

Efeitos da terapia hormonal na menopausa: Revisão de literatura

Hormone therapy effects in menopause: Literature review

Clóviany Lorena Lente, Leandra Fiori Lopes Velasque

Departamento de Farmácia, Faculdades Integradas de Ourinhos - FIO/FEMM, Ourinhos, SP. Brasil.

Endereço para correspondência:

Clóviany Lorena Lente
Rua Rui Barbosa nº 1.041 Centro
CEP: 86.455-000 Joaquim Távora- PR
E-mail: cloviany_lente@hotmail.com

Resumo

O ciclo de vida feminino é classificado em climatério, período decorrente da diminuição progressiva de produção dos hormônios sexuais femininos e menopausa sendo caracterizada como a última menstruação da mulher, que ocorre em torno dos 50 anos. Alguns hormônios como estrógeno e progesterona são importantes nesse processo, onde sua deficiência pode gerar consequências desagradáveis, interferindo na qualidade de vida, sendo elas: alterações vasomotoras e neuropsíquicas. Com o objetivo de aliviar os sintomas e diminuir o aparecimento de doenças cardiovasculares e a osteoporose, surgiu a Terapia de Reposição Hormonal (TRH), não desprovida de riscos. Seu efeito benéfico é indiscutível, portanto, segundo estudos observacionais, a administração por longo tempo excedente aos cinco anos de tratamento vem expondo diversas mulheres a maior risco de desenvolvimento de cânceres, doenças cardiovasculares e aumento de tromboembolismo venoso. Mesmo disponível há mais de seis décadas, mulheres e profissionais da saúde estão confusos pelas opiniões controversas em relação ao tratamento. A escolha sobre aderir ou não a TRH por curto prazo deve ser tomada em conjunto médico e paciente após serem informadas da melhor evidência disponível.

Palavras-chave: menopausa, climatério, terapia de reposição hormonal.

Abstract

The female life cycle is classified into climacteric period due to gradual reduction of production of female sex hormones and menopause being classified as woman's last period, occurring between the age of 50. Some hormones such as estrogen and progesterone are important in this process, where its deficiency can lead to uncomfortable consequences, affecting life quality, as follows: vasomotor and neuropsychiatric changes. In order to relieve the symptoms and reduce cardiovascular diseases and osteoporosis, it came to Hormone Replacement Therapy (HRT), not without risks. Its beneficial effect is indisputable, therefore, according to observational studies; five years of treatment is exposing many women to cancer developing, cardiovascular diseases and increase venous thromboembolism. Even though it is available for more than six decades, women and health professionals are confused by the controversial opinions of this treatment. The choice of joining or not the HRT should be taken by doctor and patient together after being informed of the best available evidence.

Keywords: menopause, climacteric, hormone replacement therapy.

INTRODUÇÃO

O climatério é uma mudança fisiológica que consiste na diminuição progressiva da produção dos hormônios sexuais femininos em virtude da ausência de atividade dos folículos ovarianos. Essa ausência gera na mulher incapacidade de reprodução e segue até a interrupção da menstruação. Essa fase pode ser dividida em dois períodos: 1) a pré-menopausa, caracterizada por apresentar sangramento irregular que pode ou não ser acompanhada por sintomas neurovegetativos, neuropsíquicos ou genitais e 2) a pós-menopausa, seguido da falta de menstruação (amenorréia) há mais de um ano, independente de sintomas⁽¹⁾.

Outro termo caracterizado nesse processo é a menopausa designada como a última menstruação da mulher, resultante da perda da função folicular ovariana, delimitando as duas fases do climatério. Estima-se que a idade média para a ocorrência dessas mudanças é em torno dos 50 anos⁽²⁾.

Alguns hormônios são considerados chaves nesse processo, sendo o estrógeno e a progesterona importantes para o organismo feminino, pois atuam em vários tecidos e órgãos. Sua deficiência pode acarretar várias consequências que implicariam mudanças na qualidade de vida, sendo elas: consequências vasomotoras, como ondas de calor, cefaléias, suores noturnos e palpitações. Bem como sintomas psicológicos: depressão, alteração do humor, insônia e perda de libido⁽³⁾.

