

# Terapia estrogênica no climatério: qual a melhor via? Uma resposta baseada nas melhores evidências

Estrogen therapy in climacteric: what is the best route? An answer based on the best evidences

Angela Maggio da Fonseca<sup>1</sup>  
Vicente Renato Bagnoli<sup>1</sup>  
Wilson Maça Yuki Arie<sup>1</sup>  
Georges Fassolas<sup>1</sup>  
Pérsio Yvon Adri Cezarino<sup>1</sup>  
Edmund Chada Baracat<sup>1</sup>

## Palavras-chave

Climatério  
Menopausa  
Fogachos  
Incontinência urinária

## Key words

Climacteric  
Menopause  
Hot flashes  
Urinary incontinence

## Resumo

Foi realizada uma pesquisa abrangente acerca de revisões sistemáticas, trabalhos randomizados e controlados, utilizando o banco de dados, Medline, Pubmed, Scielo e Biblioteca Cochrane com descritores apropriados para avaliar os efeitos das diferentes vias de administração dos estrogênios nas principais indicações da terapia estrogênica para o controle dos sintomas atribuídos à deficiência estrogênica do climatério (sintomas vasomotores e atrofia urogenital). Concluiu-se que, para os sintomas vasomotores, a administração de estrogênios pelas vias oral ou não-oral são eficientes. No caso da atrofia urogenital, a administração de estrogênios pela via vaginal parece ser mais eficaz do que a sistêmica.

## Abstract

To evaluate the influence of different forms of estrogens delivery on the primary indication of estrogen therapy in postmenopausal women for the control of symptoms attributed to estrogen deficiency (vasomotor symptoms and urogenital atrophy) a comprehensive literature search was conducted using the database Medline, Pubmed, Scielo and Cochrane Library with appropriate key words for systematic reviews and controlled randomized trials on the subjects. It was concluded that, for vasomotor symptoms, oral or non-oral routes of estrogens administrations are safe and effective, and for urogenital atrophy, the vaginal route has showed to be better than systemic route.

<sup>1</sup> Clínica Ginecológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil  
Endereço para correspondência: Angela Maggio da Fonseca – Avenida Pompéia, 515 – Pompéia – São Paulo (SP) – Brasil – CEP 05023-000 –  
E-mail: am.fonseca@uol.com.br

## Introdução

Segundo Halbe<sup>1</sup> et al., 2005, climatério e pós-menopausa não representam doenças, mas são estados caracterizados pela crescente carência estrogênica e pelos fenômenos do envelhecimento. A terapia hormonal do climatério é, portanto, a terapia estrogênica. Esta terapia tem sido utilizada por mulheres menopausadas desde 1896 (D).

Com a publicação do livro “*Feminine Forever*” de Robert Wilson, em 1966, no qual o climatério é tratado como endocrinopatia, houve um aumento das prescrições dos estrogênios em mais de 400%, chegando a 26,7 milhões em 1975, o que tornou os estrogênios uma das cinco medicações mais prescritas nos Estados Unidos. Em meados de 1975, pesquisadores reconheceram a associação entre a terapia estrogênica isolada e o câncer de endométrio e, depois, breve diminuição da utilização da terapia estrogênica, os médicos começaram a prescrever rotineiramente a terapia estro-progestogênica nas mulheres com o útero intacto.

A terapia hormonal no climatério sofreu enorme desgaste desde a publicação dos resultados de dois trabalhos multicêntricos randomizados, o “*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)*”, na prevenção secundária das doenças cardiovasculares (DCV), de 1999, e o “*Women Health Initiative Study (WHI)*”, na prevenção primária das DCV, de 2002, além de um trabalho observacional de grande porte, o “*Million of Women Study (MWS)*”, de 2003. Estes trabalhos demonstraram que a suposta proteção cardiovascular encontrada em trabalhos observacionais anteriores não existia e que a mortalidade global da mulher menopausada era maior entre as mulheres que haviam feito uso da terapia hormonal do que aquelas que não haviam utilizado o hormônio.

Após as publicações dos citados estudos em 2002, a utilização de estrogênios diminuiu para 28% neste grupo de mulheres. A prescrição anual de estrogênios diminuiu 38%, de 91 milhões de prescrições em 2001 para 56,9 milhões. O maior declínio na estrogênio-terapia ocorreu entre as usuárias da via oral, contrastando com a via parenteral que permaneceu estável. Outros países também acusaram o impacto da publicação dos resultados do HERS e do WHI em mulheres climatéricas, assim, Silverman e Kokia, em Israel, verificaram que, em 2001, 20% das mulheres climatéricas daquele país utilizavam produtos estrogênicos contra 10% em 2007 ( $p=0,001$ ). Produtos administrados por via vaginal aumentaram de 5% em 1999 para 18% em 2007. Houve aumento da porcentagem de mulheres acima de 55 anos de idade que iniciaram com produtos vaginais (62% em 1999

para 82% em 2007). Após 2002, as novas usuárias de terapia oral abandonaram a utilização mais rapidamente do que aquelas que iniciaram o tratamento antes de 2002. A tibolona foi responsável por um aumento na procura por drogas utilizadas pela via oral (12% em 2003 para 29% em 2007). Os autores concluíram que os achados do WHI tiveram rápido e sustentado impacto na terapia estrogênica em uma larga população israelita, incluindo grande diminuição na utilização, particularmente nas preparações por via oral, assim como redução na duração da terapia e aumento da utilização de preparados vaginais e tibolona.

Nos dois trabalhos randomizados, foram utilizadas doses fixas de estrogênios equinos conjugados 0,625 mg/dia em associação a um único progestógeno, o acetato de medroxiprogesterona na dose de 2,5 mg/dia. A extrapolação dos resultados de ensaios clínicos randomizados baseados em populações ou grupos para avaliar dose fixa e padronizada de estrogênio, por período de tempo pré-determinado, não pode ser aplicada para outros produtos ou para mulheres individualizadas cujas biológicas diferem da população estudada. A decisão de prescrever estrogênios para a mulher no climatério deve ser considerada no contexto da qualidade de vida da mulher e ajustada com o tempo de utilização para assegurar a máxima eficácia e minimizar os riscos. Para o manuseio da mulher menopausada, os benefícios e os riscos da terapia hormonal precisam ser analisados criticamente. Existem diferenças nos riscos envolvidos quando a terapia hormonal é iniciada nos primeiros dez anos após a menopausa e/ou no grupo de mulheres com idade entre 50 e 59 anos, e os riscos quando a terapia hormonal é iniciada mais tarde na vida.

No passado, recomendava-se o uso prolongado da terapia hormonal, pois as evidências demonstravam os benefícios dos estrogênios na prevenção da DCV, fraturas osteoporóticas, câncer colorretal, demência e reduzindo a mortalidade global; assim, a mulher era aconselhada a fazer a terapia estrogênica indefinidamente. No entanto, os resultados do WHI precipitaram uma reversão dessas recomendações. Atualmente, é recomendada, somente quando estiver indicada, a prescrição do estrogênio, mas na menor dose eficaz e durante o menor tempo consistente com os objetivos do tratamento e com os fatores de risco da mulher individualizada.

## Objetivo

O objetivo deste trabalho foi rever as evidências sobre a melhor via de administração de estrogênios para o tratamento dos sintomas climatéricos (ondas de calor e manifestações urogenitais) nesta fase da vida da mulher.

## Metodologia

Para responder às questões propostas no objetivo, foram consultadas revisões sistemáticas de trabalhos relevantes randomizados e controlados que compõem o banco de dados Medline/Pubmed, publicadas a partir de 2002, isto é, após a data de publicação dos resultados do trabalho WHI (*Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators*, 2002), SciELO e na Biblioteca Cochrane. Foram considerados na seleção inicial os trabalhos que contivessem ao menos o resumo de um dos descritores empregados. Os descritores utilizados para esta pesquisa foram: *estrogen therapy, postmenopausal symptoms, vasomotor symptoms, urogenital atrophy, urinary incontinence, oral estrogen delivery, non-oral estrogen deliveries*. Para o presente estudo, foi possível selecionar oito revisões sistemáticas e 145 trabalhos randomizados, dos quais foram escolhidos 31 trabalhos realizados com metodologia adequada, recentes e que apresentavam informações relevantes para responder às questões formuladas no objetivo.

