

# Tratamento hormonal dos distúrbios menopausais

Hans Wolfgang Halbe<sup>I</sup>  
 Donaldo Cerci da Cunha<sup>II</sup>

Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Marília, São Paulo

## INTRODUÇÃO

No senso restrito, menopausa é a última menstruação controlada pelos ovários e ocorre na meia-idade (40-60 anos de idade), ao redor dos 50 anos.<sup>1</sup> No senso lato, é sinônimo de climatério, a passagem para o período biológico não reprodutor que se prolonga em média por seis anos quando a menopausa é natural.<sup>2</sup> Por força da maior frequência de irregularidades menstruais nessa época, o diagnóstico de menopausa natural somente é firmado após um ano de ausência menstrual, quando também há perda da fertilidade.<sup>1</sup> Climatério é um sucesso biológico que faz parte do desenvolvimento da mulher e, embora não seja doença, frequentemente está associado a uma série de sintomas que rebaixam a qualidade de vida, e expressam o desconforto determinado por distúrbios físicos e psicológicos que demandam cuidado médico.<sup>3,4</sup> A medida do rebaixamento depende do método de avaliação utilizado porque não há relação linear entre estado de saúde (natureza biopsicossocial) e qualidade de vida (natureza subjetiva).<sup>3</sup> Um instrumento ideal de avaliação é a Menopause Rating Scale (Escala de Avaliação da Menopausa ou MRS) porque exclui o efeito sugestivo do profissional da saúde (otimismo terapêutico) pelo fato de ser lido e respondido pela mulher.<sup>5</sup> A MRS mede a qualidade de

vida relacionada à saúde, e demonstra o seu rebaixamento e o efeito positivo do tratamento hormonal (TH)<sup>6</sup> (Tabela 1).

O TH foi instituído na primeira metade do século passado com a denominação de reposição ou substituição hormonal, ganhando a adesão de médicos e mulheres. Primeiramente foi feito com estrógenos isolados, depois associados com progestógenos nas mulheres com útero intacto, porque nestas observa-se aumento da frequência de hiperplasia e carcinoma endometrial com o tratamento só estrogênico.<sup>7,8</sup> A partir de 2002 os estudos da Women's Health Initiative (WHI) estabelecem a inadequação dos termos reposição e substituição hormonal porque estrógenos e progestógenos constituem fatores de risco de incapacitação e morte.<sup>9,10</sup> Esses estudos apreciam o uso em longo prazo, deixando de aferir o seu uso em curto prazo, atualmente defendido para menopausadas sadias de 50-59 anos de idade, década denominada janela terapêutica (*timing*), mas não aceita por pesquisadores da WHI.<sup>9-11</sup> Os resultados dos estudos da WHI não se aplicam às mulheres com menos de 50 anos de idade porque elas não foram incluídas nas respectivas casuísticas.

O presente artigo visa apresentar a controvérsia e uma estratégia que diminua o risco do TH, sem abordar o uso de

Tabela 1. Principais sintomas da menopausa segundo a Escala de Avaliação da Menopausa (Menopause Rating Scale)<sup>6</sup>

	Somáticos	Psicológicos	Urogenitais
Grupos sintomáticos*	Sudorese/ondas de calor	Depressão	Queixas sexuais
	Queixas cardíacas	Ansiedade	Queixas urinárias
	Distúrbios do sono	Exaustão	Secura vaginal
	Queixas articulares/musculares	Irritabilidade	

\*Cada sintoma tem cinco graduações (0 = ausente; 1 a 4 = leve, moderado, intenso e muito intenso, respectivamente). A avaliação pode ser longitudinal com ou sem tratamento, em cada grupo sintomático ou no total de sintomas, medindo o grau de melhora. Os escores parciais são: somáticos (4 sintomas = 0 a 16), psicológicos (4 sintomas = 0 a 16) e urogenitais (3 sintomas = 0 a 12). Quanto maior o escore maior o comprometimento da mulher. O escore total (11 sintomas) varia de 0 (assintomático) a 44 (grau mais elevado de queixas).

<sup>I</sup> Livre-docente em Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e professor honoris causa, Faculdade de Medicina de Marília, São Paulo, autarquia da Secretaria de Ensino Superior do Estado de São Paulo.

<sup>II</sup> Chefe de Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Marília, São Paulo, autarquia da Secretaria de Ensino Superior do Estado de São Paulo.

andrógenos ou de fitoestrógenos, que não estão incluídos na polêmica.

