



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

MARIA LUÍS DE PINHO MARQUES

***RISCOS E BENEFÍCIOS DA UTILIZAÇÃO DA
TERAPÊUTICA HORMONAL DE SUBSTITUIÇÃO
NA PÓS-MENOPAUSA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROF. DOUTOR MANUEL TEIXEIRA VERÍSSIMO**

JANEIRO/2014

LISTA DE ABREVIATURAS.....	2
RESUMO.....	3
ABSTRACT.....	5
INTRODUÇÃO.....	7
MÉTODOS.....	9
ABORDAGEM DA DOENTE E TOMADA DE DECISÃO.....	10
FÁRMACOS DISPONÍVEIS EM PORTUGAL.....	12
ESTUDOS REALIZADOS.....	13
RISCOS.....	18
BENEFÍCIOS.....	25
INDICAÇÕES E CONTRA-INDICAÇÕES.....	29
O FUTURO DA THS.....	30
CONCLUSÃO.....	31
AGRADECIMENTOS.....	32
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33

Lista de abreviaturas

AIT – Acidente isquémico transitório

AVC – Acidente vascular cerebral

DC – Doença Coronária

EEC – Estrogénio equinoconjugado (0,625 mg)

EEC-AMP – Estrogénio equinoconjugado (0,625 mg) – acetato de medroxiprogesterona (2,5mg)

HDL – High density lipoproteins

HERS – Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study

HTA – Hipertensão arterial

LDL – Low density lipoproteins

MWS – Million Women Study

SIU – Sistema intra-uterino

THS – Terapêutica Hormonal de Substituição

TVE – Tromboembolismo venoso

WHIMS – WHI Memory Study

WHI – Women's Health Initiative

Resumo:

A Terapêutica Hormonal de Substituição (THS) é uma importante medida terapêutica para os sintomas experienciados pela mulher na pós-menopausa.

A decisão sobre o início da THS deverá ter em conta as necessidades da mulher, o impacto na qualidade de vida e os potenciais riscos e benefícios.

A THS é recomendada por um curto período de tempo e na menor dose possível, estando indicada para controlo de sintomas vasomotores (afrontamentos e suores noturnos), tratamento da atrofia urogenital e acredita-se também que pode ter algum impacto no tratamento de sintomatologia neurovegetativa. Ainda dentro dos benefícios, destaca-se o impacto positivo que a THS tem na osteoporose. O tratamento destas condições leva a uma melhoria importante na qualidade de vida da mulher.

No passado atribuía-se à THS um papel importante na prevenção de certas condições crónicas, como no caso da doença cardiovascular. Nas últimas décadas assistiu-se a uma mudança do paradigma, que se deve em grande parte aos resultados do trabalho publicado pela Women's Health Initiative (WHI). Neste foi demonstrada uma associação entre a utilização de terapêutica combinada (estroprogestativos) e o aumento do risco de doença coronária, acidente vascular cerebral (AVC), doença tromboembólica e cancro da mama.

Contudo, análises subsequentes têm vindo a demonstrar que o impacto da THS nestas patologias depende, para além da história pregressa da mulher, da idade de iniciação e da duração da terapêutica. Assim, a THS deverá ser iniciada o mais precocemente possível após o surgimento de sintomas e a duração da terapêutica, por norma, não deverá exceder os cinco anos.

Apesar dos esforços no sentido de perceber qual o impacto da THS no domínio risco/benefício, este é um tema ainda bastante controverso e sobre o qual se espera que a investigação a realizar futuramente traga os necessários esclarecimentos.

Palavras-chave: menopausa; terapêutica hormonal de substituição; riscos; benefícios.

Abstract

Hormone Replacement Therapy (HRT) is an important measure to control the symptoms experienced by post-menopausal women.

The decision on starting HRT should be based on the woman's needs, the impact on her quality of life and the potential risks and benefits.

The HRT is recommended for a short period of time and in the lowest dosage possible. It is indicated to control vasomotor symptoms (flushing and night sweats) and treatment of urogenital atrophy. It is believed that HRT might have an impact on the treatment of neurovegetative symptoms. HRT also has a positive impact on osteoporosis. The treatment of these conditions in a woman leads to a significant improvement in her quality of life.

The role of HRT in the prevention of certain chronic conditions, as in cardiovascular disease, is not acknowledged anymore. This is in a great part due to the results presented by the Women's Health Initiative (WHI) study, where it was demonstrated that the use of combined therapy (estroprogestatives) was associated with an increased risk of coronary disease, stroke, thromboembolism and breast cancer.

However, subsequent analysis has demonstrated that the impact of HRT in these conditions depends on, in addition to the previous medical history of the woman, the age of initiation, and the duration of therapy. Therefore, the therapy should be initiated as soon as possible after the beginning of the symptoms and, in general, should not exceed five years.

Despite the efforts to understand the impact on the risk/benefit relationship of HRT, this is a topic that is still very controversial and which should be further investigated in order to find safe solutions for this period of life of a woman.

Key-words: menopause; hormone replacement therapy; risks; benefits.

Introdução:

A menopausa, definida como a data da última menstruação, é um processo biológico que ocorre normalmente entre os 45 e os 55 anos [1, 2]. Dentro da menopausa considera-se a existência de três fases que não são linearmente distinguíveis: pré-menopausa, que corresponde a toda a fase reprodutiva anterior à menopausa [1]; perimenopausa, fase compreendida entre o período imediatamente anterior à menopausa (altura em que se iniciam as alterações endocrinológicas, biológicas e clínicas) e o primeiro ano após a menopausa [3] e, por último, a pós-menopausa, que é o período que se inicia depois de doze meses consecutivos de amenorreia [4].

