclusive que tipo de questionamentos deveriam constar como instrumentos de uma entrevista, é o principal fator responsável por esta indefinição. Ao que tudo indica, a melhoria na qualidade de vida proporcionada pelo uso da TH está relacionada ao alívio dos sintomas climatéricos.

## CONCLUSÃO

Os benefícios da TH melhor estudados e descritos envolvem o alívio da sintomatologia vasomotora e de alteração de sono, a depressão, o tratamento da osteoporose e da atrofia urogenital.

---

# A INFLUÊNCIA DA TH SOBRE AS DOENÇAS CARDIOVASCULARES. O ESTADO ATUAL DOS CONHECIMENTOS

O risco de doenças cardiovasculares (DCV) cresce ao longo da vida, tanto para homens como para mulheres – para estas últimas, especialmente, passa a ser a principal causa de mortalidade no período da pós-menopausa – o que fez da prevenção um dos principais objetivos das políticas de saúde pública, nos últimos tempos. O hipoestrogenismo próprio dessa etapa da vida feminina pode estar implicado entre os fatores etiopatogênicos da doença. As DCV, em geral, são manifestações atero-trombóticas – dependem da formação de placas ateroscleróticas – que, ao longo do tempo, podem desestabilizar-se, romper-se e favorecer o início do processo de trombose.

Até meados da década passada os estudos observacionais mostraram que a terapêutica hormonal (TH) poderia oferecer proteção cardiovascular às mulheres na pós-menopausa. Após 1998, com a publicação de alguns estudos questionando o papel da terapêutica hormonal na prevenção secundária das DCV, e depois do Women's Health Initiative (WHI), em 2002, contrapondo-se aos efeitos de cardioproteção primária da TH, estabeleceu-se grande conflito sobre o conhecimento vigente até então de prevenção das DCV pela TH. Frente à essa controvérsia abordaremos em separado os aspectos primários e secundários da proteção cardiovascular e as influências da TH no período do climatério.

## Prevenção primária das DCV – Influência da TH

Os estudos observacionais e controlados são contraditórios em relação à TH e os aspectos cardiovasculares. Há vários estudos observacionais demonstrando um efeito positivo da TH na prevenção primária de DCV. O Nurses Health Study, por exemplo, notabilizou-se como um dos principais ao mostrar

redução do risco relativo de eventos coronarianos em usuárias de TH, um efeito cardioprotetor desta terapêutica. Estudos animais e observacionais em humanos mostraram a TE associada a vários benefícios de proteção cardiovascular sistêmicos relacionados aos lipídeos, tais como a redução do colesterol total, da LDL-C, da Lp(a), aumento da HDL-C, dos triglicerídeos e a elevação ou manutenção inalterada da VLDL-C. A TE pode melhorar o metabolismo de carboidratos e diminuir a homocisteína. Os efeitos imediatos e de curta duração do estrogênio são a vasodilatação, a elevação do óxido nítrico, da prostaciclina e a redução da oxidação da LDL-C, do tromboxano A<sub>2</sub> e da endotelina. As ações estrogênicas de longa duração incluem a diminuição da aterosclerose, da proliferação celular do endotélio e da musculatura lisa, e a redução da deposição de gordura visceral. Os progestagênios, porém, a depender do tipo, dose, tempo, via de administração e regime terapêutico empregado podem minimizar, anular ou produzir efeitos opostos aos benefícios de cardioproteção promovidos pelos estrogênios, razão pela qual deve-se optar por progestagênios que ofereçam menor risco cardiovascular.

Ao contrário do que se via até então, na grande maioria dos estudos observacionais existentes, o estudo controlado WHI mostrou resultados desfavoráveis da TH estro-progestativa baseada em 0,625 mg de CEE e 2,5 mg de AMP, na forma combinada contínua, sobre o risco cardiovascular. Este estudo incluiu pacientes com média de idade elevada, hipertensas, obesas ou tabagistas/ex-tabagistas, fatores altamente expressivos para o aumento de risco de DCV. Os resultados do outro braço do estudo WHI, que reuniu apenas mulheres histerectomizadas, submetidas ao uso de estrogênios equínos conjugados na dose de 0,625 mg/dia, via oral ou placebo, não mostraram aumento na incidência de DCV, apenas elevação na frequência de acidente vascular cerebral. Ao contrário, neste braço do estudo, observa-se uma redução, ainda que não estatisticamente significativa, dos eventos cardíacos coronarianos. O papel da TH na prevenção primária das DCV continua, assim, uma questão em aberto, embora não mais se possa empregá-la nos dias atuais com essa indicação.