## METODOLOGIA

Identificadas as questões relacionadas ao TH dos distúrbios menopausais foi realizada busca bibliográfica na United States National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Cochrane Database Systematic Reviews e Clinical Evidence British Journal of Medicine (Tabela 2). As palavras-chave e suas combinações foram: *menopause + symptoms*, *hormonal + treatment + menopause*, *estrogen + menopause*, *progesterone + menopause* e *tibolone*. Os artigos de revisão narrativa e sistemática foram selecionados preferencialmente a partir de 2008; tanto estes como outros artigos de data anterior foram incluídos quando julgados relevantes. A obtenção dos artigos foi facilitada pela conexão VPN2 da Universidade de São Paulo, pela conexão livre com a Biblioteca Cochrane via Bireme e pelo buscador Google. Foram adotados os níveis de evidência definidos no Centre for Evidence-based Medicine. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (May2001).<sup>12</sup>

## RESULTADOS

### Distúrbios menopausais

A frequência e intensidade dos distúrbios funcionais e orgânicos variam com a etnia e o tempo de menopausa.<sup>9</sup> Os distúrbios funcionais compreendem anormalidades menstruais, fenômenos vasomotores e sintomas psicológicos.<sup>9</sup>

As anormalidades menstruais resultam do desgaste de folículos ovarianos e da sequente redução de hormônios esteroides sexuais circulantes.<sup>1</sup> No climatério há irregularidade crescente dos ciclos menstruais em 10-45% das mulheres, começando nos seis anos que precedem a menopausa.<sup>2</sup> Na menopausa cessa o desenvolvimento folicular e a síntese estrogênica primária, mas a secreção de andrógenos pelas células hiliares e estromais do ovário continua, constituindo 50% da testosterona e 30% da androstenediona circulante. Ao redor dos 60 anos de idade

os níveis androgênicos atingem o nadir para elevar-se discretamente aos 70 anos de idade.<sup>13</sup>

Os fenômenos vasomotores (ondas de calor, suores noturnos), conhecidos em Portugal como afrontamentos, envolvem a instabilidade do centro termorregulador estrogênio-dependente e caracterizam-se pela vasodilatação cutânea súbita, errática e transitória na parte superior do corpo, acompanhada da sensação de calor, rubor e sudorese frequentemente seguida de tremores musculares.<sup>14,15</sup> Dois anos antes da menopausa 14% (10% a 19%) das mulheres têm fenômenos vasomotores; um ano depois da menopausa 56% (50% a 61%) e cinco anos depois 29% (22% a 37%).<sup>16</sup> Na maioria dos casos o quadro dura de seis meses a dois anos, sofrendo a influência de fatores psicológicos e somáticos (hipertensão arterial, sobrepeso, cultura, trabalho, tabagismo ativo ou passivo, atividade física), mas não afetando a sua capacidade de trabalho.<sup>9,17,18</sup> Nos Estados Unidos, o Study of Women's Health Across the Nation (SWAN), em mulheres de 42-52 anos de idade, revela que as caucasianas têm fenômenos vasomotores em 36,6%, afroamericanas 46,5%, hispânicas 49,4%, japonesas 34,3% e chinesas 28,9%.<sup>19</sup> No Brasil, a prevalência oscila entre 58,2% e 74,6% das mulheres.<sup>18,20</sup> Um estudo longitudinal realizado em Pelotas (RS), envolvendo 630 mulheres entre 49 e 60 anos de idade, mostra que os fenômenos vasomotores aparecem antes da menopausa em 29,2%, na pós-menopausa em 33,3%, continuando depois dos 65 anos de idade em 12,5% das mulheres.<sup>21</sup>

Os sintomas psicológicos tais como ansiedade, humor depressivo, irritabilidade, insônia e diminuição da libido são comuns.<sup>4,17</sup> Em parte, esses sintomas são atribuídos aos fenômenos vasomotores (efeito dominó) que interrompem o sono, determinando transtornos de humor, ansiedade, irritabilidade, esquecimento, dificuldade de concentração e disfunção sexual.<sup>22</sup> O esquecimento e as mudanças cognitivas são uma preocupação frequente, implicando principalmente na diferenciação entre envelhecimento, perda patológica da memória e demência.<sup>3</sup> Também é comum preocupação ou ansiedade em relação ao envelhecimento normal e ao menor nível de energia

**Tabela 2.** Estratégia de busca para *hormonal treatment of menopausal symptoms* por meio dos bancos de dados PubMed, Biblioteca Cochrane e SciELO com auxílio da conexão USP VPN2 e também do Google, entre 2002 e 2010

Banco de dados	PubMed <sup>†</sup>	SciELO <sup>†</sup>	Cochrane <sup>§</sup>	BMJ <sup>  </sup>
Revisão narrativa	15	4		1
Protocolo clínico	6	1		
Série de casos	3			
Estudo de coorte	3			
Estudo de prevalência	3	3		
Estudo experimental	2			
Comentário	1			
Revisão sistemática			10	
<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>8</b>	<b>10</b>	<b>1</b>

<sup>†</sup>Medical Subject Headings (MeSH): *estrogen, progesterone, menopause*; <sup>†</sup>Serviço da United States National Library of Medicine; <sup>†</sup>Scientific Electronic Library Online; <sup>§</sup>Biblioteca Cochrane; <sup>||</sup>Biblioteca de Medicina Baseada em Evidência do British Medical Journal (BMJ).