Com o objetivo de aliviar e prevenir os sintomas e diminuir o aparecimento das doenças cardiovasculares e a osteoporose surgiu a Terapia de Reposição Hormonal (TRH), não sendo desprovida de riscos. Para a realização da TRH, temos dois tipos: a forma tradicional em que se faz o uso de medicamentos sintéticos e a terapia alternativa através de estrógenos naturais^(4,5).

É indiscutível o efeito benéfico da TRH tradicional, quer preventivo ou terapêutico, sobre os sintomas e complicações clínicas. No entanto, a administração por longo tempo, que excede aos cinco anos de tratamento de comprimidos via oral, está sendo analisada com cuidado⁽⁶⁾.

Em busca do alívio imediato dos sintomas no climatério e os benefícios em longo prazo da TRH, diversas mulheres estão sendo expostas a maior risco para desenvolvimento de cânceres. Além disso, estudos observacionais apontam provável risco de doenças cardiovasculares e aumento de tromboembolismo venoso com a utilização da TRH na menopausa⁽⁷⁾.

Embora a reposição estrogênica esteja disponível há mais de seis décadas, as mulheres, e mesmo os profissionais da saúde, estão confusos pelas opiniões divergentes em relação aos riscos e benefícios da terapia hormonal na menopausa (THM), estrogênica ou estroprogestagênica⁽⁸⁾.

A escolha sobre a instituição ou não de TRH por curto prazo deve ser tomada em conjunto com as pacientes, após serem informadas consistentemente da melhor evidência disponível⁽⁶⁾.

O objetivo desse trabalho foi desenvolver uma revisão de literatura, avaliando os riscos e benefícios em relação à Terapia Hormonal realizada em mulheres na etapa da menopausa.

MÉTODOS

Para a realização deste trabalho foi realizado um levantamento bibliográfico com ênfase em trabalhos publicados nos idiomas inglês e português, utilizando-se a base de

dados Periódicos Capes, PubMed, Scielo, Sciencedirect, além de informações obtidas via internet. A busca foi baseada no tema “terapia hormonal”, cujos resultados foram selecionados através das seguintes palavras-chave: menopausa, climatério, estrógenos e terapia de reposição hormonal.

Para a seleção dos artigos foram considerados os títulos e os resumos dos mesmos, visando à obtenção de prováveis trabalhos de interesse. O critério de inclusão utilizado foi a seleção de artigos publicados a partir do ano 2000.

REFERENCIAL TEÓRICO

Climatério e Menopausa

O climatério representa a passagem da fase reprodutiva para a não reprodutiva, com consequências desagradáveis e possíveis alterações clínicas. É um fenômeno natural e não patológico decorrente do esgotamento dos folículos ovarianos que ocorre em todas as mulheres em torno dos 50 anos de idade, subsequente da diminuição progressiva da secreção dos hormônios ditos femininos, como o estrógeno e a progesterona, culminando com a interrupção definitiva dos ciclos menstruais (menopausa) e o surgimento de sintomas característicos ⁽⁹⁾.

A menopausa é designada como a última menstruação da vida da mulher, que ocorre através da perda progressiva da função ovariana. É caracterizada pela cessação definitiva da menstruação e o fim da fertilidade, indicando o começo de uma nova fase, no qual se domina as manifestações regressivas, com diversas mudanças endócrinas, biológicas e psicossociais que, em conjunto, caracterizam a “síndrome climatérica” ⁽¹⁰⁾.

Estima-se assim, que cerca de 50% a 70% das mulheres apresentam sintomas psicossomáticos nos anos que seguem a menopausa, com ênfase para ondas de calor ou fogachos que são considerados “marca registrada” da deficiência estrogênica onde suas implicações contrárias prejudicam o bem físico, mental e social das mulheres ⁽¹¹⁾.