Um aspecto importante da TH versus risco cardiovascular é a chamada “janela de oportunidade”, que pressupõe a existência de um período oportuno para se iniciar a TH com finalidade preventiva sobre as consequências deletérias da deficiência estrogênica; ultrapassada esta fase, ou perdida esta oportunidade, a TH não mais seria eficaz.

Não existem ensaios clínicos em mulheres comparando os efeitos da TH em diferentes etapas do período pós-menopáusicas. Mas existe um experimento em primatas não humanos que oferece bons indícios dos efeitos benéficos da terapêutica estrogênica na gênese das placas ateroscleróticas. Analisando

momentos diferentes do hipoestrogenismo induzido por castração ele mostra que, quanto maior o tempo decorrido de hipoestrogenismo, maior o risco cardiovascular e menor o efeito da THE.

Tais observações oferecem indicações relevantes quanto à conveniência do início precoce da THE. Ao que tudo indica, os estrogênios administrados tardiamente, no período pós-menopáusicos, não exercem efeitos benéficos sobre a evolução das placas. Ao contrário, tais efeitos sobre as lesões ateroscleróticas seriam significativos no início do processo instalado de hipoestrogenismo.

Considerando as razões expostas, não se pode afirmar que a TH só represente riscos cardiovasculares e não ofereça qualquer benefício de proteção. Apesar da necessidade de confirmação por estudos controlados, parece que essa terapia bem individualizada e corretamente empregada poderia ser de grande valor na prevenção primária das DCV. Mas no presente momento, diante da ausência de comprovação sobre a proteção primária de DCV pela TH, não se pode indicá-la em suas diferentes modalidades para este fim. Os resultados do WHI, do mesmo modo, não podem ser extrapolados para outros tipos de hormônios (estrogênios e progestagênios), outros regimes terapêuticos, outras vias e outras doses.

Não existem estudos sobre os efeitos da TH em DCV nas mulheres com Falência Ovariana Precoce.

### Prevenção secundária das DCV - Influências da TH.

Os estudos observacionais que sugeriam um efeito de prevenção primária da TH sobre as também indicavam a possibilidade de prevenção secundária das mesmas doenças por esta modalidade terapêutica. As publicações dos estudos HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) I e II, porém, levantaram dúvidas acerca desta proteção ao apresentarem resultados divergentes do que se acreditava até então, com base nos estudos observacionais.

Da mesma forma que o WHI, os estudos HERS I e II revelaram resultados restritos à modalidades específicas de TH e doses convencionais. A questão da prevenção secundária de DCV nos parece mais complexa e os conhecimentos vigentes não nos permitem tirar conclusões definitivas e generalizadas que se apliquem indistintamente a todas as mulheres. Mas deve-se salientar que nesta fase de prevenção secundária as placas ateroscleróticas já estão estabelecidas, ou sujeitas a danos que podem desencadear um evento coronariano agudo. Por falta de evidências sobre os benefícios da TH na prevenção secundária de DCV, baseadas em estudos controlados e casuísticas adequadas, contra indica-se a TH com esta finalidade. Para estas mulheres deve-se procurar terapêuticas

apoiadas por evidências sustentáveis de proteção cardiovascular.

A TH não deve substituir outras medidas de prevenção primária das doenças cardiovasculares, como as medidas já consagradas, que se constituem em modalidade prioritária quando a questão é a eficácia da prevenção primária ou secundária de DCV. A minimização dos fatores de risco é fundamental. O acompanhamento especializado é crucial. O estímulo a mudanças nos hábitos de vida das pacientes, com orientação nutricional apropriada e prática regular de exercícios são outras medidas importantes. Existem terapêuticas específicas com eficácia comprovada, que também devem ser consideradas, tais como o uso de aspirina, dos beta-bloqueadores, das estatinas e dos inibidores da enzima conversora de angiotensina.

