

Indicações Atuais da Terapia de Reposição Hormonal (TRH)

Antonio Rozas*

INTRODUÇÃO

A terapia de reposição hormonal (TRH), na mulher, é, hoje, assunto a respeito do qual muito se escreve, se fala, se polemiza, procedimento esse que, em última análise, visa dar melhor qualidade de vida, e porque não dizer, retardar o envelhecimento e...., quem sabe (?), até rejuvenescer a mulher na pós-menopausa!

Na humanidade esta preocupação que é muito, muito antiga, seguramente se incrementou com o advento do espelho. Assim Walt Disney em seu filme “Branca de neve e os 7 anões” coloca a bruxa diante do espelho e ela indaga: “espelho, espelho meu, existe alguém mais bela do que eu?” Esse desejo, entretanto, não é só feminino., assim no Renascimento os alquimistas, entre os quais despontou no século XVI o suíço Paracelso, procuraram, com afinco, descobrir o elixir do rejuvenescimento, o elixir da vida longa.

E o homem? Sem dúvida, ele é tão, ou até mais vaidoso que a mulher. Quando se estuda a história da endocrinologia, lê-se, que por volta de 1890, um grande clínico inglês, Charles Eduard Brown-Sequard, aos 73 anos de idade, experimentou, em si, os efeitos da injeção de extrato aquoso de testículo animal e referiu: “uma radical transformação ocorreu em mim voltando a me sentir como a muitos anos atrás”. Seu exemplo foi, nesta época muito imitado. Anos depois constatou-se que a testosterona é lipossolúvel e que Brown-Sequard usava um extrato aquoso, portanto, despido de testosterona. Os efeitos benéficos seguramente foram de natureza psicológica.

Como se vê a TRH foi primeiro experimentada pelo homem e no homem. Atualmente, diga-se de passagem, ela está sendo reavaliada e ressurgindo em bases científicas. Existe hoje uma pletera de informações, muitas vezes desconstruídas, sobre TRH. O médicos, especialmente os ginecologistas recebem, todos os dias, ainda bem que não aos sábados e domingos, nos hospitais, nos postos da assistência médica e em seus consultórios, propaganda intensiva em folhetos sobre TRH, em monografias sobre TRH, em separatas de trabalhos sobre TRH e em amostras de medicamentos para TRH, atulhando suas mesas de trabalho. Bem..., mas a indústria farmacêutica tem razão de assim proceder, pois a

TRH, para alguns laboratórios, é verdadeira galinha dos ovos de ouro.

E os leigos? Estes também estão impregnados com notícias sobre TRH na mídia, em revistas, em conversas nos salões de beleza, em festas, etc.

Existe hoje uma ânsia por medicamentos. Sem exagero, são poucos, homens e mulheres que não se preocupam em ingerir, em voga atualmente, polivitaminas, antioxidantes e outros que tais. Na segunda metade do século XIX, o grande clínico canadense William Osler, da região de Ontario, considerado o pai da medicina moderna, dizia “que o que mais diferencia o homem dos animais é vontade daquele de tomar remédios”. Dizia também, o que era uma verdade para sua época: “se as boticas fossem jogadas ao mar que alívio para a humanidade! mas..... que tragédia para os peixes”.

Mas... dúvidas, controvérsias, e polêmica sobre a TRH no climatério e posmenopausa existem e isto alimenta a mente dos que se dedicam ao assunto. Ainda que haja unanimidade sobre alguns aspectos, outros suscitam discussões apaixonadas e mesmo radicalismos absurdos.

Não há dúvida quanto aos resultados favoráveis naquelas mulheres no climatério com sintomas perturbadores como as ondas de calor, a insônia e o desconforto no ato sexual pela secura e atrofia vulvovaginal. Também, é inquestionável o efeito benéfico no sentido da prevenção e tratamento da osteoporose.

Em nossa ótica, no estudo de TRH não há lugar para detratores inflexíveis e, nem para apaixonados cegos, aqui sem dúvida, novamente, a virtude está no meio, ou seja cada caso é um caso.

Na literatura pertinente ao assunto, várias publicações de valor suscitaram polêmica mas, sem dúvida, a mais recente, datada de julho de 2002, foi a que trouxe o maior impacto nos meios de comunicação médicos e leigos.

