

TERAPÊUTICA DE REPOSIÇÃO HORMONAL DO CLIMATÉRIO

Luiz Ferraz de Sampaio Neto*

FUNDAMENTOS HISTÓRICOS

A descrição científica do fenômeno da menopausa não é recente, de fato, Aristóteles, no ano 322 a.C., em seu livro *Historia Animalium*, reconheceu que as mulheres apresentavam cessação dos fluxos menstruais por volta dos 50 anos.³

O século XX se caracterizou pelo aumento da expectativa de vida, principalmente nos países desenvolvidos e especialmente para as mulheres. Com a maior longevidade, hoje é comum a mulher passar 1/3 de sua vida após a menopausa.

Com isso, a preocupação das conseqüências da parada do funcionamento gonadal foi retomada cientificamente de maneira categórica.

Um dos marcos que serviu de partida para inúmeros outros estudos sobre a menopausa e o hipostrogenismo foi a publicação de Robert Wilson em 1966.¹⁸

Esse autor responsabilizou a parada de produção estrogênica ovariana pela maior parte das mudanças características no envelhecimento feminino, e propôs a terapia de reposição hormonal estrogênica como uma panacéia. A despeito do autor não estar correto em todas as suas afirmações, a maior parte delas tem sido objeto de estudos nos últimos anos.

A primeira conferência médica dedicada exclusivamente ao climatério foi organizada pela Fundação Internacional de Saúde, em Genebra, no ano de 1971. Hoje os medicamentos usados na terapêutica de reposição hormonal do climatério (TRH) representam um grande filão das empresas de medicamentos, pois elas têm como clientes mulheres em faixa de idade que dispõe de algum poder aquisitivo e que, em tese, deveriam usar os medicamentos durante muitos anos.

Com isso a TRH passou a ser tópico de interesse comum a ginecologistas, cardiologistas, ortopedistas, reumatologistas, geriatras; além, é óbvio, das mulheres.

No início, após a proposta de Wilson, o uso de TRH alinhava frente a frente dois grupos de médicos radicalmente opostos – os que prescreviam a TRH e a indicavam enfaticamente para todas as mulheres na pós-menopausa e os que radicalmente se opunham a esta proposta considerada por eles como anti-fisiológica e potencialmente oncogênica.

Hoje, decorridos mais de 30 anos, o confronto é menor e as posições estão mais ponderadas. Contudo, algumas dúvidas persistem: haveria efetivo benefício de se prescrever estrogênio para mulheres climatéricas saudáveis, assintomáticas e sem risco especial para doença coronariana ou osteoporose? Quando dever-se-ia interromper a terapêutica de reposição hormonal? Seria interessante prescrever estrogênio para mulheres virgens de tratamento e com muitos anos já decorridos da menopausa?

FATORES PRÓ-TRH

O climatério, conceituado como período de transição da fase reprodutiva para a senilidade, caracteriza-se por lenta e progressiva perda da função ovariana, sendo a menopausa um dos eventos decorrentes do hipostrogenismo.

Encontram-se os efeitos do hipostrogenismo acontecendo simultaneamente em vários outros locais do organismo; como argumentos positivos ao uso de TRH, destacam-se a prevenção dos efeitos nocivos da deficiência estrogênica nos sistemas nervoso central, cardiovascular, osteo-muscular e reprodutivo.

Acredita-se que o estrogênio exerce poderosos efeitos sobre o humor, o estado mental e o comportamento das mulheres; são evidências clínicas desta interferência o desencadear de distúrbios afetivos (depressão e mania) associados com a queda maciça das concentrações de estrogênio no sangue, como acontece nos períodos puerperais e climatérico (depressões pós-parto e menopáusicas).¹

De fato, a atividade anti-depressiva dos estrogênios é efetiva principalmente se a sua ação for prolongada, pois ele parece interferir nos mecanismos de produção das endorfinas corticais; o que pode ser exemplificado por potencializar a ação das drogas anti-depressivas.⁸

Uma possível associação entre a doença de Alzheimer e o hipostrogenismo baseia-se em informações de que os estrogênios afetam os neurônios do sistema colinérgico que são críticos para as funções de memória, aprendizado e outras funções cognitivas, e que estão afetados nos portadores da doença de Alzheimer.⁹

Com relação ao sistema circulatório, verificou-se epidemiologicamente que durante os anos reprodutivos as mulheres morrem mais de doenças malignas e na pós-menopausa a principal causa de morte é a doença cardíaca coronariana.