O aumento da esperança média de vida e a diminuição da mortalidade têm conduzido ao envelhecimento global da população e fazem com que, atualmente, uma mulher viva cerca de um terço da sua vida em pós-menopausa [1]. A falência ovárica, que se traduz na diminuição da produção hormonal, leva ao surgimento de sinais e sintomas que interferem com a qualidade de vida da mulher e que conduzem à ponderação sobre a necessidade de utilizar a terapêutica hormonal de substituição (THS) [1, 5, 6].

O termo genérico “terapêutica hormonal de substituição” engloba um conjunto de estratégias terapêuticas, nomeadamente: os estrogénios isolados [7]; os progestativos isolados; os estroprogestativos [2]; a tibolona e os androgénios [1, 4, 8].

As indicações da THS têm vindo a mudar ao longo dos anos [5, 7, 9]. A ideia de que esta poderia ter um papel na prevenção da doença cardiovascular foi abandonada. O fundamento para essa decisão está nos estudos que documentaram os seus efeitos adversos, entre os quais se incluem: aumento do risco de doença coronária, AVC, tromboembolismo e cancro da mama [7, 10]. Estudos recentes apontam para que este aumento de risco não seja homogéneo dentro da população feminina, variando de

acordo com fatores como: a idade da mulher, obesidade, idade de início e duração da utilização da THS [8, 11].

No panorama atual o papel da THS passa pelo controlo dos sintomas vasomotores (afrontamentos e suores noturnos), da atrofia urogenital. Acredita-se também que pode ter algum impacto no tratamento de sintomatologia neurovegetativa (insónia, irritabilidade e alterações de humor) [9]. A THS deverá ser iniciada o mais precocemente possível, durante um período de tempo que não deverá exceder os cinco anos [8].

A decisão no que concerne ao início da THS deverá fazer parte de uma estratégia global, na qual deverão estar incluídas alterações no estilo de vida da mulher em pós-menopausa e, ao mesmo tempo, individualizada, tendo em conta a história clínica, presença de sintomas, as expectativas e preferências da mulher [5].

Com esta revisão pretende-se identificar os principais riscos e benefícios da utilização da THS na doente em pós-menopausa, assim como descrever, de acordo com o evidência atual, quais as principais indicações e contra-indicações dessa mesma terapêutica.

Materiais e métodos:

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com base numa pesquisa executada a partir da base de dados eletrónica da PubMed, utilizando-se como palavras-chave os termos MeSH: Menopausa; Terapêutica Hormonal de Substituição; riscos e benefícios. Foram seleccionados artigos de vários autores e centros, de acordo com a acessibilidade e relevância dos artigos, publicados em inglês e em português entre os anos 2002 e 2013.

Foi também feita uma pesquisa no site da Acta Médica Portuguesa, onde se encontrou o artigo de revisão “Abordagem da Menopausa: Nos cuidados de Saúde Primários”. Após a análise das referências de alguns artigos, optou-se por pesquisar recomendações de Sociedades Científicas, nomeadamente da Sociedade Portuguesa de Ginecologia e Sociedade Portuguesa da Menopausa; da “International Menopause Society”; da “North American Menopause Society” e da “American Association of Clinical Endocrinologists”.

Esta revisão foi redigida com base nas normas propostas para o trabalho final do 6º ano, equivalente ao grau de mestre, no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Abordagem da doente e tomada de decisão.

A indicação para iniciar THS requer uma avaliação e seguimento médico rigorosos da mulher. Os passos dessa avaliação encontram-se descritos na tabela 1.

Tabela 1: Abordagem da doente¹

Avaliação inicial	<ol style="list-style-type: none">1. Anamnese2. Exame físico geral3. Exame ginecológico completo
Controlo aos 2-3 meses	<ol style="list-style-type: none">1. Avaliação da adesão e tolerância ao tratamento2. Observação do padrão de hemorragia vaginal (caso exista)3. Controlo da pressão arterial e peso.
Controlo aos 6 meses	<ol style="list-style-type: none">1. Avaliação da adesão e tolerância ao tratamento2. Observação do padrão de hemorragia vaginal (caso exista)3. Controlo da pressão arterial e peso4. Análises: hemograma, glicemia, provas da função hepática e perfil lipídico
Controlo anual	<ol style="list-style-type: none">1. Avaliação do padrão de hemorragia vaginal (caso esta exista)2. Exame físico3. Exame mamário e mamografia4. Análises – hemograma, glicemia, provas da função hepática, perfil lipídico

¹ Segundo Cavadas, L.F., *et al.* [1]

A tomada de decisão, no que diz respeito ao início da THS, envolve uma ponderação individual sobre o impacto que a utilização dessa mesma terapêutica possa trazer à mulher [12]. Trata-se de um processo não linear cuja decisão varia de acordo com: a presença/ausência de sintomas; ponderação risco/benefício; atitude, crenças e valores; contexto e interação ambiental [13].

As indicações atuais definem que se deverá começar o mais precocemente possível após o início dos sintomas e o diagnóstico ter sido estabelecido. No que concerne à duração da terapêutica, embora o período de cinco anos se revele benéfico na maioria dos casos, este pode ser encurtado ou alargado mediante a resposta à terapêutica [8, 14].

Fármacos disponíveis em Portugal

Existem várias estratégias terapêuticas dentro do espectro da THS. Algumas das formulações disponíveis em Portugal encontram-se descritas na Tabela 2 [1].

Dentro das várias alternativas disponíveis, deverá ser seleccionada a indicada para cada mulher de acordo com os sintomas, história pessoal e familiar, bem como com as preferências e expectativas [5].