## Resultados

A partir dos dados presentes nos estudos selecionados, as informações de relevância sobre o tema em análise são comentadas e discutidas a seguir:

### Terapia hormonal por via oral

Na terapia hormonal por via oral, os estrogênios mais empregados são: os estrogênios conjugados, os estrogênios conjugados equinos, o estradiol micronizado e o valerato de estradiol. Prefere-se a via oral pela maior facilidade de administração e controle, porém podem ser necessárias doses mais elevadas, pois os estrogênios por esta via sofrem alguma inativação hepática. Após administração oral, o estradiol micronizado e o valerato de estradiol são metabolizados no intestino delgado e somente 10% alcançam a circulação como estradiol. Posteriormente, o metabolismo no fígado converte grande proporção de estradiol em estrona, que logo é convertida em sulfato de estrona e pode ser excretada pela urina e bile, sem produzir o efeito desejado. Conseqüentemente, após dose oral de estradiol, os níveis plasmáticos de estrona e sulfato de estrona são consideravelmente superiores aos do estradiol, processo que também ocorre com estrogênios equinos conjugados. Em doses equivalentes, a terapia oral resulta em efeito maior no aumento do colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade), diminuição do colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) e aumento do triglicéride. Por outro lado, há estímulo da produção de angiotensinogênio, que pode ser responsável pela elevação da pressão arterial e da proteína transportadora dos hormônios sexuais.

Segundo a última edição do Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF 2008/09), no Brasil, para a via oral são comercializados os seguintes produtos contendo apenas estrogênios: estriol, estrogênios conjugados, estrogênios equinos conjugados, estradiol micronizado e valerato de estradiol. Apesar de existir o dietilestilbestrol no comércio brasileiro, este potente estrogênio sintético tem indicação restrita, no climatério, apenas ao tratamento de certos tipos de cânceres de mama. Nos Estados Unidos, o etinilestradiol, outro estrogênio sintético, também é utilizado no tratamento hormonal por via oral no climatério.

### Terapia hormonal por via não-oral

A via não-oral difere da oral quanto à passagem hepática, o que pode ser vantajoso em alguns casos e contraindicado em outros. A administração do estradiol por via não-oral elimina o metabolismo de primeira passagem do estradiol para a menos ativa estrona e mantém níveis sanguíneos mais constantes nos produtos de liberação. A administração parenteral resulta em relação estrona/estradiol de aproximadamente 1:1, que se assemelha à encontrada na pré-menopausa. Não existem evidências rigorosas de trabalhos clínicos de larga escala, prospectivos, randomizados e duplo-cegos sobre os efeitos diferenciados nas formulações dos hormônios ou nas vias de administração<sup>2(D)</sup>. Os estrogênios em apresentações não-orais mais empregados na prática clínica são:

- Injetáveis: na via intramuscular, a vida média do medicamento apresenta oscilações e na via endovenosa, o tempo de circulação é muito pequeno<sup>2(D)</sup>. Arie et al.<sup>3(A)</sup>, em trabalho randomizado com mulheres histerectomizadas, demonstraram que a aplicação de uma dose da associação de estrogênios e androgênios aumentava, na primeira semana, os níveis de estradiol e de testosterona de 18,88 (± 14,77) pg/mL e 18,32 (± 10,19) ng/mL para e 147,05 (± 53,95) pg/mL (p<0,001) e 529,75 (± 238,65) ng/mL (p<0,001), respectivamente.
- Implantes subdérmicos: no Brasil, é comercializado um implante contendo 25 mg de estradiol. Após a inserção do implante, o nível de estradiol plasmático atinge 110 pg/mL em poucos dias e mostra declínio gradual para aproximadamente 40 pg/mL em seis meses, quando é inserido novo implante<sup>2(D)</sup>.
- Via transdérmica: com a intenção de evitar os efeitos hepáticos indesejáveis dos estrogênios, foi introduzido o primeiro adesivo transdérmico em 1985. Este adesivo com reservatório alcoólico de estradiol requeria trocas frequentes e eram comuns reações locais e grandes taxas de descontinuidade do método. O sistema matricial, em que o estradiol e o

adesivo são misturados através de adesivos acrílicos, sanou esses problemas.

- Via percutânea: o gel de estradiol é aplicado diariamente na pele do dorso, dos membros superiores ou das coxas, deixando-se secar por dois a três minutos. As concentrações de estradiol são comparáveis às observadas nos adesivos, e as reações locais são discretamente mais leves.
- Via vaginal: a via vaginal absorve estrogênios e outros medicamentos na forma de óvulos ou cremes com intensa ação local, podendo manter níveis sistêmicos por três ou quatro semanas. A estrona é mais bem absorvida pela mucosa vaginal do que o estradiol. O estriol tem ação predominantemente local<sup>2</sup>(D). No Brasil, são disponibilizados os seguintes produtos para uso vaginal: promestriene (creme e cápsulas vaginais), estrogênios conjugados (creme vaginal) estrogênios equinos conjugados (creme vaginal), estriol (creme vaginal). Os diversos estrogênios existentes para utilização por via vaginal têm efeitos locais diversificados; assim, Kobata et al.<sup>4</sup>(A) verificaram, em mulheres com incontinência urinária de esforço, que a melhora desta afecção foi mais significativa com o uso de creme contendo estrogênios equinos conjugados do que com o estriol, e que estes dois preparados foram mais efetivos do que o promestriene. Apesar de inexistentes no Brasil (DEF 2008/2009), estão disponíveis nos Estados Unidos comprimidos vaginais com estradiol e o anel vaginal, com núcleo de acetato de estradiol envolto por um polímero que assegura liberação controlada do medicamento.
- Progestógenos: embora os progestógenos não sejam o objetivo principal desta revisão, devem ser comentados, pois seu uso somente tem indicação quando adicionado à terapia estrogênica para diminuir o risco do carcinoma endometrial. Os progestógenos utilizados são sintéticos porque a progesterona é pobremente absorvida pela via oral, mesmo em sua forma micronizada. Os progestógenos são análogos sintéticos da progesterona desenvolvidos para evitar os problemas da pobre absorção oral da progesterona e sua rápida metabolização durante a primeira passagem pelo fígado.

Nas diretrizes do NAMS (*North American Menopause Society*) de 2003, os autores concluíram que a adição do progestógeno à terapia estrogênica deve ser feita sempre que a mulher tiver o útero intacto para prevenir o elevado risco de hiperplasia e carcinoma endometrial induzido pelos estrogênios. Não houve consenso sobre o regime ideal para todas as mulheres. Alterando o tipo de progestógeno, a via e o regime de administração, os clínicos podem individualizar o tratamento para minimizar os efeitos adversos, principalmente o sangramento uterino, e

limitar qualquer efeito nos benefícios da estrogênio-terapia, enquanto protegem adequadamente o endométrio. Assim como os estrogênios, os progestógenos podem ser administrados por via oral e por via não-oral. Das vias parenterais, uma via que tem sido bastante estudada é a via intrauterina: o sucesso do DIU anticoncepcional contendo 52 mg de levonorgestrel, que libera 20 mcg deste hormônio ao dia e é eficiente por cinco anos, fez com que os pesquisadores estudassem esta via de administração para a proteção endometrial durante a estrogênio-terapia do climatério<sup>5</sup>(A).

## Indicações da terapia estrogênica no climatério

Após a divulgação dos resultados do WHI em 2002, diretrizes de diversos países reduziram as indicações da terapia hormonal no climatério. Assim, já em 2003, o NAMS recomendava a terapia hormonal somente para o tratamento dos sintomas climatéricos e, ainda assim, com a menor dose efetiva e durante o menor tempo possível.