Não está esclarecido o exato mecanismo fisiopatológico das ondas de calor, acredita-se que a queda dos níveis de estradiol interfere no centro regulador da temperatura que se localiza no hipotálamo, o que causa um efeito rápido e repentino, aumentando a temperatura do corpo, seguido de sudorese, palpitações e cefaleia, interferindo diretamente na qualidade de vida da paciente ⁽¹¹⁾.

Outros sintomas também podem ser desencadeados por consequência dessa queda brusca do nível de estrógeno e são de grande importância do ponto de vista clínico como: atrofia dos grandes lábios, ressecamento da mucosa vaginal e diminuição da espessura do epitélio vaginal; doenças cardiovasculares; osteoporose através da perda constante de massa óssea; alterações psicológicas como a perda de libido, mudança de humor, depressão, irritabilidade e insônia ⁽¹²⁾.

Quase todas as mulheres apresentam pelo menos alguns destes sintomas, sendo eles individualizados tanto no tipo quanto na intensidade, podendo ser moderados ou mais intensos, variando de acordo com a velocidade de redução hormonal de cada mulher ⁽¹³⁾.

O conjunto desses sintomas induziu pesquisadores a descobrir alguns meios de tratamentos com o objetivo de aliviar e prevenir os sintomas decorrentes da redução brusca de estrogênios, como também diminuir o aparecimento das doenças patológicas, buscando então, Terapias de Reposição Hormonal (TRH) ou ainda as terapias alternativas ⁽¹⁴⁾.

Terapia de Reposição Hormonal

A Terapia de Reposição Hormonal (TRH) é um tema contraditório, mesmo que disponível há aproximadamente mais de seis décadas, separa a comunidade científica entre aqueles que defendem seus efeitos positivos e os críticos que exaltam seus efeitos negativos, evidenciando sua utilização como prejudicial à saúde da mulher ⁽¹²⁾.

O diagnóstico estabelecido para a síndrome climatérica é obtido através do quadro clínico descrito pela paciente, devendo a mesma apresentar um ano de amenorreia. Mesmo antes de optar pelo tratamento, faz-se necessário conhecer o histórico familiar da paciente, principalmente avaliando antecedentes com câncer de mama, ovário, endométrio e colón, sendo estes um fator de alto risco ⁽¹⁵⁾.

Como referência para o controle de alterações vasomotoras e urogenitais, que são resultados da redução de produção de esteróides ovarianos, principalmente estrógenos e progesterona, existe atualmente a terapia hormonal tradicional, em que se faz o uso de medicamentos sintéticos.

Tipos de Tratamento

Todavia, a administração por um longo período, com a finalidade de prevenir outras mudanças pertinentes à menopausa, está sendo considerada com cautela. A TRH é um das mais complicadas decisões na área da medicina voltada para a saúde feminina, uma vez que, ultimamente várias notícias confusas foram divulgadas ⁽⁶⁾.

Escolher a terapia ideal depende dos tipos de hormônios, das vias de administração e dos esquemas adotados para cada situação. Frequentemente se usam os estrógenos e progesteronas. Porém, em casos especiais, utilizam-se terapias alternativas, como andrógenos e fitoestrógenos. A via de administração mais fácil, que possui o custo mais baixo e a possibilidade de adaptar a dose, bem como suspender o tratamento de acordo com a necessidade é a via oral. No entanto, existem outras opções como a transdérmica com gel e adesivos, implantes subcutâneos, via intramuscular, parental, intranasal e intrauterina (DIU) ⁽¹⁶⁾.