Em 17 de julho de 2002 foi publicado o estudo, patrocinado pelo governo norte-americano, designado por Women’s Health Initiative (WHI), no JAMA (Journal of American Medical Association). Esse trabalho clínico, multicêntrico, randomizado,

com longa duração prevista (8.5 anos), mas que não foi completado (5.2 anos), uma vez que seus resultados ultrapassaram os limites de segurança preestabelecidos, em diversas condições clínicas. Esta pesquisa, enfocando a TRH, constitui-se de grande casuística, pois avaliou mais de 16.000 mulheres americanas pós-menopáusicas,

As mulheres voluntárias (mais 8.000) que utilizaram a TRH, com Estrogênios Conjugados Equinos (0.625 mg/dia) associados ao acetato de medroxiprogesterona (2.5 mg/dia), quando comparadas com um grupo controle (mais de 8.000), revelaram um aumento do risco de câncer de mama de 8 casos em 10.000 mulheres a cada ano; de infarto do miocárdio de 7 casos em 10.000 mulheres a cada ano; de acidente vascular cerebral – derrame cerebral de 8 casos em 10.000 mulheres a cada ano e de tromboembolismo venoso de 8 casos em 10.000 mulheres a cada ano. Em contrapartida nas usuárias de TRH ocorreu uma redução de risco de fraturas do quadril de 5 casos em 10.000 mulheres a cada ano e de câncer colo-retal de 6 casos em 10.000 mulheres a cada ano. Diga-se de passagem que, o esquema de TRH avaliado é de uso freqüente nos EE.UU.

Esse estudo concluiu que a terapia de reposição hormonal previne as fraturas osteoporóticas e o câncer colorretal, favorece enfermidades cardiovasculares: coronárias (infarto do miocárdio), acidentes cerebrovasculares, tromboembolismo, câncer mamário (com uma utilização > a 5 anos).

Algumas críticas, de peso, foram levantadas a essa pesquisa. A maioria delas diz respeito ao perfil das mulheres envolvidas no estudo Assim a faixa etária que abrangeu, aproximadamente 65% de mulheres com mais de 60 anos, sendo que, em torno de 20% estavam com mais de 70 anos. Outra crítica é que os resultados deste trabalho não podem ser extrapolados para os diferentes esquemas de TRH, que são inúmeros.

A nosso ver esse estudo foi muito benéfico, pois veio revelar a necessidade de um maior cuidado na indicação da TRH. Ela não deve ser uma panacéia, nem todas mulheres no climatério ou na pós-menopausa a necessitam. As discussões, os desacordos e os aspectos polêmicos ainda continuarão, Deus queira que não seja por muito tempo, e que os estudiosos do assunto cheguem logo a um consenso a respeito dos pontos duvidosos que, sem dúvida, criam insegurança entre os médicos e, porque não, ansiedade entre as usuárias.

Aos médicos que estão sob impacto e aturdidos com o estudo WHI, cabe o conselho da experiência daqueles que distantes dos apaixonados cegos

ou dos detratores contumazes estão habituados a lidar com mulheres no climatério e na posmenopausa, o bom senso para indicá-la.

INDICAÇÕES ATUAIS DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL

Mulheres na pré-menopausa

Indica-se a TRH em mulheres antes dos 40 anos quando apresentam a menopausa prematura ou que tenham sido submetidas à ooforectomia bilateral, nestes casos, sempre associa-se o estrogênio a um progestágeno, uma vez que o progestágeno previne o desenvolvimento do câncer do endométrio. Entretanto, quando a mulher foi submetida à histerectomia associada à ooforectomia bilateral, indica-se unicamente o estrogênio sem progestágeno, que constitui a chamada Terapia de Reposição Estrogênica (TRE).

Conclusão: as mulheres com menopausa prematura (menos de 40 anos) e as com ooforectomia bilateral mas com útero íntegro devem fazer uso da TRH. As histerectomizadas (com ooforectomia bilateral) basta a terapia de reposição estrogênica (TRE).

