

Terapêutica hormonal de substituição – a controvérsia

LEONOR PRATA*

RESUMO

A Terapêutica Hormonal de Substituição (THS), com estrogénios isolados, ou em associação com progestagénio, constituía, até há pouco tempo, uma terapêutica preferencial na prevenção e tratamento de muitos dos problemas do climatério. Levantava-se, ainda, a esperança dos seus efeitos na prevenção primária e, mesmo, secundária, da doença cardiovascular. Estudos recentes vieram, no entanto, levar a uma posição mais cautelosa, na utilização destes fármacos. Estes sugerem um aumento do risco cardiovascular e de cancro da mama, nas mulheres submetidas a THS. Estes estudos apresentam, no entanto, algumas limitações, consideradas importantes por muitos autores. Por outro lado, os aumentos de risco encontrados, foram pequenos.

No estado actual dos conhecimentos, continua, assim, a recomendar-se, uma avaliação criteriosa dos riscos e benefícios da THS para cada mulher, uma partilha de decisões entre médico e paciente e uma reavaliação anual da situação. Não devem ser esquecidas as alternativas terapêuticas, de efeitos bem documentados, como a aspirina, as estatinas e o controle da hipertensão, na redução do risco cardiovascular, os bifosfonatos, e outros, no tratamento da osteoporose e outras, para os outros problemas de saúde no climatério.

Palavras-Chave: Menopausa; Climatério; Estrogénios; Progestagénios; Doença Cardiovascular; Osteoporose; Neoplasia da Mama.

mulação de estrogénios equinos conjugados¹.

O entusiasmo com a THS dependia do facto de, com uma única terapêutica, se poder actuar, benéficamente, em vários órgãos e sistemas, com intuitos quer preventivos, quer de tratamento.

Estudos efectuados sugeriam que esta constituía o tratamento para os sintomas vasomotores, para alguns problemas genito-urinários e que retardava o envelhecimento cutâneo. Estudos observacionais sugeriam, ainda, que prevenia a perda de massa óssea pós-menopáusicas, com diminuição do número de fracturas, e parecia ter efeitos na prevenção primária e secundária da doença cardiovascular (DCV). Também se relatavam os efeitos sobre o humor e se sugeria a diminuição da incidência de Doença de Alzheimer. Os riscos mais importantes que se lhe associavam eram o risco trombótico, o de cancro do endométrio, na terapêutica só com estrogénios – minimizado quando se passou a fazer a administração concomitante de progestagénios – e o de cancro da mama. O cancro da mama que surgia associado a esta terapêutica, parecia, no entanto, ter um melhor prognóstico, em comparação com os que ocorriam em mulheres sem THS e ocorria, sobretudo, após vários anos de utilização (cinco ou mais). Globalmente, quando bem seleccionadas e acompanhadas as mulheres a ela submetidas, parecia ser uma opção segura.

INTRODUÇÃO

A introdução dos tratamentos de compensação, com hormonas sexuais femininas, representou uma revolução na abordagem dos problemas do climatério.

A primeira utilização de estrogénios ocorreu em 1932, para o tratamento de sintomas vasomotores. Desde então, a evolução nos conhecimentos e na prescrição destas drogas foi enorme.

Estudos recentes mostram que, no Reino Unido, 60% das mulheres entre os 51 e os 70 anos já foram submetidas a THS; nos EUA, essa proporção é de 38%¹. No ano 2000, o segundo fármaco mais prescrito nos EUA, foi uma for-

*Assistente de Clínica Geral
Centro de Saúde Reboleira
Extensão da Damaia

ESTUDOS IMPORTANTES

O que é que mudou, então, nos últimos anos?

Alguns estudos recentes, como o HERS² (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*, 1998), HERS II³, ERA⁴ (*Estrogen Replacement and Atherosclerosis - 2001*) e WHI^{5,6} (*Womens Health Initiative Study - 2001*), vieram levantar algumas interrogações, sobre a segurança (do ponto de vista da neoplasia da mama e DCV) e as indicações da THS (em particular na prevenção de doença).

A posição de alguns médicos, em relação à THS, alterou-se após a publicação destes resultados, para uma maior reserva na sua prescrição. Outros, no entanto, não mudaram substancialmente a sua atitude, por considerarem que existem limitações importantes nestes estudos. Que decisão se deve, então, tomar?