Podem-se dividir os estrógenos utilizados na Terapia de reposição em naturais e sintéticos. Os estrógenos conjugados são diferentes tipos de hormônios naturais extraídos da urina de éguas prenhes, que, em seguida, são manufaturados para serem utilizados pelas mulheres. Eles contêm estradiol, estrona, sulfato de estrona e os estrógenos derivados do anel B insaturado. Os resultados biológicos dos estrógenos conjugados são devidos à combinação de sulfato de estrona, sulfato de equilina e seus metabólitos. Os estrógenos sintéticos são compostos especialmente pelo etinilestradiol, mestranol, quimestrol e dietilestilbestrol. Sua alta eficácia e pronunciado efeito sobre o metabolismo hepático deve-se à sua lenta modificação em metabólitos inativos sendo eliminado nas fezes e urina como sulfato e glicuronídios ⁽¹⁷⁾.

As particularidades clínicas de cada mulher é o que vai definir qual dos vários esquemas terapêuticos serão utilizados na TRH, geralmente esses tratamentos hormonais combinam estrógenos e progesteronas, contudo eles podem ser usados isoladamente ⁽¹⁸⁾.

Para mulheres com útero utiliza-se um esquema combinado cíclico, que é indicado na pré-menopausa. Prescrevem-se estrógenos durante 21 a 25 dias acompanhados de progesteronas (10 a 12 últimos dias dos estrógenos). Já na pós-menopausa, principalmente em mulheres que não almejam menstruar, pode-se adotar o esquema combinado contínuo. Agora para mulheres histerectomizadas recomenda-se o esquema com estrogênios isoladamente. Nos casos de osteoporose, depressão, alteração de sexualidade e sintomatologia resistente aos medicamentos convencionais administra-

se androgênios, que podem ser utilizados isoladamente ou em associação com os esquemas anteriores ⁽¹⁶⁾.

Como proteção do endométrio indica-se o uso de um progestogênio cíclico (12 a 14 dias por mês). A utilização do progestogênio continuamente é recomendada para as mulheres com caso de endometriose anteriormente, miomatose ou para as que não querem a menstruação e seus sintomas ⁽¹⁹⁾.

Perante a relação de risco/benefício em mulheres usuárias da TRH, o seu tratamento tem sido delimitado, além do que várias mulheres apresentam contra indicações específicas. Apenas 20% das mulheres fazem o tratamento completo durante a fase do climatério e o restante desiste do tratamento em virtude dos efeitos colaterais como sangramento irregular, náusea, ganho de peso pela retenção hídrica e cefaléia ⁽²⁾.

Terapia Alternativa

A procura por tratamentos alternativos tem sido cada vez maior, alguns estudos mostram seus benefícios quando relacionado à síndrome climatérica; além de não possuírem contra indicações, o receio de desenvolver câncer é inferior, se comparado a terapia tradicional ⁽²⁾.

A terapia alternativa é composta dos chamados Fitoestrógenos, substâncias que são encontradas nas plantas, e possuem atividades parecidas com as dos estrógenos ⁽³⁾.

No período de pré-menopausa as mulheres podem fazer o uso dos fitoestrógenos como a tibolona e isoflavona. Eles ajudam a amenizar os sintomas, de maneira especial nas ondas de calor, e possui menos efeitos colaterais que os sintéticos, entretanto ainda existe controversa a respeito da sua eficácia ⁽¹⁸⁾.

Riscos e Benefícios da TRH

Sobre os riscos e benefícios da TRH encontram-se alguns estudos, mas pode-se destacar como os mais importantes o *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS) e o *Women's Health Initiative*(WHI), por terem sido estudos randomizados de grandes porte e abrangência. Foi concluído pelos pesquisadores do HERS que o tratamento com estrógenos equinos conjugados (CEE) acompanhados de acetato de medroxiprogesterona, ao invés de diminuir a incidência de doença coronariana, acabou elevando os eventos tromboembólicos e doenças renais. Os estudos do WHI foram descontinuados, os resultados obtidos foram amedrontadores. As voluntárias do estudo faziam uso de estrógenos associados a progestinas, foi encontrado nelas alto índice de cânceres invasivos, em especial o de mama. Isso foi o que motivou a interrupção do estudo ⁽¹²⁾.