Mulheres saudáveis na perimenopausa

As mulheres na perimenopausa (geralmente entre 40 e 55 anos), pertencem a uma fase da vida de transição, entre a maturidade e a posmenopausa. Ainda menstruam com ciclos curtos ou com falhas de mês(es) e, com frequência, mas não sempre, ciclos anovulatórios, levantando dúvidas, tanto para o médico como para a mulher quanto a possibilidade de gravidez. Estas pacientes, desde tenham sido submetidas à laqueadura tubária ou o marido a ligadura dos canais deferentes e os ciclos sejam curtos podem ser mantidas eumenorreicas administrando um progestágeno do 15º ao 25º dia do ciclo. Esta terapia de reposição progesterônica (TRP) é mantida enquanto ocorrer a menstruação, uma vez que quando se estabelecer amenorréia, em que pese o uso do progestágeno, estaremos frente a um hipostrogenismo significativo, e a conduta dependerá da presença ou não de sintomatologia significativa, expressa nos itens seguintes. Nas pacientes, nesta fase, preocupadas com a possibilidade de gravidez a indicação de anticoncepcional de baixa dosagem hormonal é uma possibilidade. Nas assintomáticas outra opção de anticoncepção com 150 mg de medroxiprogesterona a cada 3 meses.

Conclusão: mulheres saudáveis na perimenopausa com polimenorréia indica-se a TRP, enquanto não se estabelecer a menopausa. Quando existir

possibilidade de gravidez o uso de anticoncepcional oral com baixa dose de etinil-estradiol ou 150 mg de medroxiprogesterona a cada 3 meses é indicada.

Mulheres saudáveis na posmenopausa

Mulheres saudáveis, assintomáticas, com densidade óssea normal comprovada por exame anual da densitometria óssea, com boa qualidade de vida e satisfeitas consigo mesmas não precisam de TRH. Cabe ao médico aconselhar os princípios básicos para a manutenção da saúde: dieta correta, procurando atingir peso conforme os ditames de normalidade, estabelecidos pelo índice de massa corporal (IMC); repouso adequado com sono reparador; atividade física própria para a idade.

Conclusão: mulheres assintomáticas satisfeitas consigo mesmo não precisam de TRH

Mulheres com manifestações vasomotoras

Sem dúvida, a TRH é indicação primária de TRH, na perimenopausa e na pós-menopausa, em mulheres com sintomas vasomotoras dependentes do hipostrogenismo. São característicos os fogachos ou ondas de calor com sudorese profusa (que se manifesta, principalmente, na cabeça e parte superior do tronco), que ocorrem, mais amiúde, à noite (suores noturnos), determinando, frequentemente, noites mal dormidas e em conseqüência, no dia seguinte, manifestações em cascata, como: irritabilidade, depressão, perda da capacidade de concentração, dificuldade no relacionamento com pessoas em casa e/ou no serviço.

Os sintomas vasomotores são transitórios e a TRH deve durar enquanto persistirem e, em geral, não se prolongam por mais de um a dois anos.

As manifestações vasomotoras discretas que não alteram a qualidade de vida da mulher dispensam o uso de TRH.

Conclusão: mulheres com manifestações vasomotoras (transitórias) que interfiram na qualidade de vida devem ser tratadas com TRH (útero intacto) ou TRE (sem útero)

Mulheres com manifestações urogenitais

As manifestações urogenitais: secura vaginal com perda de lubrificação da mucosa e atrofia tornam as relações sexuais dolorosas, desconfortáveis, tormentosas e, em conseqüência, geram, muitas vezes, conflitos no relacionamento do casal. Quando isto ocorre a TRH se impõe.

As mulheres que conservam o útero íntegro devem utilizar a associação estrogênio + progesterona.

Às histerectomizadas basta a administração dos estrogênios.

As manifestações urogenitais, diferentemente das vasomotoras, não são transitórias e sim permanentes e, muitas vezes progressivas. Nestes casos, quando interferem, de modo significativo, com o bem estar da mulher, desde que não haja contra-indicação à TRH, se impõe a administração de estrogênio + progesterona. Todavia, nestes casos, a TRH não deve ser por tempo prolongado (mais de 3-5 anos). Após esse tempo de tratamento, ou mesmo antes, existe a opção para o tratamento local com o epimestrol, que não é absorvido pela mucosa vaginal e, portanto, despido de ação sistêmica, mas que age melhorando a secura vaginal.

O uso isolado dos estrogênios ou associados à progesterona deve ser limitado a menores períodos de duração, e nas menores doses, atentando sempre para o alívio das manifestações dependentes do hipostrogenismo e para uma boa qualidade de vida.