---

# A INFLUÊNCIA DA TH SOBRE O CÂNCER DE MAMA. O ESTADO ATUAL DOS CONHECIMENTOS

A incidência do carcinoma de mama é crescente entre as mulheres ocidentais, em especial entre as climatéricas e idosas. Os índices cumulativos nessa população variam de 3%, aos 55 anos, podendo chegar a 9%, aos 80 anos de idade. A necessidade de se instituir a prevenção secundária para rastrear o câncer sub-clínico, por meio da mamografia e a possibilidade de indução da neoplasia pelo uso de esteróides sexuais exógenos no tratamento dos sintomas climatéricos são a preocupação atual.

Estudos recentes, de cunho epidemiológico, comprovam que a obesidade na pós-menopausa é um importante fator de risco para câncer de mama, porque aumenta a concentração de estrogênio sérico biodisponível a partir da conversão hepática, muscular e do tecido adiposo – que convertem androgênios secretados nas adrenais e ovários em estrona. Fatores individuais múltiplos também podem atuar cumulativamente com o aumento da faixa etária. A complexidade das etapas que levam à carcinogênese dificulta a identificação das principais vias da transformação genômica, bem como dos efeitos da interação com esteróides exógenos utilizados na terapêutica hormonal do climatério.

## EVIDÊNCIAS RECENTES

### Terapêutica Hormonal estro-progestativa (THEP)

O estudo randomizado do WOMEN 'S HEALTH INITIATIVE (WHI) com 16.608 mulheres na pós-menopausa representa uma das maiores contribuições de evidência científica recente. Ele comparou mulheres tratadas com estrogênio e progesterona, combinados de forma contínua (não seqüencial) com um gru-

po placebo. Foi desenvolvido em 40 centros de pesquisa a partir de 1997 com mulheres de idades entre 50 e 79 anos. Os investigadores encerraram o estudo em 2002 porque o risco de câncer de mama ultrapassou o limite de segurança estabelecido. Houve aumento de 26% do risco relativo de câncer de mama, isto é, de 1 para 1.26, ou de mais 8 casos para 10.000 pacientes por ano, durante o período médio de 5.2 anos de seguimento. Nos primeiros 2 anos a incidência de carcinoma foi menor no grupo tratado. Igualou-se ao grupo controle no terceiro ano e, à partir do quarto ano, a diferença passou a ser significativamente maior no grupo tratado. Os pesquisadores relataram o aparecimento de 245 carcinomas invasivos no grupo tratado contra 185 no grupo controle. Houve 47 casos de tumor intraductal (*in situ*) nas mulheres que utilizaram THEP contra 37 casos no grupo controle (não significativo).

Logo no início do tratamento, o esquema combinado aumentou a densidade das mamas, no exame mamográfico, em até 26%, diminuindo a sensibilidade e especificidade do exame. Também levou a outras alterações mamográficas, acarretando ansiedade e necessidade de elucidação por métodos invasivos com conseqüente aumento nos custos médicos e abandono da THEP pela paciente. Este foi um dos principais aspectos enfatizados no estudo além do aumento no risco de câncer: a dificuldade maior para detecção precoce da doença. O diâmetro médio dos tumores diagnosticados e a porcentagem de metástases axilares foram de, respectivamente, 1.5cm e 15.8% no grupo controle e de 1.7cm e 25.9% no grupo sob a THEP. Estudos posteriores deverão elucidar se o atraso no diagnóstico interferiu negativamente no prognóstico das pacientes.

Existem dois aspectos importantes, merecedores de críticas, no estudo da WHI relacionados à população de mulheres estudadas. O primeiro diz respeito à idade. O número de mulheres mais idosas, com média de 63.2 anos, foi predominante o que implica em maior risco de câncer de mama pré-existente e não detectado pela mamografia. Além disso, mais de 25% das mulheres do WHI informaram uso prévio de THEP, citado por alguns autores como possível fator de aumento de risco.