A frequente exposição das mulheres aos estrógenos endógenos ou exógenos não neutralizados pela progesterona faz com que essas pacientes apresentem maior probabilidade para desenvolver hiperplasia e câncer do endométrio. A possibilidade de esse câncer acontecer é 6 a 8 vezes maior nas mulheres que usam estrogênio. No entanto, o estudo WHI não descobriu diferença na incidência de câncer do endométrio entre as mulheres que usaram e as que não usaram hormônios ⁽¹⁹⁾.

Para cada ano de utilização da TRH existe um aumento de 2,3% no risco de câncer de mama. Esses dados foram resultados de uma análise atual de 51 estudos epidemiológicos, dos quais cerca de 90% dos dados são mundiais. A dose é um fator importante, porém mais importante que isso é a duração do tratamento, uma vez que o risco acaba sendo maior 5-10 anos após o início do uso. E acoplar o uso de progesterona pode até aumentar esse risco ao invés de atenuar. Em compensação, existem afirmações de que as mulheres que fazem tratamento com estrógeno, e que desenvolveram o câncer de mama, possuem uma possibilidade menor de mortalidade ⁽¹³⁾.

São vários os estudos que envolvem a questão da ligação entre terapia hormonal do climatério e câncer do ovário, mas isso ainda não está totalmente explicado. De acordo com um estudo de corte com 44.241 mulheres na pós-menopausa, as mulheres que utilizaram somente estrógeno como terapia hormonal por mais de 10 anos tinham risco expressivo de desenvolverem câncer ovariano, já as pacientes que consumiram por um curto tempo estrógeno/progesterona não apresentaram risco aumentado. Segundo o estudo *MillionWomenStudy*, mulheres que fazem o uso de terapia hormonal possuem risco maior para câncer ovariano. Uma pesquisa diferente conclui que após 5,6 anos de uso contínuo, as mulheres que utilizam estrógeno/progesterona possuem 58% mais risco de câncer do ovário, quando relacionadas às não usuárias ⁽¹⁹⁾.

Outro fator deve ser observado quanto ao uso de TH e também anticoncepcionais hormonais orais, é o aumento do risco de tromboembolismo venoso. O uso do estrógeno pode ativar o mecanismo de coagulação e acaba contribuindo para uma situação de hipercoagulação generalizada. Se a paciente possuir trombofilias familiares, o risco para ocorrências tromboembólicas, relacionada à TH, é possivelmente elevado ⁽²⁰⁾.

Contudo, entre as décadas de 80 e 90 foram realizados muitos estudos observacionais, eles mostraram que o risco de doença cardiovascular (DVC) entre as mulheres que usavam estrógenos, independente da associação ou não com progesterona, sofreu redução bastante significativa, com cerca de 40% a 50% a menos ⁽²¹⁾.

A utilização do estrógeno impede a perda óssea em mulheres saudáveis na pós-menopausa, provoca pequeno aumento de massa óssea em pacientes com osteoporose e atenua ao meio o risco de fraturas ósseas em mulheres na pós-menopausa, especialmente ao nível de coluna vertebral. No entanto, é preciso que o uso do estrógeno seja contínuo e longo, caso contrário, com a interrupção do tratamento esse benefício se dissipa ⁽¹⁵⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A decisão de adotar ou não a Terapia de Reposição Hormonal durante a menopausa deve ser decidida entre médico e paciente individualmente, ressaltando as consequências da redução estrogênica climatérica, os efeitos colaterais e contra-indicações desse tratamento, a fim de estabelecer seu custo benefício.

A principal indicação para terapêutica hormonal na menopausa é o alívio dos sintomas causados durante esta fase, tais como sintomas vasomotores e alterações gênitó-urinárias, e a prevenção de osteoporose nas pacientes de risco.

O que deve ser feito, caso seja adotada a TRH, é um acompanhamento médico rígido durante todo o tratamento, devido aos seus efeitos colaterais. Caso a paciente optar por não utilizar à TRH, devem ser propostas outras formas de tratamento, como a utilização dos fitoestrógenos.