Os estrogénios isolados são ideais para mulheres histerectomizadas sem endometriose ou neoplasia hormonodependente (ex: carcinoma do endométrio, carcinoma do ovário). A importância dos progestativos isolados (cíclicos ou contínuos) prende-se com o fato de contrariarem os efeitos do estrogénio a nível do endométrio, sendo que podem inclusive ser utilizados em sistema intra-uterino (SIU), com a vantagem de dupla eficácia terapêutica – contraceção e controlo de hemorragias. Os estroprogestativos cíclicos estão indicados nas irregularidades menstruais e perturbações vasomotoras da perimenopausa, bem como na menopausa precoce ou caso a mulher deseje manter a menstruação. Os estroprogestativos contínuos estão recomendados quando a mulher não deseja ter hemorragias ou quando na história da mulher constam antecedentes como epilepsia ou endometriose. A tibolona, recomendada nas mesmas circunstâncias que os estroprogestativos contínuos, está ainda indicada nas alterações da libido e do humor, tensão mamária/mastodinia e patologia benigna da mama e/ou do útero. E, por último, os androgénios que são utilizados quando existem sinais e sintomas de insuficiência androgénica [1, 2].

Tabela 2 Formulações de Terapêutica Hormonal de Substituição disponíveis em Portugal²

	Orais	Transdérmicos	Misto	Locais/ Vaginais	Percutânea
Estrogénios isolados	Estrofem® Zumenon ®	Climara® Dermestril® Estraderm MX® Estradot® Femsete®		Ovestin® Pausigin® Colpotrophine® Vagifen®	Estronar® Esteva®
Progestativos isolados cíclicos ou contínuos	Duphaston® Lutenyl® Primolut-Nor® Surgestone® Utrogestan®	Provena®		Mirena® (SIU)	
Estroprogestativos cíclicos	Climen® Dilena® Femoston 2/10® Nuvelle® Trisequens® Avadene1® Novofem®	Estalis Sequi® Estracomb® Femsete combi®			
Estroprogestativos contínuos	Activelle® Angeliq® Climodien® Femoston 1/5® Kliogest® Premelle 5®	Estalis® Femsete Evo®	Climara® Dermestril® Estraderm Estradot® Estronar® Estrofem® Zumenon® associados a Mirena®		
Tibolona	Livial® Clitax® Goldar®				
Androgénios	Proviron®	Testopatch®			Testim Gel® Testogel®

² Adaptado de Cavadas, L.F., *et al.* [1].

Estudos realizados:

Dentro dos vários estudos realizados com o intuito de esclarecer qual o papel da THS no tratamento e prevenção das várias condições associadas à mulher na pós-menopausa, evidenciam-se aqueles que, pela sua magnitude ou qualidade/rigor científico se tornaram incontornáveis no processo de tomada de decisão:

WHI – Women’s Health Initiative

Trata-se de um estudo de grandes dimensões, prospetivo, randomizado e com dupla ocultação, com vários ramos de análise. O estudo teve como objetivo avaliar qual o impacto da THS na vida da mulher americana no período da pós-menopausa, através da análise de incidência de patologias com grande relevância, como a doença cardiovascular, cancro da mama, cancro colo-rectal e fraturas osteoporóticas [2].

Um dos braços do estudo foi conduzido em mulheres não hysterectomizadas e comparou a associação de 0,625mg de estrogénios equinoconjugados (EEC) e 2,5mg de acetato de medroxiprogesterona (AMP) com o placebo [10]. O outro, efetuado em mulheres hysterectomizadas, comparou a administração de 0,625mg de estrogénios equinoconjugados (EEC) isolados com o placebo [7].

Para a interpretação dos resultados apresentados, há determinadas características (inerentes à população do estudo em causa) que devem ser tidas em conta. No total, o WHI contou com a participação de cerca de 161.809 mulheres pós-menopáusicas, saudáveis e com idades compreendidas entre os 50 e os 79 anos. Do total de participantes, 16.608 faziam parte do braço EEC-AMP [10] e 10.739 do braço EEC isolado [7].

No que diz respeito às participantes do braço EEC-AMP, importa ainda salientar que a média de idades das mulheres em estudo era 63 anos; 20% já tinha feito THS anteriormente; aproximadamente 69% apresentava excesso de peso e 36% estava a ser tratada para a hipertensão arterial [10].

Já no que toca às participantes do EEC isolado, a média de idades rondava os 64 anos; 35% já tinha feito THS anteriormente; 80% apresentava excesso de peso e 48% estava a ser tratada para a hipertensão arterial [7].

O estudo foi desenhado para ter uma duração de aproximadamente 8.5 anos de *follow-up*. Contudo, os resultados do seguimento demonstraram que os riscos para a saúde, nomeadamente no que respeita à doença coronária, AVC, eventos tromboembólicos e cancro da mama, excediam os benefícios. Isto fez com que passado 5.2 anos o estudo do EEC-AMP fosse interrompido e o do EEC isolado terminasse passado 6.8 anos de *follow-up* [7, 10].

Uma das grandes falhas deste estudo foi a extrapolação dos resultados para todas as mulheres na pós-menopausa, quando a população estudada pelo WHI era uma população mais velha quando comparada com a população-alvo da THS, ou seja, mulheres em pós-menopausa imediata e que procuram ajuda médica para a sintomatologia típica desta fase [8].

WHIMS (WHI Memory study)

Trata-se de um sub-grupo do WHI para a avaliação da função cognitiva que contou com a participação de 4532 mulheres, com mais de 65 anos e sem patologia demencial de

base documentada. O objetivo do estudo era avaliar a função cognitiva das participantes do WHI através da aplicação de *scores* [15].