em comparação aos anos anteriores, bem como às mudanças no padrão do sono e do desejo sexual.<sup>2,23</sup> Como as alterações hormonais do climatério ocorrem em todas as mulheres, o desenvolvimento de transtornos do humor nesse período depende de outros fatores que confirmam vulnerabilidade e predisposição, além da flutuação hormonal.<sup>24</sup>

Os distúrbios orgânicos são vulvovaginais (ressecamento, prurido e dispareunia) e urogenitais (urgência, infecção urinária de repetição e carúncula uretral), aparecendo mais tardiamente, sequentes à hipotrofia tissular.<sup>3,25,26</sup>

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de menopausa é eminentemente clínico. A partir dos 40 anos de idade, as queixas de ondas de calor e distúrbios menstruais ou amenorreia são patognomônicas.<sup>1</sup> O exame físico nem sempre mostra sinais de hipotrofia tissular na área genital. Como a amenorreia é um sintoma de gravidez, esta possibilidade sempre deve ser excluída.<sup>1</sup> Na ausência de sintomas sugestivos, o hipogonadismo hipergonadotrópico pode ser conferido pelos resultados das dosagens sanguíneas dos hormônios foliculoestimulante, luteinizante (ambos elevados: > 30 UI/L e > 15 UI/L, respectivamente) e estradiol (baixo: < 1,3 ng/dL).<sup>1</sup> As dosagens hormonais são mais utilizadas no diagnóstico do hipogonadismo hipergonadotrópico da mulher jovem.<sup>1</sup> A dosagem de estradiol pode também ser utilizada no controle do TH, mas na prática, a sintomatologia proporciona melhor orientação.<sup>1</sup>

### Exames complementares recomendados antes de iniciar o TH

É necessária mamografia recente (< 12 meses), colpocitologia oncológica e ultrassonografia pélvica, de preferência transvaginal.<sup>10</sup> Além disso, é recomendado estabelecer a normalidade de parâmetros orgânicos e excluir doenças crônico-degenerativas, através de ultrassonografia tireoidiana, mamária e abdominal completa; hemograma completo, glicemia, colesterol total e frações, hormônio tireoestimulante, tiroxina livre, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, gamaglutamiltransferase, ureia, creatinina e urina tipo I.<sup>1</sup>

### Contraindicações e esclarecimentos prévios ao uso do TH

As contra-indicações absolutas e relativas ao TH estão enunciadas no **Quadro 1**. Por envolver riscos de incapacitação e morte, é preciso esclarecer às candidatas ao TH que: 1) a efetividade do TH justifica a prescrição sempre individualizada; 2) são absolutamente necessárias consultas periódicas de acompanhamento com o médico, no mínimo a cada seis meses; 3) o estilo de vida saudável é indispensável e a psicoterapia seria uma solução para resolver conflitos emocionais, motivo de estresse continuado, pois o TH não basta para conservar a saúde; 4) a descontinuação do TH é apenas uma etapa no controle de saúde da mulher idealmente realizado a cada 12 meses até o fim

da vida;<sup>9,14</sup> 5) não há evidências disponíveis que recomendem o TH na melhora ou manutenção da cognição em mulheres menopausadas acima de 65 anos de idade, o mesmo sendo válido em mulheres com doença de Alzheimer.<sup>27,28</sup>

## TRATAMENTO

O **Quadro 2** apresenta os princípios gerais que norteiam o tratamento hormonal nos distúrbios menopausais. O uso de estrógenos de preferência deverá ser contínuo porque a suspensão extemporânea faz retornar os distúrbios (nível de evidência 1).<sup>9</sup> A via da administração pode ser sistêmica, oral (VO) ou transdérmica (VT), e tópica (vulvovaginal); as doses podem ser convencionais ou baixas (microdoses).<sup>9</sup> No início usam-se doses diárias convencionais de estrógenos; havendo melhora, aplicam-se microdoses, se possível (**Tabela 2**) (nível de evidência 1).<sup>9,10,29-31</sup>

### Quadro 1. Contraindicações do tratamento hormonal dos distúrbios menopausais<sup>1,10,14</sup>

1. Gravidez;
2. Sangramento sem causa diagnosticada;
3. Presença ou antecedente de câncer mamário, endometrial, ovariano ou outra neoplasia estrógeno-dependente;
4. Presença, risco ou antecedente de doença venosa tromboembólica;
5. Presença, risco ou antecedente de doença arterial tromboembólica (acidente vascular cerebral isquêmico e infarto do miocárdio);
6. Hipertrigliceridemia (relativa);
7. Hepatopatia crônica (relativa);
8. Progesterona micronizada (alergia ao amendoim);
9. Doença calculosa vesicular;
10. Distúrbio epilético;
11. Idade > 60 anos (relativa);
12. Porfíria.

### Quadro 2. Princípios do tratamento hormonal dos distúrbios menopausais<sup>9,14</sup>

1. Acesso fácil ao médico assistente;
2. Uso em curto prazo (até quatro anos para o tratamento estrogênico isolado);
3. Quando possível usar microdoses por via transdérmica, reservando a via oral para os casos de intolerância a esta via ou como opção econômica;
4. O tratamento não substitui a adoção de estilo de vida saudável e psicoterapia quando necessária;
5. Reavaliação periódica (seis meses), modificando o tratamento conforme julgamento clínico e determinismo da mulher;
6. Não iniciar sem mamografia recente (< 12 meses), ultrassonografia pélvica e citologia oncológica cérvico-vaginal.