São propostos vários mecanismos para essa “cardio-proteção” hormonal; o estrogênio atua na modulação do controle hepático nos lipídios e apolipoproteínas, diminuindo o colesterol total, o LDL-colesterol e elevando a produção do HDL-colesterol, particularmente a subfração HDL-2. O uso do estradiol transdérmico produz a diminuição dos triglicérides.¹⁴

Além da ação indireta nos mecanismos da aterogênese, há efeitos diretos dos estrogênios sobre a parede arterial; os estrogênios têm ação sobre a musculatura lisa vascular (coronária e cerebral) produzindo seu relaxamento por antagonismo do cálcio; apa-

rentemente também podem atuar no endotélio, revertendo a vasoconstrição nas artérias comprometidas por ateromas, por meio da elevação na produção do óxido nítrico.¹⁷

Outro mecanismo de vasodilatação é o aumento da prostaciclina produzida pela parede vascular, efeito obtido pelo incremento na enzima sintetizadora da mesma ("prostacyclin synthetase").² Em resumo, os estrogênios aumentam o fluxo arterial coronariano e diminuem a resistência vascular.

Os esteróides ovarianos atuam sobre o metabolismo dos carboidratos e, talvez uma das maneiras pela qual exercem efeitos protetores no risco de doença coronariana, seja justamente a ação de aumento na secreção de insulina pancreática e melhora na sensibilidade periférica à insulina.⁸

Estudos bem conduzidos revelaram que pressão arterial sistólica e diastólica são diminuídas pela administração de estrogênios na pós-menopausa, embora essa diminuição seja pequena.¹¹

Faz parte do inevitável ciclo da vida, a perda óssea; o pico de massa óssea é atingido ao término do processo de crescimento, no início da terceira década de vida. O nível de massa óssea que será então estabelecido dependerá de fatores genéticos, constitucionais e alimentares.

A osteoporose é um duplo problema, pois associa um fator quantitativo, que é a diminuição da densidade óssea, com outro qualitativo que é o comprometimento da microestrutura óssea. Para mulheres, a perda óssea induzida pelo hipoestrogenismo poderá atingir 50% da massa óssea disponível nos ossos trabeculares (extremidades dos membros, e a maior parte dos ossos chatos); a maior intensidade desta perda acontecerá nos primeiros cinco anos da pós-menopausa.¹³

A TRH impede a perda óssea pelo hipoestrogenismo, os melhores resultados são obtidos quando se inicia o tratamento imediatamente após a menopausa. O estrogênio impede a ativação dos osteoclastos, inibindo a reabsorção óssea, mas parece não estimular a formação do osso.⁸ Contudo, existem estudos que demonstraram a presença de receptores de estrogênio em culturas de células ósseas, tanto em osteoclastos quanto em osteoblastos.

Aparentemente, os estrogênios também atuam nos osteoblastos produzindo ou inibindo a produção de substâncias que controlariam a função osteoclástica.¹²

A adição de progestogênios interfere de maneira positiva no controle da perda de massa óssea, pois este esteróide sexual parece incrementar a remodelação óssea, em vez de reduzir a reabsorção do osso.⁷ Também, o estrogênio tem papel de antagonizar o hormônio paratiroideo (PTH), fazendo com que deixe de existir hipercalcemia e conseqüente hipercalcúria, resultando em balanço negativo do cálcio.⁸

Talvez as queixas mais comuns da mulher, decorridos alguns anos da menopausa, sejam as conseqüentes à atrofia urogenital que se estabelece decorrente do hipoestrogenismo. Colpites e vulvites atróficas se associam à síndrome uretral induzindo disfunções urinárias e sexuais que muito contribuem para diminuir a qualidade de vida da mulher mais velha.⁸

FATORES CONTRÁRIOS À TRH

O grande óbice ao uso da TRH é o papel estimulador do estrogênio no incremento das neoplasias hormônio-dependentes.

Decorridos alguns anos da proposta original de Wilson, o excessivo número de pacientes por ele acompanhadas que apre-

sentaram câncer de endométrio e de mama, desencadeou as críticas mais contundentes ao estudo.