Este estudo revelou que nenhuma das terapêuticas estava associada a uma melhoria na função cognitiva global. Ao invés, o uso de THS precipitava o declínio da função cognitiva e ainda estava associado a um aumento do risco da demência [6]. A grande falha deste estudo consiste no fato de não permitir tirar conclusões sobre o impacto da THS na função cognitiva quando iniciada precocemente [15].

MWS - Million Women Study

O estudo MWS incluiu mais de um milhão de mulheres em menopausa, com idades compreendidas entre os 50 e os 64 anos. Este estudo observacional tinha como objetivo examinar os efeitos de formulações específicas da THS na incidência do cancro de mama. Os resultados do estudo mostraram um aumento da incidência de cancro da mama com a utilização dos vários regimes de THS, após 2.5 de observação [16]. A sua duração foi insuficiente para os objetivos a que se propunha: avaliar o impacto da THS na incidência e mortalidade do cancro da mama. Os resultados obtidos pelo estudo carecem de rigor científico e têm sido postos em causa [2].

HERS I e II

O HERS I (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study), consiste num estudo que contou com a participação de 2763 mulheres pós-menopausicas, não hysterectomizadas e com idades compreendidas entre os 44 e os 79 anos (média de 66,7 anos). Todas as mulheres apresentavam doença coronária (DC) estabelecida.

O estudo foi desenhado para testar a eficácia da EEC - AMP na prevenção da recidiva de eventos cardiovasculares.

Não se confirmou a ação protetora da THS na DC estabelecida, verificando-se inclusive um agravamento do risco cardiovascular no primeiro ano. Após o primeiro ano do estudo, este agravamento foi anulado e, nos anos seguintes, parecia estar a desenvolver-se um efeito protetor. Na verdade esse efeito protetor acabou por não se verificar, o que levou à suspensão do estudo.

O objetivo do HERS II, (estudo que veio dar continuidade ao anterior) em que 93% das participantes do HERS I estavam envolvidas, foi testar a hipótese de que o aumento da duração da terapêutica conferiria o desejado efeito a nível da proteção cardiovascular. Esse efeito, porém, não se verificou. A conclusão que se extraiu foi que a THS não é eficaz na prevenção secundária da DC e que não deve ser recomendada para esse efeito [17].

RISCOS

Hiperplasia e carcinoma endometrial

O carcinoma endometrial é uma entidade comum, sendo diagnosticada anualmente em aproximadamente 40,000 mulheres nos Estados Unidos [9]. Dentro dos fatores de risco atualmente conhecidos, destacam-se a obesidade, a diabetes mellitus e a exposição endógena e exógena aos estrogénios. Este último fator tem vindo a ser destacado como o principal fator de risco [8].

O EEC isolado aumenta o risco de hiperplasia e carcinoma endometrial, através de uma relação dependente da dose e do tempo de exposição. Este aumento de risco permanece durante vários anos após a descontinuação da terapêutica [18].

A associação dos progestativos aos estrogénios tem como objetivo contrariar o efeito proliferativo que os segundos induzem no endométrio. É esta a razão pela qual deve ser prescrito um progestativo a todas as mulheres não hysterectomizadas que usem THS com estrogénio [5]. A associação comumente utilizada de EEC – AMP, administrada diariamente, mostrou estar associada a um baixo risco de hiperplasia endometrial, bem como de carcinoma endometrial [19].

Cancro da mama

Com cerca de um milhão de novos casos por ano em todo o mundo, esta é a neoplasia maligna mais frequente na mulher [2]. Nas últimas décadas, os resultados dos vários estudos observacionais mostraram uma associação entre a THS e o aumento do risco de cancro da mama, o que, por sua vez, deu lugar a uma preocupação generalizada [20]. A THS já está em uso há mais de 6 décadas e os estudos epidemiológicos indicam que a

exposição ao estrogénio é um importante determinante no desenvolvimento do cancro da mama [16]. Contudo, ainda não está completamente esclarecido o papel que a THS desempenha na origem/evolução da doença [6].

O Million Women Study revelou um aumento do risco de cancro da mama após 2.5 anos de utilização de qualquer tipo de regime de THS [16].

No WHI verificou-se que o grupo a fazer EEC-AMP apresentou um aumento do risco relativo de 26% aos 5.6 anos de seguimento. A juntar a este aumento significativo do risco relativo, constatou-se também que as neoplasias malignas da mama encontradas no grupo que fazia THS estavam num estadio mais avançado em comparação com as do grupo de controlo. No que diz respeito à mortalidade, esta foi idêntica em ambos os grupos [20]. Contrastando com os resultados anteriores, no grupo que fez EEC isolado, verificou-se que havia um menor número de casos, sendo o risco relativo de 0,77. Este resultado está de acordo com a hipótese de que a utilização isolada de estrogénio não se associa a um aumento de risco de cancro da mama e sugere um possível papel da progesterona como fator de risco no desenvolvimento desta patologia [7].

A associação entre a THS e o surgimento de neoplasias “de novo”, descrito por alguns estudos epidemiológicos, não é consistente. O longo processo de desenvolvimento característico das neoplasias malignas contrasta com os curtos períodos de observação (1 a 6 anos) desses estudos. Os mecanismos que permitem relacionar a THS e o surgimento “de novo”, ou promoção do desenvolvimento de tumores hormono-sensíveis, em particular do cancro da mama, encontram-se apenas parcialmente compreendidos [21]. No que diz respeito à idade com que se inicia a THS e a sua relação com a incidência do cancro da mama, os dados também são controversos. Alguns estudos sugerem que se a THS for iniciada logo após a menopausa (menos de 5

anos após o início) o risco associado será maior [22]. Já no que toca ao tempo de exposição, se for de curta duração (menos de 3 anos) parece que o aumento do risco não é significativo [20].