A associação com progestógenos (TH combinado) será usada quando houver útero para diminuir o risco de hiperplasia endometrial induzida pelo estrógeno (nível de evidência 1).<sup>9</sup> As doses diárias convencionais de progestógenos VO estão expostas na **Tabela 3**. A sua adição amide acarreta sintomas da síndrome pré-menstrual, reduzidos com microdoses (nível de evidência 1).<sup>9,32,33</sup>

Existem dois esquemas possíveis de TH combinado:

- sequencial, onde o progestógeno é administrado de modo cíclico durante os últimos 10-14 dias do mês;
- contínuo, onde o progestógeno é administrado simultaneamente com o estrógeno, diariamente, sem interrupção (**Tabela 4**). Não há consenso sobre o progestógeno ideal a ser utilizado no TH combinado.<sup>9</sup>

O esquema sequencial tem uma variante estendida, em que o progestógeno é usado a cada 2-3 meses.<sup>10</sup> Não há evidências em nível 2 da proteção endometrial do esquema estendido ou de dispositivo intrauterino com progestógeno.<sup>14,34,35</sup>

Em relação aos riscos não há estudos que priorizem algum esquema.<sup>11</sup> No tratamento sequencial a duração mínima de administração do progestógeno para anular a hiperplasia endometrial é 10 dias.<sup>34</sup>

O esquema combinado contínuo é adequado para mulheres menopausadas há mais de dois anos, ao passo que, na menopausa mais recente, é preferível o esquema sequencial, caracterizado

por menstruações previsíveis, porque o contínuo está associado com sangramentos irregulares (nível de evidência 1).<sup>9,34</sup>

### Microdoses

As microdoses estrogênicas diárias estão expostas na **Tabela 3**. A associação estrógenos conjugados e acetato de medroxiprogesterona VO em microdoses (de 0,3 mg + 1,5 mg até 0,45 mg + 2,5 mg e 0,45 mg + 1,5 mg, respectivamente) é efetiva nos fenômenos vasomotores de modo similar às doses convencionais graças ao efeito sinérgico do progestógeno (nível de evidência 3).<sup>33</sup> Não há evidência que hormônios em microdoses acarretem menor risco de incapacitação ou morte que as doses utilizadas nos estudos da WHI, embora haja redução dos eventos adversos, tais como dor no baixo ventre, sangramento e mastalgia (nível de evidência 2).<sup>11,32,33</sup>

### Via transdérmica

O estudo em menopausadas de 45-70 anos de idade, Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER), revela que estrógenos VT não aumentam o risco de doença venosa tromboembólica (nível de evidência 2).<sup>36-38</sup> Mostra que a noretisterona (noretindrona) VO, mesmo associada a estrógenos VT, seria trombogênica, enquanto nas mesmas condições, progesterona micronizada ou didrogesterona VO não determinam este risco.<sup>36,37,39</sup>

A trombogênese deve-se à primeira passagem hepática, que eleva a concentração hormonal local, fomentando a produção

**Tabela 3.** Doses convencionais e microdoses de estrógenos e progestógenos para o tratamento hormonal dos distúrbios menopausais<sup>9,14,30-33</sup>

Hormônios	Doses diárias (mg)	
	Convencionais	Microdoses
Estrógenos conjugados	0,625 - 1,25	0,3 - 0,45
17 beta-estradiol <sup>†</sup>	1,0 - 2,0	0,5
Valerato de estradiol <sup>†</sup>	2,0	0,5 - 1,0
Estradiol gel transdérmico	1,0 - 2,0	0,5 - 0,75
Estradiol adesivo matricial	0,05	0,014 - 0,025
Progesterona micronizada	100 - 200	50 - 100
Didrogesterona	10,0 - 20,0	5,0 - 10,0
Acetato de medroxiprogesterona <sup>†</sup>	2,5 - 10,0	0,5 - 1,0
Drosperinona	3,0	0,5

<sup>†</sup>Estradiol micronizado; <sup>†</sup>1,0 mg de valerato corresponde a 0,75 mg de estradiol; <sup>†</sup>Acetato de medroxiprogesterona.