ESTUDOS HERS E HERS II

O estudo HERS (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*) é um ensaio clínico randomizado, de ocultação, controlado com placebo, com a duração de 4,1 anos e início em 1993, efectuada nos E.U.A., em ambulatório.

Foram incluídas 2.763 mulheres pós-menopáusicas, com menos de 80 anos, com útero intacto, sofrendo de doença coronária. A média de idades, na altura da entrada para o estudo, era de 67 anos.

As mulheres foram distribuídas aleatoriamente, para receberem placebo ou 0,625 mg/dia de estrogénios equinos conjugados e 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona, por dia.

O objectivo do estudo era determinar o efeito da terapêutica hormonal no risco de eventos relacionados com a doença das coronárias.

Ao fim de pouco mais de quatro anos anos de seguimento não havia diferenças significativas entre o grupo tratado e o grupo placebo, em relação à ocorrência de enfarto de miocárdio não fatal e de morte por coronariopatia. Também não havia diferenças em relação aos eventos cardiovasculares secundários (acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório, arritmia ventricular não fatal, doença arterial periférica ou morte súbita).

Análises posteriores encontraram, no entanto, um crescimento estatisticamente significativo, ao longo do primeiro ano de tratamento hormonal, de eventos relacionados com a coronariopatia, que se reduzia, posteriormente, entre o terceiro e o quinto ano.

No que respeita às alterações do perfil lipídico, condicionadas pela terapêutica hormonal, os resultados deste estudo foram concordantes com dados anteriores: redução de 14% no colesterol LDL, aumento de 8% no colesterol HDL e aumento de 10% nos níveis de triglicéridos.

Assim, este estudo não confirmou a hipótese anterior, de que se poderia fazer a prevenção secundária de doença cardiovascular, em mulheres pós-menopáusicas, com a THS, sugerindo, mesmo, um aumento de eventos no primeiro ano de tratamento. Parecia, no entanto, haver uma redução do risco com a continuação do tratamento.

O estudo HERS II prosseguiu a vigilância das mulheres envolvidas no HERS, durante mais 2,7 anos, em média, com o objectivo de avaliar o efeito da THS prolongada (total de 6,8 anos, com os dois estudos), sobre eventos cardiovasculares e não cardiovasculares.

O número de mulheres envolvidas foi de 2.321, correspondendo a 93% das sobreviventes do primeiro estudo.

No HERS II a prescrição da THS foi em regime aberto e deixada ao critério do médico assistente de cada mulher. Avaliou-se a ocorrência de acidentes

tromboembólicos, cirurgia do tracto biliar, fracturas, cancro e mortalidade total. No final do estudo, 45% das mulheres ainda mantinham a THS

Após os 6,8 anos de seguimento, verificou-se que a THS não reduziu o risco de eventos cardiovasculares em mulheres com coronariopatia conhecida. Encontrou-se uma taxa mais elevada de arritmias ventriculares, no grupo tratado, mas sem qualquer repercussão sobre a mortalidade. Não houve diferenças significativas, entre os dois grupos, em relação a outros critérios cardiovasculares secundários ou em relação a mortes por doença coronária ou enfarto do miocárdio não fatal.

Encontrou-se, ainda, um aumento no número de cirurgias do tracto biliar, nas mulheres tratadas.

O aparecimento de neoplasias (das quais a mais frequente foi a da mama), foi 19% mais frequente no grupo sob terapêutica hormonal, mas esta diferença não foi considerada estatisticamente significativa.

Surpreendentemente, ocorreram mais fracturas do colo do fémur nas mulheres tratadas, do que no grupo placebo, mas não se atribuiu significado estatístico a estes resultados (considera-se que o acaso pode ter sido responsável; também não se fizeram radiografias seriadas, o melhor método para diagnosticar as fracturas vertebrais e as mulheres seleccionadas para o HERS, não o foram devido à osteoporose).

Quanto à mortalidade, não se encontrou benefício nas mulheres tratadas com hormonas. Estudos observacionais anteriores sugeriam o contrário⁷, mas estes resultados podiam estar na dependência do facto de as mulheres que aceitam a THS poderem ser, à partida, mais saudáveis, mais informadas e mais vigiadas, medicamente.

Assim, as conclusões finais destes estudos foram que, em mulheres idosas com doença coronária, a terapêutica hormonal instituída se associou a taxas

mais elevadas de tromboembolismo venoso e cirurgia do tracto biliar, sem que se documentassem efeitos favoráveis nas taxas globais de eventos cardiovasculares, de fracturas e de mortalidade global.