Ainda que haja estudos que consideram os fito-esteróides medicamentos com bons resultados na melhora das manifestações urogenitais, incluindo a atrofia vaginal, o mesmo não foi concluído por outros pesquisadores. Mais estudos adequados são esperados para uma palavra final a respeito dos benefícios urogenitais na posmenopausa.

Conclusão: as manifestações urogenitais: que interfiram prejudicando a vida sexual do casal deve ser tratada com TRH ou TRE, na dependência da presença ou não do útero, respectivamente. Tempo máximo do tratamento sistêmico: 5 anos. Após, usar o tratamento local (epimestrol).

Redução da libido

Uma das queixas, não raras, das mulheres na perimenopausa ou na pós-menopausa é a redução da libido. Esta pode estar na dependência do hipostrogenismo ou, do desconforto no ato sexual secundário à secura vaginal e atrofia da genitália. Algumas melhoram com o uso dos estrogênios, outras não. Para estas pode-se recorrer, primeiramente, à tibolona que é um esteróide possuidor de tríplice ação: estrogênica, progesterônica e androgênica. Alguns associam aos estrogênios e progesterona pequenas doses de testosterona.

Conclusão: a redução da libido, na mulher posmenopausada, pode ser corrigida com TRH, com a associação de estrogênios e progestágeno. Quando isto não ocorre a adição de pequenas doses de testosterona pode solucionar o problema. Outra opção é fazer a TRH com a tibolona.

Doses dos hormônios e duração da TRH

Hoje, está em foco a chamada TRH com baixas doses. Menor dose pelo menor tempo este é um princípio de farmacoterapia que também deve ser, sempre, aplicado na TRH. Porque começar, sempre, a estrogenerioterapia com 0.625 mg/dia de Estrógenos Conjugados Equinos, ou 2.0 mg/dia de estradiol, uma vez que um número significativo de mulheres têm, exatamente, as mesmas respostas com 0.3 mg/dia ECE ou 1 mg/dia de estradiol? Não há problema nenhum em aumentar-se a dose quando necessário.

Deve-se evitar o uso prolongado da TRH, ainda que de maneira arbitrária tem-se considerado um limite de 5 anos. Isto de há muito era considerado pelos ginecologistas e foi reforçado pelos estudo Women's Health Initiative (WHI).

Conclusão: deve-se na TRH usar as menores doses eficientes dos hormônios por tempo menor que 5 anos.

Osteoporose e fraturas

Em um número significativo de mulheres posmenopáusicas estabelece-se uma osteopenia e a seguir a osteoporose predispondo-as às fraturas. Muitas vezes começam a se estabelecer precocemente (um a dois anos após a última menstruação). A perda óssea espontânea se relaciona, de maneira significativa, com os anos transcorridos desde a menopausa, e segundo alguns a TRH tem melhor resposta nos primeiros anos após desde a menopausa, de tal modo que as não tratadas, na posmenopausa recente, experimentam a maior perda óssea..

A TRE ou TRH constituem os métodos mais efetivos para retardar a perda óssea na mulher posmenopáusicas. Os estrógenos previnem ou retardam a perda óssea quando são administrados dentro dos 5 anos da menopausa cirúrgica ou natural. Observou-se que a incidência de fraturas do quadril e do punho se reduz à metade com o uso de TRE. Os dados sugerem que os efeitos estrogênicos persistem só durante o tempo de administração, do que se deduz da necessidade de terapias a longo prazo. Isto cria um óbice à TRH, para prevenção ou terapêutica da osteoporose. Isto porque, acredita-se que a TRH, seja com estrogênios isoladamente e, de maneira mais acentuada, com estrogênios + progesterona, por mais de 5 anos, se associa a um aumento no risco de câncer mamário.

Os flavinóides naturais (isoflavona) e semi-sintéticos (ipriflavona) não previnem a perda de massa

óssea nem reduzem o risco de fraturas, não tendo indicação aprovada para o tratamento da osteoporose.

Conclusão: a prevenção ou o tratamento da osteoporose pode ser feita, de modo eficaz, com a TRH ou a TRE, por tempos não prolongados. Também os resultados são excelentes com os bifosfonatos, alendronatos e raloxifeno. Os fitoesteróides não previnem, nem tem qualquer sucesso no tratamento da osteoporose.