**Tabela 4.** Composição de preparados usuais para o tratamento hormonal combinado dos distúrbios menopausais<sup>9,10,14</sup>

Combinados	Preparados	Dose	Via
Contínuos	Estrógenos conjugados + AMP	0,625 mg + 2,5 mg	Oral
	Estradiol + drosperinona	1 mg + 2 mg	
Sequenciais	Estradiol + didrogesterona	1-2 mg/dia + 5-10 ou 10-20 mg/dia	Oral do 14 <sup>o</sup> ao 27 <sup>o</sup> dia do ciclo
	Estrógenos conjugados + AMP	0,625 mg/dia + 10 mg/dia	Oral do 1 <sup>o</sup> ao 12 <sup>o</sup> dias do ciclo
	Estrógenos conjugados + progesterona	0,625 mg/dia + 200 mg/dia	Oral do 1 <sup>o</sup> ao 12 <sup>o</sup> dia do ciclo

AMP = acetato de medroxiprogesterona.

de proteínas que aumentam o risco de doença venosa tromboembólica através da indução de resistência à proteína C ativada (nível de evidência 2).<sup>36,39</sup> O transpassamento hepático reduz este efeito, vantagem cuja persistência em longo prazo ainda não está comprovada por evidências em nível 2.<sup>10,37,38</sup>

### TH tópico

TH tópico visa aliviar os sintomas vulvovaginais e urogenitais que amiúde aparecem quando há inflamação, ressecamento ou dispareunia (nível de evidência 1).<sup>40,41</sup> Os cremes vaginais em geral são usados três vezes por semana nos primeiros dois meses e depois uma ou duas vezes por semana como manutenção (Tabela 5).

Os estrógenos conjugados tópicos determinam elevação do nível circulante de estrógenos, hiperplasia endometrial, sangramento uterino e mastalgia.<sup>41,42</sup> Estradiol micronizado parece ser menos agressivo, mas o uso diário > 0,5 mg/dia determina estimulação endometrial (nível de evidência 3).<sup>42,43</sup> Estriol não prolifera o endométrio, mas diminui os níveis de gonadotropinas (nível de evidência 3).<sup>41</sup> O promestrieno é um dieter de estradiol que não parece cruzar a mucosa vaginal, mas conserva a capacidade de estimular o epitélio e restaurar as condições fisiológicas locais; não estimula o endométrio nem influi sobre os níveis circulantes de gonadotropinas e sulfato de estrona, que é considerado como marco da estrogenicidade do organismo (nível de evidência 3).<sup>43</sup>

O TH tópico pode melhorar ou curar a urgência urinária e prevenir as infecções urinárias de repetição, enquanto o TH sistêmico não parece beneficiar, mas piorar a incontinência urinária de esforço.<sup>25</sup> A falta de evidências em nível 2 do TH tópico recomenda o controle endometrial, sobretudo na vigência de sangramento uterino.

### Eventos adversos e riscos

Os eventos adversos acontecem em 5-10% das usuárias, sendo principalmente cefaleia, variações do humor, dor no baixo ventre, mastalgia, sangramento genital, edema, artralhas, corrimento, vaginite, náuseas e vômitos.<sup>1</sup> Nos riscos de morte e incapacitação perfilam-se as doenças cardiovasculares (doença cardíaca coronariana, doença venosa tromboembólica e acidente vascular cerebral isquêmico), o câncer mamário, ovariano e pulmonar, e doença calculosa vesicular.<sup>10,14</sup> Não há evidências que o TH determine aumento de peso a mais daquele normalmente ganho no climatério; em média, o peso acresce 0,5-0,7

kg por ano na quinta e sexta década de vida independentemente do estado menopausal.<sup>44</sup> O ganho resulta da redistribuição da gordura com aumento relativo da gordura abdominal (gordura androide).<sup>44</sup> O TH pode prevenir ou limitar o aumento de gordura e também forçar a localização piriforme ou ginecoide, mantendo a silhueta feminina.<sup>44,45</sup>

A reavaliação dos estudos da WHI mostra que menopausadas de 50-59 anos de idade em uso de TH estrogênico apresentam aumento do risco venoso e isquêmico cerebral no primeiro ano e após o quarto ano de uso, respectivamente, mas não do risco cardíaco e mamário que somente aparecem após sete anos de uso (nível de evidência 1).<sup>9,46</sup> Por sua vez, no TH combinado o risco venoso (nível de evidência 1)<sup>9</sup> e mamário aumentam no primeiro ano de uso (nível de evidência 2).<sup>11</sup> Além disso, aumenta o risco cardíaco e isquêmico cerebral no segundo ano de uso (nível de evidência 1).<sup>9,47</sup>

Em geral, o risco absoluto de muitas doenças praticamente dobra em cada década etária. Assim, os efeitos do TH serão menos marcados aos 50-59 anos que aos 60-69 anos.<sup>14,46</sup> Esta tendência viabiliza o uso do TH estrogênico em curto prazo na janela terapêutica porque o risco absoluto é mais baixo.<sup>46</sup> De fato, o TH estrogênico é mais vantajoso porque somente aumenta o risco de dois resultados adversos (doença venosa tromboembólica e acidente vascular cerebral) e não de quatro (doença venosa tromboembólica, acidente vascular cerebral, infarto miocárdico e câncer mamário), que é caso do TH combinado (nível de evidência 1).<sup>46</sup>