Risco cardiovascular

Doença coronária

A doença coronária (DC) é uma das principais causas de morbi-morbilidade. Com a aplicação de várias estratégias preventivas, nas últimas décadas tem-se assistido a um declínio na prevalência da DC no sexo masculino, que contrasta com um aumento no sexo feminino [23]. Na extensa lista de fatores de risco para esta patologia encontra-se o envelhecimento e a própria carência hormonal característica da menopausa [2].

Desde o início do surgimento da THS que se especulava sobre um possível papel cardioprotetor, fato que, em concordância com os resultados dos estudos observacionais, levou a que esta terapêutica fosse rotineiramente prescrita no âmbito da prevenção primária e secundária da DC [7, 10].

No âmbito da DC, são conhecidos efeitos protetores e nefastos da THS o estrogénio [24, 25]. Dentro dos efeitos protetores destacam-se: melhoria do perfil lipídico com diminuição do LDL e aumento do HDL; melhoria da função endotelial (que ocorre exclusivamente em mulheres jovens e saudáveis, não tendo qualquer impacto nas mulheres em pós-menopausa com DC prévia); e, por último, ainda há a sugestão de que o estrogénio possa ter algum impacto no que respeita à melhoria da sensibilidade à insulina [24]. Já no que diz respeito aos efeitos adversos, estes incluem: aumento da

concentração sérica dos triglicerídeos; efeitos protrombóticos; aumento da síntese hepática de marcadores inflamatórios (proteína-C reativa) [23]

Apesar de os estudos observacionais terem demonstrado um impacto significativamente positivo da THS na prevenção da doença, os resultados apresentados pelo HERS I e II não confirmaram o efeito protetor [4]. De acordo com os resultados do WHI, a utilização de EEC – AMP demonstrou estar associada a um aumento do risco de DC [10]. Já no que toca à utilização do EEC isolado, este não demonstrou ter qualquer impacto negativo nesta doença [7].

As discrepâncias entre os resultados observados com as duas preparações, EEC – AMP e EEC isolado, sugerem que sejam os derivados da progesterona a desempenhar um papel importante no que concerne ao aumento do risco da DC [24].

Atualmente crê-se que os efeitos nefastos observados no estudo do WHI EEC - AMP possam não estar tão relacionados com a preparação hormonal *per se*, mas antes com outros fatores intrínsecos à própria população em estudo [11, 24] . Dentro desses fatores destacam-se: a idade avançada aquando do início da THS; pré-existência de fatores de risco cardiovascular [23] e o tempo de exposição à THS [6].

Assim, acredita-se que em mulheres com menos de 60 anos e sem perfil de risco cardiovascular, a administração de THS para alívio sintomático, por um curto período de tempo, é segura e pode ser prescrita sem receio, desde que o julgamento clínico assim o permita [23, 25].

Por outro lado, atualmente não se aceita que a THS faça parte da estratégia de prevenção primária ou secundária, uma vez que os riscos a ela associados ultrapassam o possível benefício em termos cardiovasculares [10].

Acidente vascular cerebral

O AVC é um síndrome clínico heterogéneo cuja fisiopatologia envolve múltiplos fatores. Esta é a possível razão pela qual os resultados, quer dos estudos observacionais, quer dos estudos randomizados, são tão discrepantes [2].

Numa análise de seguimento que combinou os resultados dos dois estudos efetuados pelo WHI (CEE – AMP e CEE isolado), comparou-se a incidência de AVC entre mulheres com idades compreendidas entre os 50 e os 59 e mulheres mais velhas. Verificou-se que o risco foi consideravelmente inferior no primeiro grupo [11]. Este fato sugeriu que a explicação para esta diferença fosse o menor risco de base para AVC que existe entre as mulheres desta faixa etária, comparativamente com as mulheres mais velhas [8].

Numa meta-análise dos estudos realizados (HERS e WHI), a terapêutica com EEC (com ou sem AMP) pareceu estar associada a um aumento do risco de AVC isquémico, mas não de AVC hemorrágico ou AIT. Para além disso, no grupo de mulheres que teve AVC, o número de AVC fatais foi superior no grupo que estava a fazer que estava a fazer a THS [26].

Trombose venosa

A trombose venosa, termo genérico que engloba a trombose venosa profunda e o tromboembolismo pulmonar, é uma doença comum, que afecta cerca 1-2/1000 adultos por ano [27].

O risco de eventos tromboembólicos tem vindo a ser associado ao uso de THS. Para o aumento desse risco contribui também: a idade avançada; a obesidade; fator V de Leiden; história familiar de doença tromboembólica e antecedentes cirúrgicos [5].

Tanto os resultados do WHI como os do HERS indicam que há um número de eventos tromboembólicos cerca de duas vezes superior com a utilização do EEC-AMP [27]. O risco de trombose venosa com o EEC isolado também está aumentado, contudo, neste caso, só se observou um aumento estatisticamente significativo nos números da trombose venosa profunda [7].

Nos vários estudos verificou-se que no que concerne à utilização de preparações hormonais transdérmicas, não há evidência de aumento de risco [27]. No que diz respeito às mulheres na faixa etária entre os 50-59 anos (grupo de mulheres onde a utilização da THS é mais comum) o risco de TVE é negligenciável. Este fato provavelmente deve-se à raridade do evento nestas idades e à maior probabilidade de inexistência dos outros fatores de risco [8].