Enfermidade cardiovascular

Desde há muito sabe-se dos benefícios dos estrogênios sobre o metabolismo das lipoproteínas, pois aumentam o HDL-colesterol e reduzem o LDL-colesterol, ainda que, é verdade, os progestágenos fazem o oposto.

Estudo, recente, denominado Iniciativa pela Saúde das Mulheres (Women's Health Initiative, WHI), concluiu que com o uso da TRH, representada por 0.625 mg/dia de Estrogênios Conjugados Equinos combinados com 2.5 mg/dia de acetato de medroxiprogesterona, por 5.2 anos, mostrou um aumento a incidência significativa de infarto do miocárdio, de acidente cerebrovascular, tromboembolismo, quando comparado com as mulheres sem TRH.

Critica-se a pesquisa WHI, pois mais de 66,6% das pacientes tinham mais de 60 anos. Por outro lado percentual expressivo dessas mulheres eram hipertensas (35,7%), fumantes ou pregressas fumantes (50,4%) ou obesas (34,2%) Muitas autoridades no assunto acreditam que as vantagens da TRH na prevenção das doenças cardiovasculares (DCV) dependem de um tratamento mais precoce.

Muitos estudos epidemiológicos anteriores indicam que a TRE reduz, de maneira muito significativa, a incidência e a mortalidade por enfermidade cardiovascular. Quase todos os estudos, prospectivos e observacionais, encontram efeitos protetores dos estrógenos sobre o infarto do miocárdio, a enfermidade cardíaca isquêmica, a enfermidade coronária, os acidentes cerebrovasculares e todas as enfermidades cardiovasculares, tanto fatais como não fatais.

É possível que a discordância tenha sua explicação no perfil cardiovascular e metabólico das mulheres que usaram TRH no ensaio WHI.

A Sociedade Norte-Americana de Menopausa (SNAM) após a publicação da WHI, através de grupo de renomados especialistas em Chicago, em outubro de 2002, estabeleceram, entre outras conclu-

sões: “Nenhum regime de TRH está indicado para a prevenção primária ou secundária de DCV. Não há clareza ainda, sobre o uso do estrogênio isolado no que tange a prevenção primária da DCV”.

Conclusão; não há conclusões definitivas e generalizadas. Ainda que a SNAM não indique a TRH para prevenção primária das DCV, isto não é consenso entre os ginecologistas. Evitar TRH ou TRE, isto sim, principalmente nas mulheres posmenopausadas mais idosas, muitas vezes já portadoras de DCV assintomáticas.

Tromboembolismo

Observou-se um aumento de 2 vezes (estatisticamente significativo) no risco de eventos tromboembólicos (trombose venosa profunda e embolismo pulmonar) entre as usuárias de estrógenos, o risco foi maior durante o primeiro ano. O incremento na taxa absoluta de tromboembolismo venoso foi de 1.5 eventos por cada 10.000 mulheres em um ano de uso. O risco se incrementou com mais altas doses de estrógenos ou com a adição de progestágenos.

Câncer endometrial

Entre nós é o terceiro câncer ginecológico (incluindo o de mama) em frequência. Grande número de estudos indicam uma forte associação entre câncer endometrial e terapia de reposição estrogênica (TRE). O risco para a neoplasia aumenta ao se elevar as doses e prolongando a duração do tratamento. As mulheres que recebem a TRE por 5 anos ou mais apresentam uma frequência de 5 a 10 vezes maior, quando comparadas com as que nunca a utilizaram. Pesquisas recentes demonstram que o efeito dos estrogênios em relação ao câncer endometrial persiste, por até 15 anos após a interrupção da terapia. Na TRH a maior possibilidade de câncer do endométrio é afastada quando se associa os progestágenos aos estrógenos. O uso da terapia de reposição só com estrogênios (TRE) fica limitado às mulheres histerectomizadas.

Conclusão: as mulheres, com útero intacto devem associar os estrógenos a um progestágeno (TRH) para evitar o maior risco de câncer do endométrio. Às mulheres posmenopáusicas histerectomizadas dispensa-se a associação do estrogênio à progesterona (TRE).