Enquanto as evidências se acumulam, está em discussão a questão de como oferecer a melhor prática clínica na tentativa de tanto aliviar os sintomas da menopausa quanto de prevenir, a longo prazo, as doenças degenerativas da pós-menopausa. No entanto, existem poucos trabalhos de longa duração de diferentes formulações hormonais em mulheres sintomáticas, que também calculem os riscos iniciais para DCV, câncer de mama e osteoporose. Na maioria dos casos, prescrição individualizada associada a uma mudança do estilo de vida poderá assegurar nítidos efeitos benéficos nos sintomas climatéricos, na qualidade de vida, na sexualidade e na osteoporose, com raros efeitos adversos graves. Com a divulgação dos novos resultados do WHI, o *European Menopause and Andropause Society* (EMAS) aprovou, em 2005, pesquisas, em mulheres sintomáticas, com novas formulações de terapia hormonal, de maneira a afetar positivamente a relação benefícios/riscos, devendo incluir informações específicas sobre qualidade de vida, assim como dados relacionados às tradicionais diferenças nas modalidades de tratamento usadas pelos norte-americanos e europeus e diferenças em relação ao índice de massa corpórea (IMC), estilo de vida e dieta. Em mulheres com climatério precoce, os dados atuais suportam benefício global da terapia hormonal. Em mulheres com alto risco para fraturas osteoporóticas, uma terapia sistêmica de longa duração pode ser considerada, particularmente quando as terapias alternativas são inapropriadas ou ineficientes, pois os benefícios superam os riscos. Em contraste, os sintomas urogenitais podem

ser tratados de forma eficiente e segura com terapia local de longa duração.

Na América Latina, a terapia hormonal foi discutida em um painel realizado em Salvador, Bahia, em 2006, com especialistas que concluíram que a terapia hormonal permanece como opção terapêutica segura e eficiente para as mulheres latino-americanas no climatério.

O posicionamento do NAMS, em 2007, era de utilizar a terapia estrogênica apenas para tratar sintomas vasomotores ou vulvovaginais, mas, em julho de 2008, alterou estas recomendações, argumentando que novos dados suportariam seu início próximo à época da menopausa para tratar os sintomas a ela relacionados ou reduzir distúrbios como a osteoporose e/ou fraturas em mulheres menopausadas selecionadas. No entanto, o Comitê de Práticas Ginecológicas do Colégio Norte-americano de Tocoginecologistas (ACOG), em novembro de 2008, recomendou que a terapia hormonal ainda seja limitada ao tratamento dos sintomas da menopausa, na menor dose efetiva e pelo menor tempo possível, sendo que o uso contínuo deve ser reavaliado periodicamente.

## Discussão

Os trabalhos selecionados para esclarecer os objetivos desta revisão são direcionados para a avaliação dos efeitos da via oral e não-oral do tratamento estrogênico, para controlar os sintomas vasomotores e urogenitais decorrentes do hipoestrogenismo da mulher climatérica e são a seguir comentados e discutidos.

### Terapia estrogênica nos sintomas climatéricos

Mulheres no climatério, em geral, apresentam uma variedade de sintomas, incluindo sintomas vasomotores, sintomas vaginais, incontinência urinária, distúrbios do sono, disfunção sexual, depressão, ansiedade, labilidade do humor, perda de memória, fadiga, cefaleia, dores articulares e ganho de peso. No entanto, através de estudos longitudinais, ajustes para idade e outros fatores, somente os sintomas vasomotores (ondas de calor e suores noturnos que podem causar alterações do sono) e os sintomas vaginais são consistentemente associados ao estado de hipoestrogenismo do climatério. Sintomas como a perda de memória e fadiga podem ser apenas decorrência das frequentes ondas de calor ou alterações do sono.

A síndrome da menopausa, climatério descompensado ou moléstia da menopausa ocorre quando as manifestações clínicas dos sintomas ligados ao climatério apresentam uma intensidade que compromete o bem-estar da mulher. A síndrome da menopausa tem como origem a falência gonadal, sendo a falta

de estrogênios a principal causa das manifestações. A terapia hormonal ideal deste estado é a estrogênica. O progestógeno, apesar de também ser um hormônio, é indicado apenas como coadjuvante na terapia hormonal para reduzir os riscos do câncer endometrial em mulheres com útero intacto, como comentado anteriormente.

### Terapia estrogênica nos sintomas vasomotores do climatério.

#### Qual a melhor via?

Os sintomas vasomotores, sensações súbitas de intenso calor com sudorese e ruborização, durando tipicamente de cinco a dez minutos, e suores noturnos são relatados com grande frequência por mulheres na perimenopausa e na pós-menopausa. Existem fortes evidências, de estudos observacionais tanto longitudinais quanto de corte transversal, de que esta fase de transição da menopausa causa os sintomas vasomotores. As ondas de calor raramente ocorrem antes de a mulher entrar nesta transição e ocorrem em maior percentagem em mulheres nas fases tardias deste período. Também ocorrem com maior frequência e maior severidade em mulheres jovens que entram subitamente na menopausa devido à remoção de ovários ou condições médicas e tratamentos que diminuem a capacidade dos ovários de produzirem hormônios. Evidências suplementares que suportam esta associação são fornecidas pelo grande número de trabalhos clínicos intervencionistas de boa qualidade, demonstrando melhora dos sintomas vasomotores com a terapia estrogênica.

Muitos fatores foram implicados na gênese dos sintomas vasomotores, como: hipoestrogenismo, fatores liberadores de hormônios, gonadotrofinas, e neuro-hormônios, como a gaba-pentina. O papel dos estrogênios é crítico, e o valor clínico da terapia estrogênica está bem estabelecido por trabalhos controlados e randomizados, embora por mecanismos nem sempre claros, porém superiores aos realizados com outras drogas.

Com o objetivo de avaliar os efeitos da terapia estrogênica por via oral em comparação ao placebo nos sintomas vasomotores e os efeitos colaterais precoces, MacLennan et al., realizaram uma revisão sistemática para a Cochrane<sup>6</sup>(A), pesquisando apenas os trabalhos randomizados e controlados com placebo com pelo menos três meses de duração. A frequência e a severidade dos sintomas foram analisadas separadamente, junto com a taxa de continuidade e os efeitos colaterais. O número de participantes foi de 3.329, e a duração dos trabalhos variou de três meses a três anos. Houve redução significativa na frequência semanal das ondas de calor (WMD: -17,92 IC: -22,86 a -12,99), equivalente a 75% de redução na frequência (IC: 64,3 a 82,3%) para a terapia hormonal em comparação ao placebo. A severidade dos sintomas também foi significativamente reduzida em comparação ao placebo

(OR: 0,13; IC: 0,07 a 0,23). A falta de adesão por falta de eficácia ocorreu com mais frequência no Grupo Placebo (OR: 10,51; IC: 5,00 a 22,09). A não-continuidade por eventos adversos, em geral mastalgia, edema, dores articulares e sintomas psicológicos, não aumentaram de forma significativa (OR: 1,25; IC: 0,83 a 1,90), embora a ocorrência desses eventos adversos tenha sido significativamente maior no grupo da terapia hormonal (OR: 1,41; IC: 1,00 a 1,99). Entre as mulheres randomizadas para o tratamento com o placebo, houve redução das ondas de calor de 57,7% (IC: 45,1 a 67,7%) entre o início e o fim do trabalho. Os autores concluíram que a terapia estrogênica é efetiva para aliviar as ondas de calor e os suores noturnos. Tratamentos propostos para aliviar tais sintomas devem ser comparados com placebo ou terapia validada, porque o efeito placebo grande é observado em estudos randomizados bem conduzidos, pois os sintomas podem diminuir depois da menopausa e muitas vezes desaparecem. As taxas de descontinuação por efeitos colaterais são discretamente maiores nas usuárias de terapia hormonal. Comparações entre doses hormonais, tipos de produtos e regimes de tratamento requerem análise de trabalhos com comparações específicas.