Algumas limitações têm sido apontadas a este estudo⁷.

Assim, as mulheres envolvidas eram de idade avançada (67 anos, em média, podendo ir até aos 80 anos). Os resultados não podem, assim, ser transpostos para mulheres mais jovens. Também não se sabe se estes resultados seriam generalizáveis a participantes mais saudáveis.

Outro problema é que só foram utilizados um tipo e uma dosagem de estrogénios e progestagénios. Será que estes resultados se encontrariam com outras formulações e outras dosagens, que são, na prática clínica, cada vez mais baixas? A questão da dose é particularmente importante, por se tratarem de mulheres de idade avançada e, portanto, com menor tolerância aos efeitos dos estrogénios.

A maior utilização de estatinas, no grupo placebo, pode ser outro factor confundente a considerar, pois estas podem reduzir em 30% os eventos coronários.

Este estudo também não apresentou um braço de terapêutica só com estrogénios, que permitiria distinguir quais os efeitos associados a cada componente hormonal. Levanta-se, ainda, a questão de saber se os resultados teriam sido os mesmos, administrando a terapêutica por via transdérmica.

ESTUDO ERA

O estudo *Estrogen Replacement and Atherosclerosis* foi um ensaio de menores dimensões, randomizado, cego e controlado com placebo. Envolveu mulheres pós-menopáusicas, com uma média de idades de 65,8 anos e com

doença das artérias coronárias. Existia um grupo placebo, um grupo em terapêutica com 0,625 mg/dia de estrogénios equinos conjugados e um grupo a fazer a mesma formulação de estrogénios, mas em associação com 2,5mg/dia de acetato de medroxiprogesterona. Pretendeu-se avaliar as variações no diâmetro das artérias coronárias nos vários grupos. Aos 3,2 anos, concluiu-se que não existia variação na progressão da aterosclerose das artérias coronárias, nos grupos tratados, ou seja, a THS não tinha trazido benefícios. No primeiro ano de estudo, não se encontrou um risco aumentado de eventos trombo-embólicos, o que poderia ser devido à pequena dimensão do estudo.

ESTUDO PAPWORTH

Realizado durante quatro anos, foi um estudo de prevenção secundária, destinado a avaliar os efeitos da terapêutica com estradiol e noretindrona, aqui por via transdérmica, em mulheres pós-menopáusicas com doença coronária. Não se encontraram diferenças no número de eventos clínicos entre as mulheres tratadas e o grupo placebo.

Já havia evidência, de estudos em animais, que a administração de estrogénios após a instalação do processo aterosclerótico, não teria capacidade de retardar ou fazer reverter. Outros dados mostram que a deficiência em estrogénios acelera a progressão da aterosclerose.

ESTUDO WHI

O estudo *Women's Health Initiative* é um ensaio clínico randomizado, que envolveu 37.348 mulheres, com uma duração prevista de oito anos e meio. O principal objectivo é estudar os eventos cardiovasculares, sendo o objectivo secundário a avaliação da fractura do colo

do fémur.

Inclui três ensaios separados: um, em que se avalia os efeitos das modificações na dieta; outro, que estuda os efeitos da suplementação com cálcio e vitamina D; um terceiro, em que se administram 0,625 mg de estrogénios equinos conjugados a mulheres sem útero, e a mesma formulação de estrogénios em associação com 2,5 mg/dia de acetato de medroxiprogesterona, às que tinham útero (8.506 mulheres).

O braço do estudo que avaliava os efeitos da terapêutica hormonal combinada foi interrompido em Julho de 2002, após uma média de 5,2 anos de seguimento, pelo organismo que monitorizava a sua segurança (*Drug Safety Monitoring Board*).

Esta decisão foi tomada, quando o número de acontecimentos adversos atingiu um limiar previamente determinado. Por comparação com o grupo placebo, o grupo tratado apresentou um número mais elevado de neoplasias invasivas da mama, enfartes do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais e acidentes trombóticos. No entanto, o risco absoluto para todos estes eventos era pequeno. Também se encontraram benefícios: havia uma menor incidência de fracturas e de neoplasia colo-rectal.

Os outros braços do estudo continuam e aguardam-se os seus resultados.

Algumas questões têm sido levantadas^{8,9}, a respeito do braço que foi interrompido.