Mulheres com história de doença tromboembólica em que o uso de THS é considerado, deverão ser alertadas para o potencial risco acrescido a que estão sujeitas [6].

Função cognitiva

As queixas de perda de função cognitiva são comuns durante a menopausa. As mulheres na pós-menopausa têm um risco acrescido de demência que se supõe estar associado aos baixos níveis de estrogénio [8].

Os resultados de diferentes estudos apontam em direcções opostas. Enquanto uns revelaram um menor risco de demência nas mulheres que efetuam THS, outros demonstraram não haver qualquer papel protetor no que respeita à performance cognitiva ou incidência de demência com a utilização da THS [9]. Os resultados do WHIMS não permitem tirar conclusões no que respeita ao papel da THS quando

iniciada precocemente e mostram que existe um aumento do risco de demência nas mulheres com mais de 65 anos. Face a estes resultados, a demência não deverá constituir indicação para iniciar ou manter a THS [15].

Cancro do ovário

O cancro epitelial do ovário é o tumor ginecológico com pior prognóstico, em parte porque a maioria dos diagnósticos é já feita numa fase avançada [2].

Uma meta-análise de estudos observacionais mostrou que havia um ligeiro, porém, significativo, aumento do cancro do ovário em mulheres que fazem THS há mais de 10 anos [20]. Também o WHI EEC - AMP revelou um aumento, porém não significativo, de risco para este tipo de cancro [19].

O risco de cancro do ovário, de acordo com a evidência atual, não deverá ser considerado um critério major aquando da ponderação sobre o uso/prescrição de THS, uma vez que o risco associado, quando a terapêutica é de curta duração, não é significativo [19].

Benefícios

Sintomas vasomotores

Os sintomas vasomotores são vulgarmente conhecidos por “calores”, afrontamentos e suores noturnos e acompanham-se frequentemente por ansiedade, palpitações e sudorese intensa [1]. Estas queixas constituem o principal motivo de ida à consulta e afetam cerca de 60-80% das mulheres, sendo que, numa percentagem significativa, chegam a interferir com a qualidade de vida [8].

Estes sintomas são mais prevalentes nos primeiros anos da menopausa e parecem ser mais frequentes em mulheres com: excesso de peso; tabagismo; história de dores pré-menstruais; pouca atividade física e anexetomia bilateral [3].

Nas mulheres saudáveis, o uso de estrogénio está associado a um risco muito baixo. Por outro lado, o uso da terapêutica com estrogénios está contra-indicado em mulheres que apresentem determinados fatores de risco, como por exemplo: história de cancro da mama; doença coronária; história de eventos tromboembólicos, ou naquelas que apresentam um risco elevado para o desenvolvimento de qualquer uma destas patologias [3, 8, 14]. Atualmente, o alívio da sintomatologia vasomotora constitui a principal indicação para iniciar THS [5, 14].

Qualidade de vida

O efeito do estrogénio no que respeita ao impacto na qualidade de vida, varia de acordo com a idade da mulher e com a presença de sintomas e/ou comorbilidades [28].

No HERS, a maioria das mulheres não apresentava sintomatologia vasomotora de base e, na avaliação dos parâmetros: atividade física; energia/fadiga; saúde mental e sintomas depressivos, observou-se um grande declínio na capacidade física e falta de energia nas mulheres que estavam a fazer terapêutica com estrogénio, em comparação com o grupo placebo. Contudo, não foram detectadas alterações em termos de saúde mental ou sintomas depressivos. Por outro lado, no grupo com sintomatologia vasomotora *a priori*, a terapêutica com estrogénio apresentou benefícios em termos de saúde mental e notou-se uma diminuição nos sintomas depressivos, mas não foi observado qualquer efeito no âmbito da capacidade física e energia [29].

No WHI, em que a população do estudo era mais velha e era assintomática, o impacto da terapêutica com estrogénio nas variáveis da qualidade de vida: vitalidade; saúde geral; saúde mental; sintomas depressivos e satisfação sexual foi praticamente nulo. Contudo, ficou demonstrada uma melhoria mínima na qualidade do sono e sintomas relacionados [4].

Perturbações genitourinárias

O défice de estrogénio nas mulheres na pós-menopausa causa atrofia urogenital. Esta responsável pelo surgimento de problemas urinários (incontinência urinária e infecções urinárias de repetição) e problemas genitais (secura vaginal, dispareunia e laxidão pélvica) [30].

A terapêutica estrogénica, em particular a de aplicação local, tem-se mostrado eficaz tanto no tratamento dos sintomas relacionados com a atrofia vaginal, como na diminuição da frequência das infecções urinárias de repetição, (particularmente quando

existe uma limitada eficácia no uso de antimicrobianos pela presença de estirpes bacterianas resistentes) bem como no tratamento dos problemas genito-urinários [31].

Osteoporose

Existe uma associação clara entre os baixos níveis de estrogênio durante a pós-menopausa e o desenvolvimento da osteoporose, assim como com as fraturas relacionadas com esta condição. A mulher pós-menopausica está numa posição vulnerável no que a esta patologia diz respeito [8].

De acordo com os resultados do estudo realizado pela WHI, a utilização da THS (EEC isolado ou EEC-AMP) apresenta um papel protetor no que respeita à osteoporose e às fraturas osteoporóticas, principalmente a nível das fraturas vertebrais e da bacia [32]. Este efeito benéfico cessa logo após a suspensão da terapêutica. Para a obtenção do efeito preventivo, seria necessário manter a THS *ad eternum* [4].