Na revisão sistemática de Nelson, em 2004, verificou-se que todos os agentes estrogênicos estudados reduziram o número semanal de ondas de calor em comparação ao placebo. Quando possíveis, foram feitas metanálises (estrogênios equinos conjugados, 1 trabalho: WMD (*weighted mean difference*) = -19,1; IC: -33 a -5,1; estradiol oral: 5 trabalhos: WMD = -16,8; IC: -23,4 a -10,2; estradiol transdérmico, 6 trabalhos: WMD = -22,4; IC: -35,9 a -10,4); as diferenças entre os agentes não foram significativas. Mastalgia e sangramento vaginal irregular foram os efeitos adversos mais frequentes entre as usuárias de terapia hormonal. O esquema cíclico ou contínuo e o tipo de progestógeno não puderam ser determinados nas diferenças dos efeitos adversos. O autor concluiu que os estrogênios equinos conjugados por via oral e o estradiol por via oral ou transdérmica são igualmente eficazes no tratamento das ondas de calor e têm efeitos colaterais similares no tratamento de curta duração<sup>7(A)</sup>. Speroff<sup>8(A)</sup>, em trabalho randomizado, comparou a eficácia, tolerabilidade e aceitação de anel vaginal com liberação de 50mcg/dia estradiol (n=113) ou 100 mcg/dia estradiol (n=112) ou anel liberador de placebo (n=108). A severidade dos sintomas vasomotores foi avaliada por um cartão diário e pela escala climatérica de Greene; os sinais e sintomas urogenitais foram avaliados pelo médico, pela paciente e pela citologia vaginal. A satisfação da paciente foi avaliada por questionário apropriado. Houve melhora significativa dos sintomas vasomotores apenas nos grupos de tratamento ativo (p<0,05). Houve tendência à melhora nos sintomas urogenitais referidos pelas pacientes com os anéis ativos

em comparação ao placebo. Nas mulheres com atrofia vaginal, no início do trabalho (n=60), o índice de maturação melhorou significativamente para ambos os grupos de anéis de estradiol (p<0,05) comparados ao grupo placebo. Os escores da escala de Greene total foram melhores nos grupos de anéis ativos em comparação ao placebo (p<0,05). Os anéis vaginais foram bem tolerados. Eventos adversos leves ou moderados ocorreram com a terapia hormonal. O autor conclui que o anel liberador de 50 ou 100 mcg de estradiol é bem tolerado e reduz significativamente o número e a severidade dos sintomas vasomotores, além de melhorar os sintomas urogenitais em comparação ao placebo.

Davis et al<sup>9(A)</sup>, com o objetivo de estudar a eficácia e aceitabilidade do 17 beta-estradiol pelas vias nasal e transdérmica no tratamento dos sintomas climatéricos em mulheres australianas, randomizaram 66 mulheres para receber 300 mcg/dia do hormônio por via nasal e 66 mulheres para receber adesivo matricial com liberação de 17 beta-estradiol 50 mcg/dia por 12 semanas. Ambos os grupos tiveram tratamento alternado por um período de quatro semanas. Os grupos foram analisados em relação aos sintomas climatéricos usando escalas de climatério apropriadas na semana 12 e a aceitabilidade do método por um questionário de satisfação e preferência na 16ª semana. A terapia nasal e transdérmica produziram significativa redução nas escalas modificada de Greene e MENQOL (*Menopause Quality of Life*) e na ocorrência das ondas de calor. A satisfação e a preferência foram similares para ambas as vias. Os autores concluíram que o 17 beta-estradiol nasal tem a mesma eficácia que o estradiol transdérmico em adesivos matriciais, não tendo sido observada diferença na preferência e satisfação da paciente.

Akhila e Pratapjumar<sup>10(A)</sup> estudaram a eficácia clínica, os efeitos colaterais e as taxas de continuidade da utilização de estrogênios por via oral, percutânea e transdérmica: 88 mulheres menopausadas sintomáticas foram randomizadas em três grupos: oral, gel e adesivos, de reservatório ou matricial. Após seguimento de um ano, a melhora sintomática, os efeitos colaterais e as taxas de continuidade foram analisados e observou-se que a porcentagem de pacientes que mostravam total melhora dos sintomas vasomotores foi 62, 95 e 100% entre os grupos oral, gel e adesivos, respectivamente. Da mesma maneira, as porcentagens de 30, 65 e 68% para os distúrbios psicológicos; 64, 100 e 100% para os sintomas genitais e 40, 90 e 100% para sintomas urinários. A incidência de efeitos colaterais, como hemorragia de escape [6 (60%), 6 (71%), e 5 (66%) entre os grupos oral, gel, e adesivos em 6 meses] e mastalgia [5 (14%), 6 (20%) e 5 (18%)] foram comparáveis entre os três grupos. Irritação da pele foi significativamente maior (92% das pacientes) no grupo dos adesivos de reservatório comparada aos adesivos matriciais

(22% das pacientes) e gel (10% das pacientes) no primeiro mês. As taxas de continuidade foram similares nos grupos oral, gel e adesivos matriciais: 81, 83 e 88%, respectivamente. No entanto, a taxa de continuidade no grupo dos adesivos de reservatório foi de apenas 50%. Os autores concluíram que a terapia estrogênica por via transdérmica foi significativamente melhor para controlar os sintomas climatéricos e que os adesivos de reservatório são inaceitáveis em locais de clima tropical, onde os adesivos matriciais e o gel funcionam melhor.

Odabasi et al.<sup>11(A)</sup>, com o objetivo de comparar os efeitos do 17 beta-estradiol pelas vias nasal e transdérmica combinado com progesterona por via vaginal nos sintomas vasomotores e na citologia vaginal, estudaram 80 mulheres menopausadas, entre 42 a 57 anos de idade e que tinham ao menos 17 pontos na *menopause rating scale* (MSR-I); esta escala consiste em um questionário com dez itens que devem ser respondidos numa escala analógica de zero (ausente) a dez (insuportáveis). Estas mulheres foram randomizadas para receber 17 beta-estradiol por via nasal (300 mcg/dia, n=40) ou pela via transdérmica (50 mcg/dia, n=40) continuamente. Todas as mulheres receberam também gel de progesterona por via vaginal duas vezes por semana, 32 mulheres no grupo nasal e 29 no grupo transdérmico completaram o estudo de 12 semanas. Os sintomas vasomotores foram avaliados nas semanas 0, 4, 8 e 12, e o índice de maturação vaginal nas semanas 0 e 12. O escore total do MRS-I, a soma do fator 1 “ondas de calor” e fator 2 “psiquê” diminuiu significativamente em ambos os grupos na semana 4, e o fator 3 “escore da atrofia” diminuiu significativamente no grupo transdérmico na semana 12. O índice de maturação vaginal não mostrou diferenças nos grupos e entre os grupos ao final do estudo. Os autores concluíram que o 17 beta-estradiol por via nasal e transdérmica combinado com gel de progesterona vaginal diminuiu as ondas de calor, mas não causa efeitos significativos na maturação vaginal em 12 semanas de tratamento.

Para investigar os efeitos do estrogênio no sono de mulheres menopausadas, Hachul et al.<sup>12(A)</sup>, fizeram avaliações clínicas, hormonal e com polissonograma que foram repetidas após 12 semanas. Ainda em tratamento com estrogênio ou placebo, elas receberam progesterona por mais 12 semanas e foram submetidas a uma nova polissonografia. Verificou-se que o estrogênio com progesterona foi mais eficaz do que o estrogênio isolado em diminuir a prevalência de movimentos periódicos dos membros, (8,1 *versus* 2,8%), ondas de calor (14,2 *versus* 0%) e bruxismo (11,1 *versus* 0%), à noite, ou sonolência e dificuldade de atenção durante o dia. A prevalência de irregularidades respiratórias, vontade de dormir, ansiedade e dificuldade de

memória diminuíram em ambos os grupos após a adição da progesterona. Os autores concluíram que, embora não tenha afetado significativamente a qualidade do sono, a terapia progesterônica diminuiu a prevalência da vontade de dormir em ambos os grupos, assim como os movimentos periódicos dos membros no grupo tratado com estrogênios.

Com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de três doses do gel de estradiol a 0,1% para reduzir a frequência e severidade dos sintomas vasomotores e sinais da atrofia genital associado com a menopausa, Ackerman et al.<sup>13(A)</sup>, avaliaram 488 mulheres menopausadas em um estudo de 12 semanas comparando placebo com gel de estradiol a 0,1% nas doses de 1,0; 0,5, e 0,25 mg/dia, e com liberação diária estimada de 0,027; 0,009; e 0,003 mg de estradiol, respectivamente. Os objetivos primários foram as alterações na frequência e severidade dos sintomas vasomotores e as alterações nos sinais de atrofia vulvar e vaginal (pH vaginal e porcentagem de células superficiais). O tratamento com estradiol a 0,1% mostrou redução significativa na severidade das ondas de calor em comparação ao placebo a partir da segunda semana de tratamento, mantido durante todo o período de tratamento. Sinais de atrofia vulvar e vaginal foram também significativamente melhorados com as três doses de gel de estradiol a 0,1%. Os autores concluíram que o gel de estradiol a 0,1% por via transdérmica é tratamento efetivo para aliviar os sintomas vasomotores, assim como da atrofia vulvovaginal, associados com a menopausa. O gel de estradiol a 0,1% oferece múltiplas opções de dose, permitindo a terapia individualizada, incluindo a menor dosagem efetiva disponível (0,25 mg que libera 0,003 mg/dia) para tratar os sintomas vasomotores da menopausa.