O fato de a TRH possuir risco ou benefício não está devidamente elucidado, existindo vertentes que são a favor e vertentes que são contra. Mais estudos devem ser realizados para esclarecer e estabelecer uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na interação dos hormônios sintéticos com o organismo da mulher.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brito RCS, Makiama ST. Qualidade da vida sexual de mulheres no climatério e terapia de reposição hormonal. *Interação em Psicol*, 2: (12)245-253, 2008.
2. Sanches TR, Gomes AB, Lopes VA, Costa LRLG, Mosca LN. Avaliação dos sintomas climatéricos na mulher em menopausa e pós-menopausa em uso de proteína isolada de soja. *J Health SciInst*, 28: (2)169-173, 2010.
3. Vieira LHL *et al.* Efeitos da isoflavona e dos estrogênios conjugados equinos sobre a qualidade de vida na pós-menopausa. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*, 29: (5)248-252, 2007.
4. Giacomini DR, MELLA EAC. Reposição Hormonal: vantagens e desvantagens. *Semina*, 27: (1)71-92, 2006.
5. Pardini D. Terapia de Reposição Hormonal na Menopausa. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab*, 58: (2)172-181, 2014.
6. Wannmacher L, Lubianca JN. Terapia de Reposição Hormonal na menopausa: evidências atuais. *Usos Rac. De Med*, 1: (6)1-4, 2004.
7. Campiolo DJ, Medeiros SF. Tromboembolismo Venoso e Terapia de Reposição Hormonal da Menopausa: Uma Análise Clínico-Epidemiológica. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab*, 47: (5), 2003.
8. Pardini D. Terapia Hormonal na Menopausa. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab*, 51: (6)938-941, 2007.
9. Lorenzi DRS *et al.* Fatores indicadores da sintomatologia climatérica. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*. 27: (1)12-19, 2005.
10. Serrao C. (Re)pensar o climatério feminino. *Análise Psicológica*, 1: (26)15-23, 2008.
11. Lorenzi DRS *et al.* Assistência à mulher climatérica: novos paradigmas. *Rev. Bras. Enferm*, 62: (2)287-293, 2009.
12. Polonini HC, Raposo NRB, Brandão MAF. A terapia de reposição hormonal e a saúde da mulher no climatério: riscos e benefícios. *Rev. APS*, 14: (3)354-361, 2011.
13. Grings AC. *et al.* Riscos e Benefícios da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) em mulheres na menopausa. *Rev. Bras. Anal. Clín*, 41: (3)229-233, 2009.
14. Zahar SEV *et al.* Qualidade de vida em usuárias e não usuárias de Terapia de Reposição Hormonal. *Rev. Assoc. Med. Bras*, 51: (3)133-138, 2005.
15. Nakaoka VY *et al.* Climatério e terapia de reposição hormonal- Uma revisão de literatura. *Uningá Review*, 16: (1)05-08, 2013.
16. Fonseca AM *et al.* A luta pelo acesso aos anti-retrovirais. *Rev. Ass. Med. Brasil*, 47: (2)85-109, 2001.

17. Araújo JNLC, Athanazio DA. Terapia de reposição hormonal e o câncer do endométrio. *Cad. Saúde Pública*, 23: (11)2613-2622, 2007.
18. Cezarino PYA *et al.* Revisão- Tratamento Hormonal no climatério. *Rev. Bras. Med*, 28: (10)294-299, 2011.
19. Marinho RM *et al.* Atenção Primária e Terapia de Reposição Hormonal no Climatério. *Assoc. Méd. Bras. e Cons. Fed*, 01-11, 2001.
20. Spritzer PM, Wender MCO. Terapia hormonal na menopausa: Quando não usar. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab*, 51: (7)1058-1063, 2007.
21. Clapauch R *et al.* Terapia Hormonal da Menopausa: Posicionamento do Departamento de Endocrinologia Feminina e Andrologia da SBEM em 2004. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab*, 49: (3)449-454, 2005.