Câncer mamário

Inúmeros trabalhos recentes e meta-análises sobre estrógenos e câncer mamário sugerem que as doses baixas (<0.625 mg = 0.3 de estrogênios con-

jugados ou <2mg/dia = 1mg/dia de estradiol), por tempo que não ultrapasse 5 anos não aumentam, de modo significativo, o risco de câncer mamário. Quando se utilizam altas doses de estrógenos ou por lapsos prolongados é consenso, entre os ginecologistas, que se incrementa o risco para o câncer mamário. Acredita-se que as mulheres com antecedentes familiares de câncer mamário apresentam maior risco de desenvolver a neoplasia ao utilizar TRE. Também se observou um excesso de risco de câncer mamário em mulheres com enfermidades benignas da mama.

Conclusão: há uma tendência ao consenso, entre o ginecologistas, que a TRH com baixas doses de estrogênios e progesterona e por breves períodos não incrementa, de modo significativo, o risco para o câncer de mama. As pacientes com antecedentes familiares de neoplasia maligna mamária ou de doenças benignas da mamas enfrentam um risco maior.

Câncer do colorretal

Diversas meta-análises informaram uma redução de aproximadamente 20% no risco de câncer colorretal entre às usuárias de TRH em relação às não usuárias; a duração da terapia não influenciou nos resultados. Também o estudo WHI chegou a mesma conclusão.

Conclusão: tudo leva a crer que o uso da TRH, mesmo prolongado, reduz a incidência do câncer colorretal.

Cognição e demência

A influência da TRH ou TRE sobre o sistema nervoso central (SNC) ainda está em estudo e os trabalhos sobre o assunto são escassos. Para alguns, as mulheres sintomáticas desde a menopausa têm melhora com a TRE ou com a TRH em certos aspectos da esfera cognitiva tais como na memória verbal, na capacidade de concentração, no raciocínio e na atividade motora, mas não em outras áreas e acreditam que esses benefícios não ocorrem nas mulheres assintomáticas.

Em relação à enfermidade de Alzheimer, afirmam alguns, que a estrogênio terapia de reposição (TRE) e as TRH reduzem o risco de seu desenvolvimento e oferecem proteção contra o envelhecimento cognitivo em mulheres posmenopáusicas, não afetadas por demência.

Vários estudos em curso procuram obter informação mais concludente sobre o papel da hormonioterapia na prevenção da enfermidade de Alzhei-

mer e o envelhecimento cognitivo.

É escassa ainda, a informação disponível sobre qual a época aconselhável para iniciar o tratamento com estrógenos; sobre qual tipo de hormônio (estradiol?, estrógenos conjugados eqüinos (ECE ?); sobre qual esquema mais indicado: contínuo? cíclico?; sobre quais as doses medicamentosas e a duração do tratamento mais convenientes para conseguir efeitos benéficos sobre o sistema nervoso central humano.

Conclusão: assunto ainda em estudo. Entretanto é possível que a TRH ou TRE reduzam o desenvolvimento da doença da Alzheimer e o envelhecimento cognitivo

Colecistite e colecistopatia calculosa

Ainda que não comprovada a influência da TRE ou TRH sobre a incidência de colecistite e da colecistopatia calculosa, a maioria acredita, num aumento significativo, principalmente naquelas com mais de 5 anos da terapia, em comparação com as mulheres que nunca fizeram uso da TRE ou TRH.

Conclusão: tudo leva a crer, ainda que não comprovado, que a TRH ou TRE aumenta a incidência de colecistite e colecistopatia calculosa, principalmente após tratamento prolongado (mais de 5 anos).

RECOMENDAÇÕES

O ginecologista deve sempre estar preocupado em “primum non nocere”. Este, primeiro não prejudicar, pode estar relacionado tanto com a indicação da TRE ou TRH, como com a sua não indicação, deixando de beneficiar a paciente. Portanto, deve-se individualizar a prescrição ou não do tratamento, aqui vale a tão decantada frase: “cada caso é um caso”. Também é importante, para eleger corretamente a terapia, que as mulheres recebam do médico a informação mais completa possível, apropriada e imparcial, sobre os riscos, benefícios e aspectos não resolvidos da TRE. Cabe à mulher a escolha ou não da terapia, portanto, uma TRH ou TRE informada e consentida.