Embora alguns trabalhos apontem efeitos melhores para algumas vias de administração dos estrogênios, os trabalhos randomizados e com maior força de evidência apontam uma eficácia semelhante para as diferentes vias de administração.

## Terapia estrogênica nos sintomas urogenitais do climatério.

### Qual a melhor via?

A atrofia vaginal é motivo frequente de queixa entre as mulheres menopausadas, e os sintomas incluem secura vaginal, prurido, desconforto e dispareunia. A patogênese da atrofia urogenital – colpite atrófica, síndrome uretral e incontinência urinária – está diretamente associada à diminuição da síntese e disponibilidade dos estrogênios. A distribuição e os tipos de receptores estrogênicos nos tecidos pélvicos – epitélio vaginal, trígono vesical, uretra e tecido de sustentação do assoalho pélvico – variam com o estado reprodutivo e com a idade; por exemplo, o número de receptores estrogênico-beta diminuiu significativamente com a menopausa.

Os estrogênios mantêm o trofismo do epitélio vaginal e das estruturas vizinhas por dois mecanismos fisiológicos: fluxo sanguíneo pélvico e glicogenização do epitélio vaginal.

Diversos trabalhos clínicos documentaram de forma consistente a eficácia do tratamento local da colpíte atrófica e da síndrome uretral. Resultados equivalentes foram obtidos com diversos métodos de aplicação, isto é, cremes, comprimidos ou anéis vaginais. A farmacocinética da absorção varia conforme o tipo de preparação utilizada. Diversos cremes estrogênicos podem resultar em níveis estrogênicos sistêmicos maiores e aumento na incidência de hiperplasia endometrial. A utilização da estrogênio-terapia de baixa dose demonstrou ser efetiva no tratamento da atrofia urogenital tanto em estudos de curta como de longa duração. Desafortunadamente, muitas mulheres idosas não discutem os sintomas da atrofia urogenital e muitas acreditam que a incontinência é consequência normal do envelhecimento. O epitélio vaginal é mais bem monitorado pelo teste do pH vaginal. Estrogenioterapia vaginal de baixa dose é melhor para a atrofia genital, que pode ser utilizada como suplemento da estrogênio-terapia sistêmica quando indicada.

Baseado em revisão sistemática, o NAMS, em 2007, divulgou suas diretrizes em que os estrogênios por via vaginal para o tratamento da atrofia genital com estrogênios de baixa dose é eficaz e bem tolerado. Todos os produtos estrogênicos vaginais aprovados nos Estados Unidos são igualmente eficazes nas doses recomendadas nas bulas. Conclui que a escolha da terapia deva ser guiada pela experiência clínica do médico e pela preferência da paciente. Progestógenos em geral não são indicados quando baixas doses de estrogênios são administradas localmente para o tratamento da atrofia vaginal, pois os dados são insuficientes para que se recomende a vigilância endometrial anual em mulheres assintomáticas utilizando terapia estrogênica por via vaginal. A terapia estrogênica deve ser mantida enquanto persistirem os sintomas. Para mulheres tratadas de câncer não-hormônio dependente, o manuseio da atrofia vaginal é semelhante ao da mulher sem história de câncer. Para mulheres com história de câncer hormônio-dependente, as recomendações dependerão da preferência da mulher em consulta com seu oncologista<sup>14</sup>(A).

Cardozo et al.<sup>15</sup>(A), realizaram revisão sistemática para avaliar a eficácia da terapia estrogênica no tratamento dos sintomas e sinais associados com a atrofia urogenital por meta-análises. Os trabalhos deviam conter ao menos um dos seguintes objetivos: queixas da paciente, avaliação médica, pH ou alteração citológica. Os dados deviam incluir comparações entre o Grupo Tratado e o Grupo Controle, nos trabalhos controlados ou uma alteração estimada desde o início do trabalho, nos trabalhos não-controlados. Os métodos meta-analíticos foram aplicados separadamente para

os trabalhos controlados e não-controlados. Dos 77 trabalhos relevantes revisados, nove continham dez trabalhos randomizados e controlados. A meta-análise utilizando o método de Stouffer revelou significativo benefício da terapia hormonal em todos os parâmetros estudados. Na série de trabalhos não-controlados, os sintomas das pacientes foram tratados com 24 tipos diferentes de tratamento. Todas as vias de administração mostraram-se efetivas e o máximo benefício apareceu entre um e três meses após o início do tratamento. Como esperado, a menor absorção do estrogênio foi com o estriol (tanto por via oral quanto vaginal), seguido pelo estradiol vaginal avaliado pelas dosagens de estrona e estradiol no pré-tratamento e no final do tratamento. Os autores concluíram que o estrogênio é eficiente no tratamento da atrofia urogenital, e que preparações com baixa dose de estradiol vaginal são tão efetivas quanto a terapia estrogênica sistêmica no tratamento da atrofia urogenital da mulher na pós-menopausa.

Para avaliar diferentes doses de 17 beta-estradiol por via oral no tratamento de sintomas vasomotores e vulvovaginais Notelovitz e Mattox<sup>16</sup>(A) randomizaram 145 mulheres, incluindo mulheres histerectomizadas de 40 a 60 anos de idade, que tiveram menopausa natural e mulheres de 25 a 60 anos de idade que haviam sido submetidas à ooforectomia bilateral com ou sem histerectomia. Um grupo recebeu 17 beta-estradiol 0,5 ou 1 mg/dia por via oral e um placebo, durante 12 semanas. Foram avaliados os sintomas vasomotores e a citologia vaginal: houve diferença significativa entre o tratamento ativo e o placebo nas alterações percentuais do número de ondas de calor do início do ensaio (todas as ondas de calor, 1 mg *versus* placebo,  $p < 0,001$ ; 0,5 mg *versus* placebo,  $p = 0,007$ ), com substancial proporção de mulheres respondendo no grupo de 1 mg (alteração média no número de ondas de calor de 83,2%). Ambas as doses foram mais efetivas do que o placebo em aumentar a proporção de células vaginais maduras (valores médios finais de 0%, 78,5%, e 21,5% para células basais, intermediárias e superficiais, respectivamente no grupo de 1 mg; valores médios de 0,3%, 80,8% e 18,9% no grupo de 0,5 mg e valores médios de 15,2%, 74,7% e 10,2% no grupo placebo). A porcentagem de mulheres sem secreta vaginal tomando placebo aumentou dos iniciais 60,5 para 73,8% ao final do estudo, embora a porcentagem média de células parabasais (indicativas de atrofia) tenha aumentado somente de 8,7% no início para 15,2% no final do tratamento. A proporção de mulheres que relataram melhora da secreta vaginal foi maior no grupo de 1 mg com média de dias sem secreta vaginal de 86,1% em 9 a 12 semanas. Os autores concluem que o estradiol por via oral é eficiente para tratar os sintomas vasomotores e os sintomas vulvovaginais da mulher menopausada, com excelente perfil de segurança.