### TH estrogênico de curto prazo e riscos

O risco cardíaco e mamário é estável durante sete anos de uso (nível de evidência 2).<sup>11</sup> O risco venoso já aumenta no primeiro ano, exceto quando se usa o estrógeno VT (nível de evidência 3).<sup>11,38</sup> O risco isquêmico cerebral aumenta em média após quatro anos de uso (nível de evidência 2), com potencial diminuição se forem excluídas mulheres de risco e usadas microdoses VT (nível de evidência 5).<sup>47,48</sup> Assim, o aumento do risco isquêmico em média no quarto ano indicaria o prazo máximo para o uso do TH estrogênico em curto prazo (nível de evidência 2).<sup>11</sup>

### TH combinado e riscos

Como a prescrição sempre é individualizada, há pelo menos duas possibilidades que justificam o uso do TH combinado em vez do TH só estrogênico: não aceitação do risco de câncer endometrial e sangramentos uterinos frequentes. Não há consenso sobre o progestógeno ideal a ser utilizado<sup>9</sup> e também não há evidências em nível 2 de que haja proteção endometrial no esquema estendido ou uso de dispositivo intrauterino com progestógeno.<sup>13,34,35</sup> Em relação aos riscos, não há estudos que priorizem alguma variante de TH combinado.<sup>11</sup> No tratamento sequencial, a duração mínima de administração do progestógeno para anular a hiperplasia endometrial é 10 dias.<sup>34</sup> Em

**Tabela 5.** Estrógenos utilizados no tratamento hormonal tópico<sup>40-43</sup>

Estrógenos	Doses diárias e forma de apresentação
Estrógenos conjugados	0,3-0,625 mg/g (creme vaginal)
Estradiol	0,1 mg/g (0,01%) (creme vaginal)
Estriol	1,0 mg/mL (0,1%) (creme vaginal)
Promestrieno	10 mg (cápsula vaginal)

relação ao tempo de tratamento, caso a opção terapêutica seja o TH combinado, o curto prazo estabelecido para o TH só estrogênico não será mais válido. Pela lógica, deverá ser de meses, o que abre a possibilidade de alternar os dois tratamentos, estratégia que deverá ser validada pelo menos por evidência em nível 1 ou 2.

### Tibolona

É regulador seletivo da atividade estrogênica tissular, com efeitos estrogênico, progestogênico e androgênico, e doses convencionais diárias 1,25-2,5 mg VO, sendo usado sem progestógeno associado, embora haja estimulação endometrial ocasional.<sup>49</sup> Melhora o trofismo urogenital, a libido e a qualidade do ato sexual (nível de evidência 3).<sup>50</sup> Quando há antecedente de câncer mamário, determina maior risco de recorrência que normaliza quatro meses após a suspensão (nível de evidência 3).<sup>51</sup> Os riscos venosos com tibolona e estrogênio VT seriam similares (nível de evidência 3).<sup>52</sup> A eventual ativação da coagulação em mulheres após 60 anos de idade pela tibolona não aumentaria o risco venoso, mas arterial, com consequente aumento do risco cerebral isquêmico (nível de evidência 3).<sup>51</sup>

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Concluindo, o uso do TH estrogênico em menopausadas de 50-59 anos de idade é possível desde que: 1) o objetivo seja o alívio dos fenômenos vasomotores, com consultas periódicas de acompanhamento com o médico;<sup>9</sup> 2) o prazo seja curto (até quatro anos) e em microdoses;<sup>53</sup> 3) haja controle endometrial a cada 6-12 meses, mesmo porque o risco de câncer endometrial espontâneo existe também no TH combinado;<sup>34</sup> 4) se aceite o risco de hiperplasia endometrial e a respectiva propedêutica;<sup>34</sup> 5) se utilize a VT para diminuir o risco venoso;<sup>36,37</sup> 6) caso seja adotado o TH combinado como opção terapêutica, o prazo de uso deverá ser revisto.

### INFORMAÇÕES

#### Endereço para correspondência:

Hans Wolfgang Halbe  
Rua Bento de Andrade, 146  
São Paulo (SP)  
CEP 04503-000  
Tel. (11) 3885-8394  
E-mail: hwhalbe1@uol.com.br