Apesar de a THS ser considerada uma terapêutica eficaz na prevenção da osteoporose na pós-menopausa, os riscos, nomeadamente a nível cardiovascular, a ela associados fazem com que não deva ser utilizada como terapêutica de primeira linha. Neste sentido, a sua utilização está limitada a mulheres cujo risco seja significativo e a resposta a outro tipo de terapêuticas não seja adequada, ou então a mulheres em que já haja indicação para tratamento com THS por sintomatologia vasomotora. [4, 10].

Cancro colo-rectal

O papel da THS no desenvolvimento do cancro colo-rectal ainda permanece desconhecido. Vários estudos observacionais sugerem que as células destes órgãos têm receptores para estrogénio [8]. Em termos de mortalidade e incidência, o cancro colo-rectal é o terceiro mais frequente na mulher, sendo que o seu pico de incidência encontra-se entre os 60 e os 70 anos [2].

A primeira análise dos resultados do estudo do WHI indicava que a incidência de cancro colo-rectal era inferior no grupo que tinha feito EEC - AMP quando comparado com o grupo placebo. Apesar do número total de casos ser mais elevado no grupo placebo, o número de casos num estadio mais avançado e com pior prognóstico era substancialmente maior no grupo que tinha feito EEC - AMP [33]. Já no grupo que fez EEC isolado não houve diminuição do risco de cancro colo-rectal, nem aumento da tendência para um pior prognóstico [9]. Todavia, uma análise mais recente destes resultados mostrou que a baixa incidência observada no grupo que tinha feito EEC - AMP podia ser devido a um atraso no diagnóstico, por atribuição dos sintomas relativos ao cancro colo-rectal ao próprio uso da THS. Para além disso, verificou-se que passado aproximadamente 8 anos de tratamento e de *follow-up*, não havia qualquer efeito protetor na mortalidade causada pelo cancro colo-rectal nas mulheres que tinham feito a THS. Os resultados do estudo do WHI e dos estudos observacionais indicam que o potencial benefício clínico que pode advir do uso da THS no cancro colo-rectal não justifica a sua utilização, quando ponderados os riscos associados [34].

Indicações e contra-indicações

As principais indicações e contra-indicações da THS, descritas na Tabela 3, baseiam-se nos efeitos benéficos e prejudiciais dos estrogénios e progestativos [1, 2, 6].

As indicações e contra-indicações não são imutáveis e deverão ser revistas periodicamente [1].

Tabela 2 Indicações e contra-indicações do uso da THS³.

Indicações	Contra-indicações
Tratamento de sintomas vasomotores (severos a moderados)	História de cancro da mama (passada, presente ou suspeita)
Tratamento da atrofia urogenital	Neoplasia maligna hormono-dependente (conhecida ou suspeita)
Osteoporose ⁴	Hemorragia vaginal de causa não identificada
	Hiperplasia endometrial não tratada
	Tromboembolismo venoso
	Doença cardiovascular estabelecida (HTA não controlada ou Doença coronária)
	Doença hepática aguda
	Hipersensibilidade conhecida aos compostos da THS
	Porfiria

³ Segundo Goodman, N.F et al [6].

⁴ A THS só deverá ser ponderada na mulher em que a resposta a outro tipo de terapêuticas não seja adequada, ou então em mulheres em que já haja indicação para tratamento com THS por sintomatologia vasomotora.

O futuro da THS

Com a publicação dos primeiros resultados do WHI em Julho de 2002, verificou-se uma queda acentuada na prescrição e no uso da THS [8, 9, 35].

Estudos *cohort* e análises críticas do WHI identificaram vários aspectos que requeriam investigação adicional. Dentro destes, destaca-se o impacto na relação risco/benefício que a THS tem quando utilizada pelas principais candidatas a este tipo de terapêutica, as mulheres sintomáticas na faixa etária entre os 50-55 [5].

A longo prazo, existe uma série de medidas a ser implementadas com o intuito de esclarecer tanto os profissionais de saúde, como as mulheres candidatas a este tipo de terapêutica. Estudos devem ser realizados no sentido de obter esclarecimentos mais exatos sobre o impacto da THS nas várias patologias. Para além disso, também deverão ser feitas investigações com o objetivo de otimizar a terapêutica [14].

Em termos práticos, o futuro da THS está dependente de: disseminação da literatura sobre os estudos realizados no plano dos riscos e benefícios, tanto a doentes como aos médicos, no sentido de informar ambos sobre os vários níveis de evidência dos resultados [5, 14]; continuação das investigações sobre a dose mínima eficaz, a melhor via de administração e sobre quais as melhores preparações hormonais; tentativa para encontrar grupos específicos de mulheres que, pelo seu padrão genético, apresentem risco ou benefício acrescido com a toma da THS [8]; estudos que examinem as taxas de incidência de eventos cardiovasculares, AVC, cancro da mama, entre outras patologias que têm vindo a ser associadas à THS, em mulheres na faixa etária entre os 50-55 anos e que iniciem THS pela primeira vez [24].

Conclusão:

A menopausa e o envelhecimento são entidades que estão relacionados com o surgimento e a progressão de várias condições crônicas (DC, AVC, osteoporose, demência e neoplasias malignas), bem como com o surgimento de sintomatologia vasomotora e outras condições do foro genito-urinário. Todas estas condições requerem avaliação por parte dos especialistas responsáveis pelos cuidados de saúde da mulher. Nessa avaliação, entre outros parâmetros, deverá ser ponderado o uso da THS.

A THS é a medida de eleição para o tratamento de sintomas vasomotores moderados/severos (afrotamentos e suores noturnos) em mulheres pós-menopausicas, sem história de cancro da mama, nem de doença cardiovascular. Já no que diz respeito à osteoporose, a prescrição está indicada apenas em mulheres que apresentem também sintomas vasomotores, ou então quando outras terapêuticas de primeira linha demonstraram ser ineficazes. Nestas situações, o uso da THS traduziu-se numa melhoria significativa na qualidade de vida.