Este estudo foi preparado como sendo de prevenção primária. No entanto, a média da idade das mulheres foi de 63,3 anos. A existência de doença cardíaca foi um critério de exclusão para a entrada no estudo, mas, atendendo à idade das participantes, pode argumentar-se que existia, já, doença cardíaca subclínica, confundindo os resultados. Só depois da publicação final, em 2006, se saberá se o aumento dos eventos cardiovasculares se concentrou mais neste

grupo.

Refira-se que, em estudos efectuados em mulheres mais jovens, a entrar em menopausa ou em menopausa recente, como o *Nurses' Health Study*, se encontrou uma diminuição significativa dos eventos cardiovasculares e da mortalidade total^{10,11}. Estes dados parecem sugerir que, se a terapêutica hormonal for instituída precocemente, na altura da menopausa, poderá proteger contra a doença aterosclerótica.

Outra questão, também levantada no estudo HERS, é se mais mulheres do grupo placebo, do que do grupo tratado, estavam medicadas com estatinas, podendo alterar os resultados. No início do estudo, havia um equilíbrio entre os dois grupos, mas, ao longo do tempo, mais mulheres do grupo placebo faziam essa terapêutica.

Nestes estudos, não se fez um rastreio prévio da existência de mutações comuns nos factores de coagulação sensíveis aos estrogénios, como a do factor V de Leiden (que pode afectar até 6% da população caucasiana) e a 20.210 da protrombina (presente em 2% da população). Sob o efeito dos estrogénios, estas mutações poderiam levar a um aumento dos fenómenos trombóticos.

Outro aspecto a avaliar é a segurança dos progestagénios, pois o braço do estudo só com estrogénios não apresentou os mesmos problemas que o braço em terapêutica combinada.

Quanto ao cancro da mama, os resultados do braço em terapêutica combinada, mostraram um aumento de neoplasia invasiva, por volta do quarto ano: ocorreriam, em cada 10.000 mulheres medicadas, mais oito casos por ano de neoplasia invasiva da mama. O risco absoluto é, no entanto, baixo. Por outro lado, se forem excluídas as mulheres que já faziam terapêutica hormonal previamente ao estudo, não havia diferença significativa entre o grupo placebo e o grupo em tratamento. Este aspecto faz pensar na importância de se

conhecer a segurança na utilização a longo prazo. Outro aspecto a considerar, é a segurança do progestagénio, pois o braço só com terapêutica estrogénica, não apresentou os mesmos resultados.

O WHI mostrou uma redução nas taxas de neoplasia colo-rectal e uma redução no número de fracturas vertebrais e do colo do fémur, confirmando resultados de outras investigações¹².

Estes foram os estudos recentes (o WHI ainda está a decorrer) que mais preocupação levantaram em relação à THS.

COMO DECIDIR

Assim, no momento actual, como se deve aconselhar as mulheres?

A THS pode ser recomendada para o controlo dos sintomas vasomotores e urogenitais^{13,14}, como foi comprovado por ensaios aleatorizados. Alternativas como os fitoestrogénios não estão devidamente estudadas, embora muitas mulheres os usem. Para o controlo dos afrontamentos, os antidepressivos da classe dos inibidores da recaptção da serotonina, como a paroxetina, podem ser úteis⁹.

A THS prolongada pode ser recomendada quando há elevado risco de osteoporose, ou quando há osteoporose instalada. Estudos randomizados e controlados mostraram a redução do número de fracturas osteoporóticas, com a THS, e o WHI foi concordante com estes resultados. Os efeitos benéficos sobre a massa óssea perdem-se com a suspensão do tratamento. Nas mulheres com mais de 60 anos, os efeitos dos estrogénios não são tão pronunciados¹.

Se existirem contra-indicações para a THS, ou a mulher não a desejar, há alternativas muito eficazes, como os bifosfonatos, os moduladores dos receptores dos estrogénios e, em particular nas mulheres mais idosas, a suplemen-

tação com cálcio e vitamina D.

A DCV, principal causa de morte na mulher pós-menopáusicas, merece toda a atenção. No estado actual dos conhecimentos, não se recomenda a THS com o objectivo de fazer a prevenção primária, ou secundária, da DCV. Se for usada com outro objectivo, como a prevenção da osteoporose, o médico deve avaliar, cuidadosamente, a presença de risco cardiovascular e trombótico.