Fontes de fomento: nenhuma

Conflitos de interesse: nenhum

### REFERÊNCIAS

- Halbe HW, Fonseca AM. Síndrome do climatério. In: Halbe HW, editor. Tratado de Ginecologia. São Paulo: Roca; 2000. p. 1519-54.
- Hale GE, Burger HG. Hormonal changes and biomarkers in late reproductive age, menopausal transition and menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009;23(1):7-23.
- Schneider HPG. Issues relating to quality of life in postmenopausal women and their measurement. In: Lobo RA, editor. *Treatment of the Postmenopausal Woman. Basic and Clinical Aspects.* 3<sup>rd</sup> ed. London: Elsevier; 2007. p. 639-54.
- Serrão C. (Re)pensar o climatério feminino. *Aná Psicológica.* 2008;26(1):15-23.
- Dinger J, Zimmermann T, Heinemann LA, Stoehr D. Quality of life and hormone use: new validation results of MRS scale. *Health Qual Life Outcomes.* 2006;4:32.
- Heinemann LA, DoMinh T, Strelow F, et al. The Menopause Rating Scale (MRS) as outcome measure for hormone treatment? A validation study. *Health Qual Life Outcomes.* 2004;2:67.
- Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrmann WL. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med.* 1975;293(23):1164-7.
- Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med.* 1975;293(23):1167-70.
- Farquhar C, Marjoribanks J, Lethaby A, et al. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD004143.
- North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2010;17(2):242-55.
- Prentice RL, Manson JE, Langer RD, et al. Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. *Am J Epidemiol.* 2009;170(1):12-23.
- Centre for Evidence-based Medicine. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (May2001) Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> Acessado em 2010 (30 jul). <http://www.cebm.net>
- Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):3847-53.
- Institute for Clinical Systems Improvement. Health Care Guidelines. Menopause and Hormone Therapy (HT): Collaborative decision-making and management (Guideline). Released 10/2008. Disponível em: [http://www.icsi.org/guidelines\\_and\\_more/gl\\_os\\_prot/womens\\_health/menopause\\_and\\_hormone\\_therapy/menopause\\_and\\_hormone\\_therapy\\_\\_ht\\_\\_\\_collaborative\\_decision-making\\_and\\_management\\_.html](http://www.icsi.org/guidelines_and_more/gl_os_prot/womens_health/menopause_and_hormone_therapy/menopause_and_hormone_therapy__ht___collaborative_decision-making_and_management_.html). Acessado em 2010 (30 jul).
- MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flashes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD002978.
- Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2008;23(9):1507-13.
- Halbe AFP. Repercussões emocionais do climatério. In: Halbe HW, editor. Tratado de ginecologia. São Paulo: Roca; 2000. p. 197-204.
- Halbe HW, Fonseca AM, Assis JS, et al. Aspectos epidemiológicos e clínicos em 1.319 pacientes climatéricas [Epidemiological and clinical findings in 1319 pos-menopausal woman]. *Rev Ginecol Obstet.* 1990;1(3):182-94.
- Gold EB, Block G, Crawford S, et al. Lifestyle and demographic factors in relation to vasomotor symptoms: baseline results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol.* 2004;159(12):1189-99.
- de Medeiros SF, de Medeiros MM, de Oliveira VN. Climacteric complaints among very low-income women from a tropical region of Brazil. *Sao Paulo Med J.* 2006;124(4):214-8.
- Scowitz IKT, Santos IS, Silveira MF. Prevalência e fatores associados a fogachos em mulheres climatéricas e pós-climatéricas [Prevalence and factors associated with hot flashes in climacteric and post-climacteric women]. *Cad Saude Publica.* 2005;21(2):469-81.
- Dias RS, Ramos CC, Kerr Corrêa F, et al. Adaptação para o português do questionário de autoavaliação de percepção de saúde física e mental da mulher de meia-idade: questionário da saúde da mulher [The brazilian