Evidências recentes revelavam que seria igual o efeito do esquema combinado ou seqüencial no aumento da incidência do carcinoma lobular de mama. Apesar de ser uma variedade de tumor rica em receptores estrogênicos, seu diagnóstico é em geral tardio, devido à multicentricidade da lesão e o alto índice de falso-negativo mamográfico. Outros estudos mostravam que a reposição hormonal aumentava a incidência de carcinomas mais diferenciados, detectáveis precocemente e que, aparentemente, não acarretavam aumento na mortalidade. O fato novo que veio à tona com o estudo WHI contradiz os achados anteriores que mostravam neoplasias de igual ou melhor prognóstico.

## Terapêutica Hormonal (THE)

Em recente divulgação, o Instituto Nacional de Saúde (NIH - NATIONAL INSTITUTES OF HEALTHY) dos Estados Unidos, encerrou um importante braço da pesquisa do WHI com 11.000 mulheres tratadas aleatoriamente com estrogênio isolado ou placebo. Após 7 anos completos de seguimento, o período do estudo, não houve alteração na incidência de câncer de mama. Segundo os coordenadores do projeto as mulheres continuarão a ser monitoradas até 2007 para avaliar a incidência da neoplasia mamária, apesar da suspensão da terapia de estrogênio.

## The Million Women Study

O estudo *THE MILLION WOMEN STUDY AND BREAST CANCER* foi realizado na Inglaterra, com 1.084.110 mulheres que responderam a um questionário antes de serem submetidas à mamografia rotineira. O exame tinha periodicidade de 3 anos (sem TH) e 1.5 ano (com TH).

Apesar da grande amostragem do estudo, existem inúmeros questionamentos em debate sobre ele por ter sido realizado com informações de questionários das pacientes. A alta percentagem de mulheres que aderiram à TH (>90%) poderia incluir aquelas que interromperam a terapia ou utilizaram diferentes esquemas terapêuticos antes da pesquisa. Não foi identificado aumento no risco de câncer entre mulheres com histórico de TH prévia de 5 ou 10 anos, interrompida no período do estudo. Constatou-se aumento no risco relativo de câncer de mama nas mulheres que utilizaram TH com estrogênios (RR = 1.3), estrogênio associado com progestagênios (RR = 2.0) e tibolona (RR = 1.45). O aumento no risco relativo foi observado nas mulheres que utilizaram estrogênios conjugados, estradiol por via oral, transdérmica ou implantes. Resultados semelhantes foram observados em mulheres que utilizaram baixas ou altas doses de estrogênio, ou diferentes tipos de progestagênios. Houve discreto aumento de câncer nas usuárias de progestagênios, isoladamente, muito embora o número de casos tivesse sido de apenas 9 em 618.

Os resultados observados com o uso de Tibolona causaram surpresa. Estudos prévios experimentais em ratos mostraram efeito protetor contra carcinoma de mama. Entretanto, a tibolona não é um antiestrogênio e não inibe as enzimas aromatases. A droga parece induzir *in vitro* tanto a diferenciação do epitélio quanto a morte celular programada (apoptose). Ao contrário da THE, não altera a densidade mamográfica nem desencadeia mastalgia.

Dados referentes a 4.537 mulheres participantes de estudos fase III e IV,

compilados pelo Laboratório Organon, não demonstraram aumento na incidência. A interpretação inicialmente contraditória destes estudos pode ser atribuída à preferência dos médicos de prescreverem tibolona para pacientes de alto risco ou com mamas densas. Não podemos desconsiderar, porém, o alerta do aumento do risco até que novos resultados de estudos em andamento sejam revelados, atestando a segurança deste medicamento.

Alguns críticos do *THE MILLION WOMEN STUDY AND BREAST CANCER* alegam que os autores atribuíram o aumento na incidência de câncer de mama na Inglaterra apenas à TH. Nos Estados Unidos há dados que mostram aumento de incidência de câncer de mama de 4% ao ano associados a outros fatores como a mudança no estilo de vida, hábitos reprodutivos e rastreamento mais precoce da doença, a partir dos 40 anos de idade.