De fato, estudos epidemiológicos revelam que o tratamento a longo prazo com estrogênios isoladamente aumenta significativamente o risco de câncer do endométrio, e esse risco aumentado persiste, por 10 anos ou mais, após a interrupção da medicação. Por outro lado, quanto mais tempo um progestágeno for administrado, maior será a proteção endometrial, inclusive quando comparado com mulheres que não usaram nenhum hormônio.¹⁵

Em relação ao câncer de ovário e mama, os resultados ainda são conflitantes. A análise da literatura atual aponta na direção do aumento real do risco de câncer de mama após 15 anos de uso da TRH; entre 8 e 15 anos o aumento não é significativo e não existem evidências epidemiológicas do aumento de qualquer risco até 8 anos de uso da TRH.¹⁵

O estrogênio não é considerado por todos os autores como substância carcinogênica, contudo aceita-se que o estrogênio seja carcinocinético, ou seja, acelera o crescimento da neoplasia pré-existente.¹⁵

É preocupante o incremento na incidência de câncer de mama nas últimas décadas, existem alguns autores que relacionam esse aumento com o uso da TRH. Por outro lado, há indícios de que o câncer de mama descoberto na vigência da TRH apresente maior sobrevida e estadiamento clínico menos avançado.⁶

Além das neoplasias, existem outros efeitos dos esteróides ovarianos que se contrapõem aos benefícios induzidos pelo estrogênio: no sistema nervoso central, verificam-se que os progestagênios facilitariam a depressão; tal como pode ser verificado na segunda metade do ciclo menstrual, quando a mulher apresenta síndrome de tensão pré-menstrual.⁸

Com relação às apolipoproteínas, os progestogênios têm efeito contrário aos estrogênios; esse efeito será tanto mais intenso quanto maior a androgenicidade da droga usada. Contudo, a adição de progestogênios não tem efeito significante no nível de LDL-colesterol pois, a despeito de induzir a elevação na sua produção hepática, também eleva seu clearance. Progestogênios derivados da testosterona tiram o efeito protetor dos estrogênios sobre o HDL-colesterol, induzindo a sua diminuição. Esses efeitos são dose-dependentes e também relacionam-se com a via de administração dos progestogênios.¹⁴

As mulheres que recebem a TRH apresentam discreta redução da pressão arterial, existe um número reduzido de pacientes que irá desenvolver elevação nos níveis tensionais. Esses casos devem-se ao componente progestogênico do esquema utilizado ou ainda a uma resposta idiossincrática ao estrógeno em algumas mulheres.¹⁹

Essa resposta que conduz ao desenvolvimento da hipertensão com o uso de estrogênios via oral em algumas mulheres, deve-se à atuação no incremento da produção de substrato de renina pelo fígado, o que ativa o sistema renina-angiotensina produzindo o quadro de hipertensão arterial.¹⁰

CONCLUSÕES

Uma das maneiras que o profissional pode usar para se posicionar a favor ou contra a TRH é a análise dos trabalhos que comparam as mortes causadas por câncer estrogênio-dependente e aquelas ocasionadas pelas doenças cardiovasculares. São resultados de expectativas de mortalidade, de aplicação populacio-

nal; com essa metodologia epidemiológica é possível se quantificar o real do benefício da TRH, já que existiriam menos mortes.

Ou seja, com a TRH seriam salvas 366 vidas por 100.000 mulheres a cada ano e provocaria apenas 64 mortes por 100.000, devido ao câncer de endométrio (26 mulheres) e de mama (38 mulheres).¹⁵

Analisando-se individualmente as pacientes, um outro benefício advindo da TRH foi a consciência da possibilidade (e da necessidade) que a mulher tem de interferir em sua qualidade de vida futura; ela passou a procurar o médico com maior frequência, questionando-o sobre o "tratamento da menopausa".

Como o profissional que atende a mulher em busca de orientação para o climatério, cabe ao médico identificar as pacientes de risco para o desenvolvimento da osteoporose pós-menopáusicas e da doença cardiovascular para, independente de prescrever a TRH, estabelecer estratégias profiláticas.

A orientação adequada, naqueles pontos que podem ser mudados, permite minimizar a osteoporose pós-menopausa. Constituem-se esses pontos principalmente nos fatores aceleradores (baixa ingestão de cálcio e grande ingestão de vitamina D), nos roubadores de osso (caféina, proteínas, fibras, alimentos ácidos, álcool, inatividade física, tabagismo) e nos que induzem o desenvolvimento de osteoporose secundária (insuficiência renal crônica, gastrectomias e anastomoses intestinais, síndrome de má-absorção, hipertireoidismo, hiperparatireoidismo, diabetes, uso de anticonvulsivantes, antiácidos e hormônio da tireóide).¹⁶

No combate à doença cardiovascular constituem-se intervenções profiláticas parar de fumar, exercícios regulares, o diagnóstico e tratamento das dislipidemias e da hipertensão arterial, o tratamento do sobrepeso e da obesidade e o uso de ácido acetil-salicílico em baixas doses.¹⁷

Conforme vão surgindo novos estudos, parece ficar mais claro que a TRH constitui-se num dos recursos a ser utilizado para a mulher no climatério, e quando bem indicada, para pacientes adequadamente avaliadas, apresentará contra-indicações mínimas; particularmente se for usada para controlar as alterações em geral transitórias desta fase da vida.