O tratamento sistêmico destes sintomas na forma de terapia estrogênica por via oral nem sempre é necessário. Uma forma alternativa de tratamento é a administração de preparados estrogênicos por via vaginal (nas formas de cremes, pessários, comprimidos e anéis). Com o objetivo de comparar a eficácia, a segurança e a aceitabilidade destes preparados, Suckling et al.<sup>17(A)</sup>, pesquisaram trabalhos randomizados e controlados, publicados até janeiro de 2006, que comparassem preparações administradas pela vagina para o tratamento da atrofia vaginal. Foram incluídos 19 trabalhos que preenchem os critérios de seleção e incluíam 4.162 mulheres. Todos os trabalhos compararam a eficácia, e foi verificado que as diferentes preparações foram estatisticamente melhores que o placebo e preparados não-hormonais no alívio dos sintomas da atrofia vaginal. Catorze trabalhos compararam a segurança, quatro estudaram a hiperplasia endometrial, quatro avaliaram a hiperestimulação endometrial e sete estudaram os efeitos adversos. Um trabalho mostrou efeitos adversos significativos do creme (estrogênios equinos conjugados) quando comparado ao comprimido (estradiol), que incluía sangramento uterino, mastalgia e dor perineal (1 TRC; OR: 0,18; IC: 0,07 a 0,50). Dois trabalhos mostraram significativa superestimulação endometrial, avaliada pelo teste do progestógeno com o creme comparado ao anel (OR: 0,29; IC: 0,11 a 0,78). Embora não significativa, houve incidência de 2% de hiperplasia endometrial simples no grupo do anel comparado ao creme e 4% na incidência de hiperplasia (uma simples e uma complexa) no grupo do creme quando comparado ao comprimido. Onze estudos compararam a aceitabilidade dos participantes analisando conforto do produto utilizado, facilidade de uso, sistema de liberação e satisfação, tendo sido demonstrada significativa preferência pelo anel liberador de estradiol. Os autores concluíram que cremes, comprimidos e anéis parecem ser igualmente eficazes em aliviar os sintomas da atrofia genital.

Speroff et al.<sup>18(A)</sup>, para avaliar a eficácia de três doses de acetato de estradiol (EA) por via oral, publicaram os resultados de dois trabalhos randomizados com 12 semanas de duração, no primeiro (estudo 1), 259 mulheres foram randomizadas para receber EA 0,9 mg/dia, EA 1,8 mg/dia ou placebo e no segundo estudo (estudo 2), 259 mulheres foram randomizadas para receber EA 0,45 mg/dia ou placebo. Os sintomas urogenitais foram verificados semanalmente em cartões diários. O pH vaginal e o índice de maturação melhorou significativamente em todos os grupos de EA em comparação ao placebo e alguns sintomas de atrofia vaginal melhoraram nos grupos de EA com doses de 0,9 e 1,8 mg. Os autores concluíram que todas as doses de EA reduziram a frequência e a severidade dos sintomas da menopausa.

Para avaliar duas doses vaginais de estradiol (E2) por via vaginal em comparação ao placebo no tratamento da colpíte atrofica. Bachman et al.<sup>19(A)</sup>, em um estudo multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado, estudaram 230 mulheres na menopausa recebendo 25 mcg ou 10 mcg de E2 ou placebo durante 12 semanas. A eficácia foi medida através de escore composto de três sintomas vaginais e graduação do trofismo vaginal, estudos adicionais incluíram a maturação da mucosa vaginal e uretral. A segurança foi analisada por biópsia de endométrio, eventos adversos, exames laboratoriais e exame físico. Após 12 semanas de tratamento, todas as pacientes foram mudadas para o tratamento aberto alternativo e receberam tratamento com 25 e 10 mcg de comprimidos vaginais com estradiol até a semana 52. Os comprimidos vaginais com 25 e 10 mcg de estradiol mostraram significativa melhora ( $p < 0,001$ ) no escore vaginal. Em 12 semanas, os dois tratamentos ativos foram melhores que o placebo em diminuir o pH vaginal. Não houve diferenças significativas entre os grupos estradiol 10 e 25 mcg em termos de melhora do valor de maturação ou no escore composto por três sintomas vaginais. A eficácia foi mantida até a semana 52 com os comprimidos de 25 mcg/E2. Nas 12 semanas, os dois tratamentos ativos resultaram em maior diminuição do pH vaginal em relação ao placebo. Os autores concluíram que os comprimidos vaginais com 10 e 25 mcg de estradiol aliviam os sintomas vaginais, melhoram a atrofia genital, diminuem o pH vaginal e aumentam a maturação dos epitélios vaginal e uretral. Essas melhoras são maiores com os comprimidos de 25 mcg do que com o de 10 mcg, mas ambos são efetivos no tratamento da colpíte atrofica.

Simon et al.<sup>20(A)</sup> avaliaram a eficácia e a segurança de estrogênios conjugados sintéticos por via oral (SCE-B; 0,3 mg/dia) em comparação ao placebo, para sintomas de atrofia vaginal durante 12 semanas de tratamento em um total de 310 mulheres com média de idade de 58,6 anos. O SCE-B mostrou melhora significativa no índice de maturação vaginal e no pH vaginal. Secura vaginal (44%) e dispareunia (30,2%) eram as principais queixas antes do tratamento. Melhora estatisticamente significativa desses sintomas foi encontrada no grupo da SCE-B em relação ao placebo. Diferenças na segurança não foram encontradas entre os dois grupos. Os autores concluíram que o SCE-B por via oral na dose de 0,3 mg/dia têm significativa eficácia na melhora objetiva e subjetiva das manifestações vaginais atroficas da pós-menopausa e é segura durante três meses de tratamento.

Para avaliar a eficácia de três doses diferentes de terapia estroprogestogênica para o alívio dos sintomas vasomotores e atrofia vaginal em mulheres asiáticas de diferentes etnias, Tan et al.<sup>21(A)</sup> realizaram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego em mulheres saudáveis e menopausadas de 11 países asiáticos. Após

duas semanas de observação, as mulheres receberam uma das três doses de estrogênios conjugados/acetato de medroxiprogesterona (em mg) diariamente por 24 semanas: 0,625/2,5; 0,45/1,5; ou 0,3/1,5. As mulheres relataram os sintomas vasomotores e sangramento uterino em cartões diários traduzidos para dez línguas. A resposta vaginal foi avaliada pelo índice de maturação no início do trabalho e na semana 24. A população estudada consistiu em 1.028 mulheres menopausadas. O subgrupo avaliado para as ondas de calor correspondeu a 60% (613 mulheres) da população total. A média basal de ondas de calor foi de 1,6 fogachos/dia. A frequência de ondas de calor diminuiu significativamente em quatro semanas de tratamento com todas as doses. O índice de maturação mudou significativamente de células imaturas (parabasal) para maduras (superficial) ao final do tratamento. As respostas terapêuticas foram comparáveis em todos os grupos. No entanto, sangramento uterino foi consistentemente menos frequente no grupo 0,3/1,5. A percentagem de mulheres que se queixavam de sintomas vasomotores no início do trabalho diferia substancialmente entre os diferentes grupos étnicos, variando de 5% entre as mulheres indonésias a 100% entre as vietnamitas. Os autores concluíram que as mulheres menopausadas asiáticas responderam mais satisfatoriamente à terapia hormonal. A menor dose foi tão efetiva para os sintomas vasomotores e resposta vaginal quanto as doses maiores, e a menor dose esteve associada a melhores padrões de sangramento. A prevalência de sintomas vasomotores difere entre os grupos étnicos.

Quando ocorre atrofia genital, o tratamento hormonal por via sistêmica leva algum tempo até induzir proliferação vaginal e aliviar os sintomas. Assim, com o objetivo de obter melhora imediata dos sintomas, a associação da estrogênio-terapia sistêmica com tratamento local foi investigada por Palácios et al.<sup>22(A)</sup>. Os autores avaliaram os efeitos da terapia combinada de estriol vaginal e 17 beta-estradiol transdérmico (50 mcg/dia) mais acetato de medroxiprogesterona 5 mg/dia por via oral. Vinte e sete mulheres com sintomas menopausais e atrofia genital foram tratadas, randomizadamente, durante quatro meses com a terapia hormonal sistêmica mais estriol vaginal 0,5 mg/dia ou placebo. As pacientes foram orientadas a utilizar a medicação vaginal 2x/semana nas primeiras três semanas e semanalmente depois. Para avaliar o tratamento local, foi considerado um escore genital, urinário e colposcópico (mínimo de zero e máximo de 100). Este escore e o de Blatt-Kupperman foram avaliados em cada consulta. Não houve diferenças no alívio dos sintomas vasomotores entre os dois grupos. A melhora dos sintomas genitais foi semelhante em ambos os grupos ( $p < 0,01$  entre o basal e o final), ao final do ensaio,  $16,5 \pm 6,1$  para  $8,5 \pm 2,4$  no grupo do estriol e de  $15,8 \pm 7,8$  para  $8,8 \pm 2,7$  para o grupo placebo). No entanto, as mulheres que utilizaram o estriol chegaram a uma

significativa melhora nos sintomas genitais desde o primeiro mês de tratamento e houve diferenças entre os dois grupos nos meses 2 e 3, embora ao final do quarto mês não houvesse diferenças entre os dois grupos. Esfregaços vaginais mostraram melhora nos índices cariopictóricos com significativo aumento das células superficiais nos dois grupos ao final do tratamento. Os autores concluíram que a adição de estriol vaginal à terapia hormonal sistêmica encurta o período de latência nos sintomas genitais.