Na Inglaterra os autores do estudo estimaram em 20.000 o número de casos de câncer de mama na última década decorrentes da TH. O aumento calculado é bem menor do que o encontrado nos EUA, ou seja, de apenas 0.5% ao ano. Esse dado pode estar subestimado por deficiências estatísticas e pela periodicidade maior da mamografia (a cada 2 e 3 anos, a partir dos 50 anos), que conseqüentemente reduz o número de casos novos diagnosticados, trazendo dúvidas aos críticos deste estudo.

## TH em Pacientes com Câncer de Mama

A terapêutica hormonal com esteróides em mulheres tratadas de câncer de mama encontra muitas resistências devido à rejeição das pacientes, superior a 60%, em participar dos protocolos de estudo. Há evidências experimentais de que os tumores receptores positivos progridem mais rapidamente com estrogênio e /ou progestagênios.

O estrogênio é o principal hormônio esteróide que controla a proliferação do epitélio mamário. Estudo com 125 pacientes com carcinoma invasivo nos estádios I e II demonstrou, após 3 semanas de TH (estrogênio e/ ou progestagênio), um aumento de 34% na proliferação das células neoplásicas, medidas pelo anticorpo Ki67 e pela proteína inibidora de crescimento p27. O mesmo estudo revelou significativa diminuição da ciclina D1 e dos receptores de progesterona. Os resultados foram observados em tumores receptores positivos (> que 5%) e foram independentes da positividade do c-erb-B2.

Existem importantes e polêmicos aspectos a serem discutidos a este respeito. O primeiro relacionado à pacientes com sintomas climatéricos que tiveram tumores iniciais. Nestas pacientes com receptores positivos (E e/ou P) há consenso de que a TH aumentaria a velocidade de crescimento de eventuais micrometástases

piorando o prognóstico. Na ausência de positividade de receptores, o prognóstico é desfavorável pela própria característica biológica tumoral, sendo questionável a TH nessas pacientes, assim como naquelas com tumores avançados.

Outro aspecto a ressaltar são os tumores com menos de 10% de células coradas, que muitos patologistas consideram negativos para receptores de estrogênio e/ou progesterona. Os tumores com mais de 5% de células coradas para RE parecem responder desfavoravelmente à TH. Sob esse ponto de vista, seria discutível o uso de esteróides apenas se a positividade fosse inferior a 5% das células. Há que se considerar, ainda, o risco cumulativo de novo carcinoma contra-lateral, que pode superar os 22%, dependendo de fatores genéticos, mamográficos e histopatológicos da mama oposta. Ou seja, uma e cada cinco pacientes curadas clinicamente terá câncer na outra mama, que por sua vez poderá ser receptor positivo em 45% das vezes. Tais dados se superpõem aos achados histopatológicos de mastectomia profilática contra-lateral, que confirmam a existência 15% de lesões precursoras (hiperplasias lobulares e ductais atípicas e/ou carcinoma intraductal) neste grupo de mulheres.

A diretriz atual recomenda a interrupção da terapêutica hormonal com esteróides assim que se diagnostica o carcinoma de mama, independente da existência de inúmeros estudos retrospectivos que não demonstram piora no prognóstico a curto prazo. Apesar das dificuldades éticas de se iniciar um estudo prospectivo dessa natureza há pelo menos dois projetos em andamento, na Inglaterra e EUA, que poderão demonstrar uma evidência científica segura para pacientes e médicos.

## CONCLUSÕES

Os estudos confirmam que a THEP aumenta o risco de desenvolver câncer de mama. Não há comprovação de que o THE aumente esse risco nos primeiros sete anos de tratamento. Apenas um estudo observacional com tibolona revelou aumento na incidência de câncer de mama. Não há indicação segura para TH com estrogênio, progestagênios ou tibolona nas pacientes tratadas de câncer de mama.

---

# PERSPECTIVAS DA TH. COMO SELECIONAR PACIENTES PARA A TH? ATÉ QUANDO MANTER A TH?

## PERSPECTIVAS DA TH

A terapêutica hormonal (TH) tem passado nos últimos anos por dúvidas e incertezas, em consequência da publicação dos resultados de alguns ensaios clínicos sobre prevenção primária e secundária de doença cardiovascular (HERS e WHI). Mesmo assim, existem boas possibilidades de que a TH continue a ser utilizada para o tratamento da insuficiência estrogênica no climatério em virtude de perspectivas que dizem respeito aos seguintes pontos:

- 1) o tipo/dose de hormônio utilizado, a via de administração e o esquema terapêutico;
- 2) o momento da administração da TH em relação ao início da insuficiência estrogênica;
- 3) a associação da TH com outros fármacos.