Os resultados de estudos publicados ao longo dos últimos anos estudos permitem estabelecer um nexo de causalidade entre a THS e o risco cardiovascular, bem como com o desenvolvimento de neoplasias ginecológicas. Todavia, atualmente crê-se que essa associação está em grande parte dependente de fatores intrínsecos à mulher, como ao próprio esquema terapêutico.

Apesar da evolução assistida nas últimas décadas na questão do risco/benefício da THS, ainda há várias questões a que falta dar resposta e às quais se espera que as investigações futuras tragam os necessários esclarecimentos.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Manuel Teixeira Veríssimo, pela sua orientação, disponibilidade, pelas opiniões e críticas e pela total colaboração no solucionar de dúvidas e problemas que foram surgindo ao longo da realização deste trabalho.

Ao Zé e à Natália, pelo seu apoio incondicional e pelo incentivo recebido ao longo destes meses.

Referência bibliográfica:

1. Cavadas, L.F., et al., [Management of menopause in primary health care]. *Acta Med Port*, 2010. **23**(2): p. 227-36.
2. Sociedade Portuguesa de Ginecologia e Sociedade Portuguesa de Menopausa: Consenso e Estratégias Para a Saúde da Mulher na Pós-Menopausa., in S.P.O.G. 2004. p. 1-80.
3. Belisle, S., et al., Canadian Consensus Conference on menopause, 2006 update. *J Obstet Gynaecol Can*, 2006. **28**(2 Suppl 1): p. S7-94.
4. Marjoribanks, J., et al., Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. **7**: p. CD004143.
5. Sturdee, D.W., et al., Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*, 2011. **14**(3): p. 302-20.
6. Goodman, N.F., et al., American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause: executive summary of recommendations. *Endocr Pract*, 2011. **17**(6): p. 949-54.
7. Anderson, G.L., et al., Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2004. **291**(14): p. 1701-12.
8. Santen, R.J., et al., Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. **95**(7 Suppl 1): p. s1-s66.
9. Taylor, H.S. and J.E. Manson, Update in hormone therapy use in menopause. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. **96**(2): p. 255-64.
10. Rossouw, J.E., 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**(3): p. 321-33.
11. Rossouw, J.E., et al., Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*, 2007. **297**(13): p. 1465-77.
12. Martin, K.A. and J.E. Manson, Approach to the patient with menopausal symptoms. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. **93**(12): p. 4567-75.
13. Theroux, R., Women's decision making during the menopausal transition. *J Am Acad Nurse Pract*, 2010. **22**(11): p. 612-21.
14. North American Menopause, S., Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 2010. **17**(2): p. 242-55.
15. Shumaker, S.A., et al., Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003. **289**(20): p. 2651-62.
16. Beral, V. and C. Million Women Study, Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*, 2003. **362**(9382): p. 419-27.
17. Grady, D., 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**(1): p. 49-57.
18. Strom, B.L., et al., Case-control study of postmenopausal hormone replacement therapy and endometrial cancer. *Am J Epidemiol*, 2006. **164**(8): p. 775-86.
19. Anderson, G.L., et al., Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*, 2003. **290**(13): p. 1739-48.

20. Chlebowski, R.T., et al., Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*, 2003. **289**(24): p. 3243-53.
21. Dietel, M., M.A. Lewis, and S. Shapiro, Hormone replacement therapy: pathobiological aspects of hormone-sensitive cancers in women relevant to epidemiological studies on HRT: a mini-review. *Hum Reprod*, 2005. **20**(8): p. 2052-60.
22. Prentice, R.L., et al., Estrogen plus progestin therapy and breast cancer in recently postmenopausal women. *Am J Epidemiol*, 2008. **167**(10): p. 1207-16.
23. Rosano, G.M., et al., Hormone replacement therapy and cardioprotection: a new dawn? A statement of the Study Group on Cardiovascular Disease in Women of the Italian Society of Cardiology on hormone replacement therapy in postmenopausal women. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2009. **10**(1): p. 85-92.
24. Rosano, G.M., C. Vitale, and M. Fini, Hormone replacement therapy and cardioprotection: what is good and what is bad for the cardiovascular system? *Ann N Y Acad Sci*, 2006. **1092**: p. 341-8.
25. Manson, J.E., et al., Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med*, 2007. **356**(25): p. 2591-602.
26. Bath, P.M. and L.J. Gray, Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ*, 2005. **330**(7487): p. 342.
27. Cushman, M., et al., Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*, 2004. **292**(13): p. 1573-80.
28. Col, N.F., et al., Short-term menopausal hormone therapy for symptom relief: an updated decision model. *Arch Intern Med*, 2004. **164**(15): p. 1634-40.
29. Hlatky, M.A., et al., Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. *JAMA*, 2002. **287**(5): p. 591-7.
30. Castelo-Branco, C., et al., Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas*, 2005. **52 Suppl 1**: p. S46-52.
31. Stamm, W.E., Estrogens and urinary-tract infection. *J Infect Dis*, 2007. **195**(5): p. 623-4.
32. Cauley, J.A., et al., Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*, 2003. **290**(13): p. 1729-38.
33. Chlebowski, R.T., et al., Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*, 2004. **350**(10): p. 991-1004.
34. Prentice, R.L., et al., Colorectal cancer in relation to postmenopausal estrogen and estrogen plus progestin in the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009. **18**(5): p. 1531-7.
35. Nelson, H.D., et al., Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendations. *Ann Intern Med*, 2012. **157**(2): p. 104-13.