Embora a utilização dos estrogênios no tratamento da atrofia genital esteja bem estabelecida, o efeito da terapia hormonal na continência urinária é controverso. Está bem estabelecido que o trato urinário inferior é sensível aos efeitos dos estrogênios, demonstrando a origem embriológica comum ao trato genital inferior, o seio urogenital. Receptores estrogênicos  $\alpha$  e  $\beta$  são encontrados nas mucosas vesical, do trígono, da uretra e da vagina, no ligamento útero-sacral, nos músculos elevadores do ânus e na fásia paracervical, fazendo supor o papel do estrogênio no mecanismo de continência urinária. A incontinência urinária de urgência apresenta maior prevalência muitos anos após a menopausa, e o pico de prevalência da incontinência urinária de esforço ocorre ao redor da idade da menopausa. Trabalhos randomizados e controlados com terapia estrogênica e estro-progestogênica para a continência urinária concluíram que os estrogênios não devem ser empregados no tratamento da urge-incontinência ou na incontinência urinária de esforço, pois a estrogênio-terapia por via oral parece reduzir as concentrações de colágeno, diminuir o *cross-linking* do colágeno e aumentar os níveis de *turnover* do colágeno nos tecidos periuretrais, que podem levar ao enfraquecimento do suporte uretral e à incontinência urinária.

Já em 1994, o *Hormones and Urogenital Committee* duvidava da eficácia do tratamento estrogênico da incontinência urinária, como se nota na metanálise de Fantl et al.<sup>23(A)</sup>. Neste trabalho, encontrou-se significativa melhora subjetiva dos sintomas ( $p < 0,01$ ), principalmente para mulheres com incontinência urinária de esforço isolada ( $p < 0,05$ ). Porém, não houve efeito significativo na quantidade de perda urinária, mas houve significativo efeito na pressão máxima de fechamento uretral ( $p < 0,05$ ); este resultado, porém, foi influenciado por apenas um estudo, que demonstrou grande efeito. Os autores concluíram que, apesar de melhorar subjetivamente a incontinência urinária, estudos mais bem desenhados com populações mais homogêneas e critérios rígidos de diagnósticos, intervenções terapêuticas e objetivas devem ser realizados.

Para investigar os efeitos da terapia hormonal em mulheres menopausadas com incontinência urinária de esforço, Jackson et al. randomizaram 63 mulheres, menopausadas com média etária de 63 anos, para receberem por via oral 2 mg de valerato de estradiol/dia ( $n = 33$ ) ou placebo em ensaio duplo-cego com duração de seis meses. Antes do início e ao término do trabalho, as mulheres foram

avaliados com o questionário “*SF-36 health status*”, o questionário “*Bristol Female Lower Urinary Tract Symptoms*”, um diário urinário de uma semana, o “*pad test*” perineal de uma hora, cistometria e profilometria uretral. Não houve nenhum efeito significativo do estrogênio sobre o placebo, tanto nas observações clínicas subjetivas quanto objetivas. Os autores concluíram que nenhuma melhora foi observada em mulheres menopausadas com incontinência urinária de esforço após seis meses de tratamento com estradiol e que a terapia estrogênica não teria papel nesta condição<sup>24</sup>(A).

Para verificar se a terapia hormonal na pós-menopausa melhora a incontinência urinária, Grady et al.<sup>25</sup> (A) incluíram medidas de incontinência e número de micções no estudo HERS, um estudo randomizado duplo-cego sobre os efeitos da terapia hormonal em mulheres menopausadas de até 80 anos de idade. A avaliação sobre a continência urinária incluiu 1.525 mulheres que relatavam ao menos um episódio de incontinência por semana no início do tratamento. As participantes foram randomizadas para estrogênios equinos conjugados 0,625 mg + acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg/dia (n=768) ou placebo (n=757) e foram acompanhadas por uma média de 4,1 anos. A severidade da incontinência foi classificada como melhorada (diminuição de ao menos dois episódios por semana), inalterada (alteração de no máximo um episódio) e piorada (aumento de ao menos dois episódios por semana). A incontinência melhorou em 26% das mulheres do grupo placebo contra 21% no grupo dos hormônios, enquanto 27% do grupo placebo pioraram comparadas com os 39% no grupo do hormônio (p=0,001). Esta diferença foi evidente com quatro meses de tratamento e foi observada tanto para incontinência urinária de urgência como de esforço. O número de episódios de incontinência por semana aumentou em média 0,7 no grupo do hormônio e diminuiu 0,1 no grupo placebo (p<0,001). Os autores concluíram que a terapia estro-progestogênica é associada com piora da incontinência urinária em mulheres menopausadas idosas e não recomendam este tipo de tratamento para essa queixa.

No entanto, em 2003, Moehrer et al. publicaram um estudo baseado no banco de dados da Cochrane que compilou 28 trabalhos incluindo 2.962 mulheres. Os trabalhos analisados utilizaram diferentes tipos de estrogênios, doses, duração de tratamento e de acompanhamento. O tamanho das amostras variou de 16 a 1.525 mulheres. Em 15 trabalhos em que se comparou estrogênio com placebo, 374 mulheres receberam estrogênios e 344 receberam placebo. A impressão de cura foi maior entre aquelas que receberam estrogênios para todos os tipos de incontinência (36/101, 36 *versus* 29/96, 21%; RR para cura 1,61, IC: 1,94 a 2,49). Quando a cura subjetiva e os índices de melhora foram considerados em conjunto, maiores índices foram encontrados tanto para a incontinência de urgência (36/61, 57% *versus* 16/58, 28% para o placebo) como para

a de esforço (46/107, 43% *versus* 29/109, 27%). Para mulheres com incontinência de urgência, a chance de melhora ou de cura foi aproximadamente um quarto maior do que na incontinência de esforço. Após análise de todos os trabalhos, os dados sugeriram que cerca de 50% das mulheres tratadas com estrogênios se curaram ou melhoraram em comparação aos 25% daquelas que utilizaram o placebo. Os autores concluíram que o tratamento estrogênico pode melhorar ou curar a incontinência urinária e as evidências sugerem que isto era mais frequente na de urgência.

Na revisão sistemática de Shamlivan et al.<sup>26</sup> (A), os autores verificaram que, da análise de 17 estudos randomizados e controlados com total de 1.243 mulheres, a terapia estrogênica por via oral aumentou a incidência de incontinência urinária na maioria dos estudos, com 50% de aumento na incontinência mista (RR: 1,5; IC: 1,1 a 2,2 e 80%) e na incontinência urinária de esforço em mulheres na pós-menopausa (RR: 1,8; IC: 1,6 a 2,2) e a incontinência urinária de urgência aumentou 30% (RR: 1,3; IC: 1,2 a 1,5) e a incidência total aumentou em 40% (RR: 1,4; IC: 1,3 a 1,6) com a terapia estroprogestogênica. A terapia com estrogênio oral isolado aumentou a incidência de incontinência urinária de esforço em 210% (RR: 2,1; IC: 1,7 a 2,5) e piorou a incontinência em 530% (RR: 5,3; IC: 1,2 a 23,5). A terapia estrogênica por via parenteral que não seja a vaginal (três trabalhos randomizados e controlados) mostra resultados controversos (alguns trabalhos mostraram efeitos benéficos enquanto outros não demonstraram nenhum efeito). Ao contrário, a aplicação local de estrogênios combinada com fisioterapia e estimulação elétrica resolveu a incontinência urinária em 22% das mulheres de 50 a 74 anos de idade em comparação à taxa de 0% no grupo controle que não recebeu tratamento local.