## TIPO DE HORMÔNIO UTILIZADO

### Estrogênios

Num sentido estrito, hormônios naturais são aqueles constituídos por moléculas idênticas às produzidas pelo organismo da mulher, mesmo que sejam sintéticas (17 $\beta$  estradiol, estrona, estriol). Hormônios não naturais são aqueles constituídos por moléculas que não existem no organismo feminino, sendo artificialmente produzidos (ex: valerato de estradiol, etinil-estradiol, dietilestilbestrol). As preparações hormonais com ação sistêmica mais utilizadas em mulheres climatéricas são os estrogênios naturais (17 $\beta$  estradiol), o seu deriva-

do sintético (valerato de estradiol) e os estrogênios conjugados eqüinos.

Do ponto de vista farmacocinético, o uso mais freqüente do estrogênio natural da mulher seria vantajoso por proporcionar menores riscos. Do ponto de vista clínico, entretanto, não existem estudos que mostrem diferenças importantes entre os estrogênios utilizados em TH, quando administrados em doses equivalentes. Não há perspectivas de novas preparações no momento atual.

### *Progestagênios*

Os progestagênios foram introduzidos em TH visando a proteção endometrial, para neutralizar o aumento da incidência de hiperplasias e adenocarcinoma do endométrio em mulheres que faziam uso da estrogênioterapia isolada. Existem três classes principais de progestagênios: os derivados do pregnano, os derivados do 19 nor-pregnano (19 nor-progesterona) e os derivados da 19 nor-testosterona. O progestagênio mais utilizado em TH nos Estados Unidos, há muitos anos, é o acetato de medroxiprogesterona (AMP), derivado da 17alfa hidroxiprogesterona. Na Europa, o mais utilizado é o acetato de noretisterona (NETA), derivado da 19 nor-testosterona.

As três classes estão associadas aos efeitos adversos psíquicos (humor depressivo, irritabilidade) e físicos (aumento de peso, retenção hídrica, mastodinía, distensão abdominal) experimentados pela usuárias de TH e também são responsabilizadas pela diminuição dos efeitos benéficos dos estrogênios no vaso (endotélio), no metabolismo (glicídico, lipídico). Os progestagênios podem contribuir para neutralizar os efeitos do estrogênio na prevenção da DCV e, quando associados aos estrogênios, parecem aumentar o risco de câncer de mama.

A necessidade de redução dos eventos adversos associados aos progestagênios incentivaram o desenvolvimento de novas moléculas, ao longo do tempo, com ações seletivas distintas em relação aos receptores hormonais, que lhes conferiram potência e ações biológicas diferentes. Entre elas citam-se a didrogesterona, a trimegestona, o acetato de nomegestrol, a progesterona oral micronizada e o norgestimato. Estas seriam as moléculas, portanto, mais adequados para a TH.

Só recentemente estas novas moléculas foram introduzidas nas preparações hormonais usadas em TH, depois que foi reconhecido que os progestagênios com estrutura próxima à da progesterona natural apresentam melhor perfil metabólico do que os derivados nor da testosterona e os derivados acetilados da 17 alfa hidroxiprogesterona (anteriormente mais utilizados).

## *Androgênios*

Os androgênios podem ser empregados associados à TH estrogênica ou estro-progestativa, especialmente em pacientes ooforectomizadas e nas que apresentam indícios de insuficiência androgênica, caracterizada por diminuição do desejo sexual, do bem estar, do humor, da energia e da vitalidade. Com o aparecimento de preparações androgênicas derivadas da testosterona natural em vias de administração que permitem a liberação de quantidades mais constantes, nas menores doses necessárias para uma boa eficácia e mínimos efeitos adversos, são boas as possibilidades de assistirmos, nos próximos anos, a um maior entusiasmo com a reposição androgênica no climatério, agregando mais benefícios à TH.