Se for usada com objetivos profiláticos àquelas que têm fatores de risco relevantes para osteoporose ou doenças cardiovasculares, trará mais benefícios que riscos. Mas o uso indiscriminado, sem limite de tempo, possivelmente irá associar-se a maiores riscos individuais.⁴

Isto leva a concluir que o principal critério será o respeito à individualidade da cliente.⁵

Descritores: terapia de reposição de estrógenos, climatério.

Key-words: estrogen replacement therapy; climacteric.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABREU, M.A.L. Sexualidade da mulher climatérica. *Femina*, v. 26, n. 1, p. 45, 1998.
2. BOSSEMEYER, R.P. *Consenso sobre os fundamentos e o manejo da terapia de reposição hormonal – SOBRAC*, 1997.
3. BURGER, H.; BULET, M. *A portrait of menopause. Expert reports on medical and therapeutic strategies for the 1990s*. Parthenon: New Jersey, USA.
4. CANELLA, P. Climatério – Reflexões sobre a clínica e a técnica. *Femina*, v. 26, n. 10, p. 833, 1998.
5. CANELLA, P. Climatério e Hormônios. *GO Atual*, v. 4, n. 11/12, p. 31, 1995.
6. DE LUCA, L. *et al.* Reposição hormonal na menopausa e risco de câncer de mama. *Rev. Bras. Mastol.*, v. 6, p. 129, 1996.
7. ELLERINGTON, M.C.; WHITCROFT, S.I.J.; WHITEHEAD, M.I. Therapeutic and preventive aspects of estrogen and progesterone therapy. In: LORRAIN, J. *Comprehensive Management of Menopause*. New York: Springer-Verlag, 1994, p. 269-85.
8. FERNANDES, C.E.; PEREIRA FILHO, A.S. *Climatério - Manual de Orientação da FEBRASGO*, 1995.
9. GRADY, D.; RUBIN, S.M.; PETITI, D.B. *et al.* Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann. Intern. Med.*, v. 117, n. 12, p. 1026-37, 1992.
10. HALBE, H.W.; LOPES, C.M.C.; BAGNOLI, V.R.; VIEIRA, C.; SAKAMOTO, L.C. – Hipertensão arterial e tratamento de reposição hormonal na mulher. *Sinopse de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 1, n. 2, p. 116, 1997.
11. HAZZARD W.R. Estrogen replacement and cardiovascular disease: Serum lipids and blood pressure effects. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 161, n. 6 pt2, p. 1847-53, 1989.
12. KOMM, B.S.; TERPENING, C.M.; BENZ, D.J. *et al.* Estrogen binding, receptor mRNA and biologic response in osteoblast-like osteosarcoma cells. *Science*, v. 241, n. 4861, p. 81-4, 1988.
13. KULAK JR., J.; WARREN, M.P. Conseqüências da deficiência estrogênica nos anos da perimenopausa. *Reprod. Clim.*, v. 13, n. 3, p. 151-5, 1998.
14. LEMGRUBER, I. Comportamento dos lipídios na perimenopausa e no climatério. *Femina*, v. 22, n. 3, p. 161-2, 164-5, 1994.
15. LIMA, G.R.; KEMP, C. Terapêutica de reposição hormonal e câncer de mama. *Femina*, v. 26, n. 6, p. 511, 1998.
16. RIGGS, B.L. Pathogenesis of osteoporosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v. 156, n. 5, p. 1342-6, 1987.
17. URBANETZ, A.A. *et al.* TRH na prevenção de doença cardíaca coronariana. *Femina*, v. 26, n. 3, p. 181, 1998.
18. WILSON, R. *Feminine forever*. W.R. Allen: London, 1966.
19. WREN, B.G. Blood pressure-effects of estrogen and management of hypertension in women. In: LOBO, R.A. *Treatment of the Postmenopausal Woman – Basic and Clinical Aspects*. New York: Raven Press, 1993, p.283-5.