## Discussão

Os diversos estrogênios existentes para administração via vaginal têm efeitos locais diversificados; assim, Kobata et al.<sup>3</sup>(A), estudando mulheres com incontinência urinária de esforço em trabalho randomizado por meio da doplerfluxometria, verificaram que o número de vasos periuretrais foi maior com o uso de creme contendo estrogênios equinos conjugados do que com o estriol e que estes dois preparados foram mais efetivos do que o promestriene.

A revisão sistemática de Cardozo et al.<sup>15</sup>(A) demonstrou que os estrogênios tanto por via sistêmica quanto por via local pareceram eficazes no tratamento da atrofia urogenital e o máximo dos benefícios apareceram entre um a três meses de tratamento. Na revisão sistemática de Suckling et al.<sup>17</sup>(A), observou-se que todos os preparados por via vaginal foram mais eficientes do que o placebo no alívio dos sintomas da atrofia vaginal. Neste trabalho, demonstrou-se que a terapia estrogênica por via vaginal pode ocasionar efeitos adversos,

inclusive hiperplasia endometrial, não excluindo a utilização de progestógenos quando a terapia vaginal for indicada para os sintomas da atrofia urogenital. Nos trabalhos de Simon et al.<sup>20</sup> (A) e de Tan et al.<sup>21</sup> (A) ficou evidente que os estrogênios por via sistêmica melhoram o índice de maturação da vagina (efeito que conceitualiza os estrogênios); no entanto, segundo Notelovitz e Mattox,<sup>16</sup> algumas mulheres, apesar da terapia hormonal adequada, mostram evidências de vaginite atrófica. Os outros trabalhos randomizados mostraram que diversas doses e formas de administração vaginal são eficientes no tratamento da atrofia urogenital. A eficácia do tratamento sistêmico na incontinência urinária é posta em dúvida desde 1994, com a revisão sistemática de Fanti et al.<sup>23</sup> Na revisão sistemática de Moehler et al., os estrogênios pareceram melhorar a incontinência urinária, principalmente a de urgência. No entanto, a revisão sistemática de Shamliyam,<sup>26</sup> que incluiu grande número de pacientes do trabalho HERS, mostrou que a terapia

hormonal sistêmica não é efetiva na prevenção e no tratamento da incontinência urinária. O trabalho de Kobata et al.<sup>4</sup> mostra que o tratamento local, com certos tipos de estrogênios, pode melhorar a incontinência urinária.

## Conclusões

Revisando as melhores evidências disponíveis, foi possível concluir que, no tratamento dos sintomas vasomotores, tanto a via oral quanto a não-oral são eficazes e que a escolha da via deve ser individualizada de acordo com a preferência da paciente e com a experiência do profissional. No tratamento dos sintomas urogenitais decorrentes da carência estrogênica, a via vaginal é preferível à via sistêmica, principalmente quando estiver associada à incontinência urinária; no entanto, a escolha do estrogênio e a forma de administração devem ser particularizadas.

## Leituras suplementares

- Halbe HW, Fonseca AM, Bagnoli VR, Boratto MG, Ramos LO, Lopes CMC. Epidemiologia do climatério. In: Pinotti JA, Fonseca AM, Bagnoli VR. Tratado de Ginecologia: Condutas e Rotinas da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP. São Paulo, Revinter; 2005. p. 247-50.
- Fonseca AM, Bagnoli VR, Chuery ACS, Rosa FC. Terapêuticas do climatério-hormonal e alternativa. In: Pinotti JA, Fonseca AM, Bagnoli VR. Tratado de Ginecologia: condutas e rotinas da disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- USP. São Paulo, Revinter; 2005. p. 354-65.
- Arie RS, Rodrigues JAV, Fonseca AM, Assis JS. Avaliação clínica na terapia de reposição estrogênica ou estro-androgênica em mulheres hysterectomizadas. Rev Ginecol Obstet (São Paulo). 2003;14(4):145-52.
- Kobata SA, Girão MJ, Baracat EC, Kajikawa M, Di Bella V, Sartori MG, et al. Estrogen therapy influence on periurethral vessels in postmenopausal incontinent women using Dopplervelocimetry analysis. Maturitas. 2008;61(3):243-7.
- Raudaskoski T, Tapainanen J, Tomas E, Luotola H, Pakonen F, Ronni-Sivula H, et al. Intrauterine 10 µg and 20 µg levonorgestrel systems in women receiving oral estrogen replacement therapy: clinical, endometrial and metabolic responses. BJOG. 2002;109(2):136-44.
- MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral estrogen and combined oestrogen/progesterone therapy versus placebo for hot flushes. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(4):CD002978.
- Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. JAMA. 2004;291(13):1610-20.
- Speroff L. Efficacy and tolerability of a novel estradiol vaginal ring for relief of menopausal symptoms. Obstet Gynecol. 2003;102(4):823-34.
- Davis SR, Davison SL, Wilson S, Shepherd J, Lawton B. Intranasal versus transdermal matrix estrogen replacement in Australian women. Maturitas. 2005;51(2):163-71.
- Akhila V, Pratapjumar. A comparison of transdermal and oral HRT for menopausal symptom control. Int J Fertil Womens Med. 2006;51(2):64-9.
- Odabasi AR, Yuksef H, Demircan SS, Kacar DF, Culhaci N, Ozbara EE. A prospective randomized comparative study of the effects of intranasal and transdermal 17 beta-estradiol on postmenopausal symptoms and vaginal cytology. J Postgrad Med. 2007;53(4):221-7.
- Hachul H, Bittencourt LR, Andersen ML, Haidar MA, Baracat EC, Tufik S. Effects of hormone therapy with estrogen and/or progesterone on sleep pattern in postmenopausal women. Int J Gynaecol Obstet. 2008;103(3):207-12.
- Ackerman RT, Kolton WD, Halversen MB, Lambrecht LJ. Transdermal estradiol gel 0,1% for the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. Menopause. 2009;16(1):132-40.
- North American Menopause Society. The role of local estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2007;14(3 Pt 1): 355-69.
- Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgeson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. Obstet Gynecol. 1998;92(4 Pt 2):722-77.
- Notelovitz M, Mattox JH. Suppression of vasomotor and vulvovaginal symptoms with continuous oral 17 beta-estradiol. Menopause. 2000;7(5):310-37.
- Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local estrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(4):CD00015000.
- Speroff L, Haney AE, Gilbert RD, Ellman H, Estradiol Acetate Investigator Group. Efficacy of a new, oral estradiol acetate formulation for relief of menopause symptoms. Menopause. 2006;13(3):442-50.
- Bachmann G, Lobo RA, Nachtigal L, Notelovitz M. Efficacy of low-dose vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2008;111(1):67-76.
- Simon JA, Reape KZ, Winer S, Hait H. Randomized multicenter, double-blind, placebo controlled trial to evaluate the efficacy and safety of synthetic conjugated estrogens B for the treatment of vulvovaginal atrophy in healthy postmenopausal women. Fertil Steril. 2008;90(4): 1132-8.
- Tan D, Haines CJ, Limpaphayom KK, Holinka CF, Ausmanas MK. Relief of vasomotor and vaginal atrophy with three doses of conjugated estrogens and medroxyprogesterone in postmenopausal Asian women from 11 countries. The Pan Asia menopause (PAM) study. Maturitas. 2005;52(1): 35-51.
- Palacios S, Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Vázquez F. Low-dose vaginally administered estrogens may enhance local benefits of systemic therapy in the treatment of urogenital atrophy in postmenopausal women on hormone therapy. Maturitas. 2005;50(2):98-104.
- Fanti JA, Cardozo L, McClish DK. Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: a meta-analysis. First report of the Hormones and Urogenital Committee. Obstet Gynecol. 1994;83(1): 12-8.
- Jackson S, Shepherd A, Brookes S, Abrams P. The effect of estrogen supplementation on postmenopausal urinary stress incontinence: a double blind placebo controlled trial. Br J Obstet Gynaecol. 1999;106(7):711-8.
- Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T, HERS Research Group I. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Obstet Gynecol. 2001;97(1):116-20.
- Shamliyan TA, Kane RL, Wyman J, Wilt TJ. Systematic review: randomized, controlled trials of nonsurgical treatments for urinary incontinence in women. Ann Intern Med. 2008;148(6):459-73.