Na prevenção primária e secundária da DCV, não devem ser esquecidos o aconselhamento e as terapêuticas de valor comprovado. É o caso da redução do peso, da suspensão do tabagismo, do controle da hipertensão, da terapêutica com estatinas e com aspirina.

A preocupação com o risco de cancro da mama é maior nos tratamentos com mais de 5 anos e nas terapêuticas combinadas. Uma meta-análise dos dados de 51 estudos de observação, referiu um aumento de 2,3% no risco de cancro, por cada ano de utilização da THS, que se tornava significativo a partir dos cinco anos¹. Mesmo assim, não se encontrou um aumento da mortalidade, talvez porque os tumores identificados eram de menores dimensões, menos agressivos e mais diferenciados. A mortalidade por DCV continuava, sempre, a ser mais significativa. O aumento de risco encontrado no estudo WHI, embora real, não se traduzia num aumento significativo do risco absoluto. Se se confirmarem as suspeitas, de que os progestagénios podem estar mais implicados que os estrogénios, a sua administração apenas local, no útero, através de um dispositivo intra-uterino, poderá diminuir o risco de cancro da mama, mantendo a protecção do endométrio. Assim, todas as mulheres a quem se propõe a THS devem ser informadas dos dados existentes a este respeito. Deve ser feita uma análise do risco de cancro de mama e feita uma vigilância cuidadosa.

A incidência aumentada de hiper-

plasia e cancro do endométrio associada à terapêutica isolada com estrogénios, está bem documentada. A administração concomitante de um progestagénio protege o endométrio.

Finalmente, refira-se a doença de Alzheimer. Estudos anteriores sugeriam uma diminuição do risco para esta doença, nas mulheres utilizadoras de TH, que era tanto mais significativo, quanto maior fosse a dose de estrogénios e quanto maior fosse o tempo de utilização¹⁵. Integrado no WHI, decorre um estudo destinado a avaliar a relação entre os estrogénios e a doença de Alzheimer, que poderá ser significativo, pois faz avaliações seriadas do estado mental.

CONCLUSÕES

A THS continua a ser uma opção a considerar no tratamento dos problemas associados ao climatério, mas não pode ser oferecida a todas as mulheres. A sua utilização deve ser criteriosa, considerando os conhecimentos actuais e deve ser precedida de uma correcta avaliação dos riscos e benefícios para cada mulher. Esta deve estar informada e participar no processo de decisão. Se a THS for instituída, é recomendável uma reavaliação anual das suas indicações e contra-indicações, de modo a acompanhar os resultados dos novos estudos. Estes permitirão tomar decisões mais fundamentadas sobre quem tratar e por quanto tempo o fazer.

Referências Bibliográficas

1. Rymer J, Wilson R, Ballar K. Making decisions about hormone replacement therapy. *BMJ* 2003; 326: 322-6.
2. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998; 280:605-13.

3. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, Richards C, Harris F, Fong J, Barrett-Connor E, Hulley SB. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Circulation*. 2001; 103:638-42.

4. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002; 288:49-57.

5. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, et al. Effects of estrogen replacement on progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2000; 343: 522-9.

6. S/A. Design of the Women's Health Initiative Clinical Trial and Observational Study. *Control Clin Trials*. 1998; 19:61-109.

7. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288: 321-33.

9. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W et al. Consequências não cardiovasculares de 6,8 anos de terapêutica hormonal. *JAMA Portugal*. 2003;1: 187-205.

10. Women's Health Initiative e a THS: uma perspectiva global. *Patient Care*. 2003;8: 57-78.

11. Speroff L, Mazzaferri EL. Terapêutica

hormonal de substituição: clarificação da situação. *Hospital Practice (Ed Port)*. 2002; 6(9):47-56.

12. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *NEJM* 1996; 335: 453-61.

13. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *NEJM* 1997; 336: 1769-75.

14. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999; 106: 574-82.

15. Rymer J, Morris EP. Extracts from clinical evidence: menopausal symptoms. *BMJ* 2002; 321: 1516-9.

16. Eriksen PS, Rasmussen H. Low dose 17 oestradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod biol* 1992; 44: 127-44.

17. Paganini-Hill A, Henderson V W. Estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2213-7.

Endereço para correspondência:

Leonora Prata
Centro de Saúde da Reboleira
Extensão Damaia
Praceta Conde da Lousã – Damaia
2700 Amadora