- portuguese criterion validation of the women's health questionnaire (WHQ): mid-aged women's perception of their emotional and physical health]. *Rev Psiquiatr Clin (São Paulo)*. 2002;29(4):181-9.
23. Pimenta F, Leal I, Branco J. Menopausa, a experiência intrínseca de uma inevitabilidade humana: Uma revisão da literatura. *Aná Psicológica*. 2007;25(3):455-66.
  24. Andrade LHS, Viana MC, Silveira CM. Epidemiologia dos transtornos psiquiátricos da mulher [Epidemiology of women's psychiatric disorders]. *Rev Psiquiatr Clin (São Paulo)*. 2006;33(2):43-54.
  25. Khazali S, Hillard T. The postmenopausal bladder. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*. 2009;19(6):147-51. Disponível em: [http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B8CY0-4W441MV-1&\\_user=10&\\_coverDate=06%2F30%2F2009&\\_rdoc=1&\\_fmt=high&\\_orig=search&\\_sort=d&\\_docanchor=&view=c&\\_searchStrId=1416856424&\\_rerunOrigin=google&\\_acct=C000050221&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=10&md5=693daa09545a0145ba1602a421e6e55f](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B8CY0-4W441MV-1&_user=10&_coverDate=06%2F30%2F2009&_rdoc=1&_fmt=high&_orig=search&_sort=d&_docanchor=&view=c&_searchStrId=1416856424&_rerunOrigin=google&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=693daa09545a0145ba1602a421e6e55f). Acessado em 2010 (30 jul).
  26. Cody JD, Richardson K, Moehrer B, Hextall A, Glazener CM. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD001405.
  27. Lethaby A, Hogervorst E, Richards M, Yesufu A, Yaffe K. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD003122.
  28. Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert FA. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD003799.
  29. Järvinen A, Bäckström A, Elfström C, Viitanen A. Comparative absorption and variability in absorption of estradiol from a transdermal gel and a novel matrix-type transdermal patch. *Maturitas*. 2001;38(2):189-96.
  30. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2008;61(1-2):171-80.
  31. Mueck AO, Seeger H, Bühling KJ. Use of dydrogesterone in hormone replacement therapy. *Maturitas*. 2009; 65 Suppl 1:S51-60.
  32. Crandall C. Low-dose estrogen therapy for menopausal women: a review of efficacy and safety. *J Womens Health (Larchmt)*. 2003;12(8):723-47.
  33. Shifren JL, Schiff I. Role of hormone therapy in the management of menopause. *Obstet Gynecol*. 2010;115(4):839-55.
  34. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, et al. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD000402.
  35. Chin J, Konje JC, Hickey M. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD007245.
  36. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007;115(7):840-5.
  37. Canonico M, Scarabin PY. Hormone therapy and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Climacteric*. 2009;12 Suppl 1:76-80.
  38. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(2):340-5.
  39. Kuhl H, Wiegratz I. Can 19-nortestosterone derivatives be aromatized in the liver of adult humans? Are there clinical implications? *Climacteric*. 2007;10(4):344-53.
  40. Lynch C. Vaginal estrogen therapy for the treatment of atrophic vaginitis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009;18(10):1595-606.
  41. Suckling JA, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD001500.
  42. Glaser RL, Zava DT, Wurtzbacher D. Pilot study: absorption and efficacy of multiple hormones delivered in a single cream applied to the mucous membranes of the labia and vagina. *Gynecol Obstet Invest*. 2008;66(2):111-8.
  43. Del Pup L. Promestriene use is safe even in oncology patients. *ATTI della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia - Vol. LXXXV*. Disponível em [http://www.sigo.it/Documenti/CDSigo/Congresso5/RELAZIONI/Del\\_Pup\\_CC9B5\\_Orale\\_J.pdf](http://www.sigo.it/Documenti/CDSigo/Congresso5/RELAZIONI/Del_Pup_CC9B5_Orale_J.pdf). Acessado em 2010 (30 jul).
  44. Norman RJ, Flight IH, Rees MC. Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001018.
  45. Stevens J, Katz EG, Huxley RR. Associations between gender, age and waist circumference. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(1):6-15.
  46. Gabriel SR, Carmona L, Roque M, Sánchez GL, Bonfill X. Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD002229.
  47. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC et al. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation*. 2006;113(20):2425-34.
  48. Davis PH. Use of oral contraceptives and postmenopausal hormone replacement: evidence on risk of stroke. *Curr Treat Options Neurol*. 2008;10(6):468-74.
  49. British Medical Journal. Clinical Evidence. Tibolone. Disponível em: [http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/woh/0804/0804\\_13.jsp](http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/woh/0804/0804_13.jsp). Acessado em 2010 (9 jun). <http://clinicalevidence.bmj.com>
  50. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Postmenopausal hormone therapy: an endocrine society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7 Suppl 1):s1-s66.
  51. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(2):135-46.
  52. Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2010;8(5):979-86.
  53. Hulley SB, Grady D. The WHI estrogen-alone trial--do things look any better? *JAMA*. 2004;291(14):1769-71.

**Data de entrada:** 7 de junho de 2010

**Data da última modificação:** 27 de setembro de 2010

**Data de aceitação:** 30 de setembro de 2010

**PALAVRAS-CHAVE:**

Pós-menopausa.  
Climatério.  
Estrogênios.  
Progestinas.  
Terapia combinada.

**RESUMO**

**Antecedentes:** Tratamento hormonal (TH) é risco de incapacitação e morte, mas de eficácia indiscutível. O objetivo deste artigo é a controvérsia sobre o menor risco do TH em menopausadas recentes (50-59 anos de idade ou janela terapêutica).

**Metodologia:** Efetuou-se busca bibliográfica nos bancos de dados da PubMed, SciELO, Cochrane Systematic Reviews e British Journal of Medicine, focalizando preferencialmente artigos a partir de 2008.

**Tratamento:** Iniciar com mamografia recente, colpocitologia oncológica e ultrassonografia transvaginal, respeitando as contraindicações e as consultas de acompanhamento. O uso de estrógenos é contínuo, preferencialmente em dose baixa via transdérmica (VT). Não haveria progestógeno ideal.

**Eventos adversos:** Observados em 5-10% das usuárias.

**Riscos:** Considerando os principais riscos de incapacitação e morte, na janela terapêutica o TH estrogênico aumenta o risco venoso e isquêmico cerebral no primeiro ano e após quatro anos de uso, respectivamente; o risco cardíaco e mamário somente aumenta após sete anos de uso. Por sua vez, o TH estroprogestogênico aumenta o risco venoso e mamário no primeiro ano de uso, e o risco isquêmico cerebral e cardíaco no segundo ano. Conseqüentemente, as evidências favorecem o TH estrogênico cujo risco venoso ainda poderia ser diminuído pela VT. Assim, no TH estrogênico o risco isquêmico cerebral que aumenta em média após quatro anos seria o limite do curto prazo.

**Conclusões:** Aceito o risco endometrial, o TH estrogênico em curto prazo é praticável para aliviar os distúrbios menopausais, sobretudo pela VT em baixa dose. Caso a opção terapêutica seja o TH estroprogestogênico, tal prazo deverá ser revisto.