## *Tibolona*

A tibolona, um esteróide com ações estrogênicas, progestagênicas e androgênicas, constitui uma modalidade de TH a ser considerada em mulheres na pós-menopausa. Tem bom efeito sobre os sintomas climatéricos, a libido e produz amenorréia na maioria das usuárias.

## Dose dos Hormônios

Sabe-se que muitos dos efeitos benéficos e adversos dos hormônios são dose-dependentes. Por essa razão, há uma tendência na redução das doses hormonais nos esquemas de TH, o que poderá trazer novas perspectivas de redução dos riscos relacionados ao seu uso, de uma forma semelhante àquela ocorrida com os contraceptivos hormonais orais.

## Via de Administração

Com a individualização da via de administração a perspectiva atual é diminuir os riscos da TH. A administração de progestagênio intra-uterino parece ser uma boa alternativa nesse sentido, visando a proteção endometrial com baixa absorção sistêmica.

## Esquema Terapêutico

Os esquemas terapêuticos mais utilizados em TH são a monoterapia com estrogênios isolados (THE), para mulheres sem útero, e os esquemas combi-

nados estro-progestativos (THEP), para mulheres com útero. Estes podem ser administrados de forma combinada-sequencial (THEPcs), para mulheres que preferem o sangramento cíclico, ou combinada-contínua (THEPcc), para mulheres que querem não sangrar. Ao darmos preferência a esquemas hormonais sequenciais, que proporcionem uma redução da frequência da administração dos progestagênios, abrem-se as perspectivas no sentido de reduzir os efeitos adversos da TH.

## Momento da administração da TH em relação ao Início da Insuficiência Estrogênica

Estudos em animais têm mostrado que quanto mais cedo se administra a TH, em relação ao início da insuficiência estrogênica, melhor é a evolução das placas ateroscleróticas, o que irá refletir certamente sobre a proteção cardiovascular. Também é reconhecido que a TH oferece maior proteção em relação à perda de massa óssea quanto mais precocemente for instituída em relação ao início da baixa estrogênica.

Sendo assim, e apesar da necessidade de comprovação por parte de estudos prospectivos randomizados, existem perspectivas de a TH, instituída logo no início da insuficiência estrogênica, possa trazer maiores benefícios na prevenção de doenças crônicas como a DCV, a osteoporose e a demência.

## Associação com Outros Fármacos

Já existem estudos avaliando o sinergismo da TH em sua associação com SERMs, estatinas, bisfosfonatos e antidepressivos. Mas serão necessários trabalhos com metodologia adequada, desfechos clínicos de observação, para que se possa comprovar a real utilidade dessas associações.

## COMO SELECIONAR AS PACIENTES PARA A TH?

### Existe indicação para o início da TH?

Para verificar a necessidade de indicação devemos observar se as mulheres apresentam sintomas climatéricos (fogachos, alterações menstruais e problemas derivados da atrofia urogenital), para os quais a TH representa benefícios comprovados por meio de estudos com bom nível de evidência científica. A

TH é também eficaz na prevenção da osteoporose. Existem, no entanto, outros meios de prevenção que devem ser considerados.

### Existem contra-indicações à TH ?

São consideradas contra-indicações à TH:

- Doença tromboembólica aguda e recorrente
- Doença hepática grave
- Câncer de endométrio recente
- Câncer de mama
- Sangramento vaginal não diagnosticado
- Porfíria

### Até Quando Manter?

É um assunto ainda controverso. Não há consenso sobre esta questão. Algumas sociedades médicas internacionais emitiram opiniões no sentido de a TH ser administrada nas menores doses, pelo tempo mínimo necessário para a obtenção do efeito desejado. Sendo assim, até quando manter?

Uma vez iniciada a TH, com objetivos determinados, a sua continuação ou interrupção irá depender da manutenção dos benefícios para os quais ela foi iniciada, do aparecimento de efeitos adversos, do perfil de riscos e benefícios durante o seu seguimento, da melhora da qualidade de vida, da preferência da mulher em continuar a TH após ser suficientemente informada e da experiência e consciência clínica de cada médico.