

Envelhecimento feminino e reposição hormonal

Female aging and hormonal replacement

JOÃO MICHELON – Professor Adjunto de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do RS.

Hospital São Lucas da PUCRS.

✉ Endereço para correspondência:

João Michelon

Av. Ipiranga 6690, conj. 401

90610-000 – Porto Alegre, RS – Brasil

Fone: (51) 3339-3929

✉ jmichelon@terra.com.br

INTRODUÇÃO

Tentar medir ou descrever as mudanças biológicas que caracterizam o envelhecimento humano parece um pouco ilusório, visto que são muitas as peculiaridades individuais. Para os humanos, a expectativa de vida média aumentou progressivamente, com uma acentuada aceleração durante o último século. Neste novo milênio, o Brasil já é um país de velhos. Segundo a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD), entre os anos de 1940 e 2001, o número de idosos no Brasil aumentou aproximadamente 29 vezes. Em 2001, havia 15,3 milhões de pessoas de 60 anos ou mais, uma fatia de 9,1% da população total. Estima-se que em 2030 essa fatia chegue a 16%. No ano de 2000, a relação da população idosa com o contingente jovem era de 19,77 idosos para cada 100 pessoas com menos de 15 anos (1). Até 2025, passará do décimo sexto país do mundo em números absolutos de idosos para o sexto lugar. Isso gerará um processo de transição epidemiológica que envolve modificações a longo prazo dos padrões sociais, econômicos, de saúde, morbidade e demografia, que irão acarretar uma série de previsíveis conseqüências socioculturais, as quais, ainda, não se está preparado para enfrentar (2).

No contexto mundial, o Brasil ocupa, segundo a Organização das Nações Unidas, a 108ª posição no *ranking* dos 187 países para os quais foram estimadas as esperanças de vida ao nascer, para o período 2000-2005. Apesar dos ganhos recentes, ainda há uma longa

trajetória para o Brasil alcançar patamares como a França (79 anos) e o Japão (81,5 anos) (3). A atual expectativa global de vida ao nascer no Brasil é de 68,9 anos, porém uma análise de gênero mostra que as mulheres têm uma expectativa de vida maior que a dos homens, sendo de 72,9 contra 65,1 anos, respectivamente (1). Além disso, os dados demográficos brasileiros de 2001 apontam uma proporção de 94,9 homens para cada 100 mulheres (1). O ritmo de crescimento mais lento da esperança de vida masculina, comparativamente ao da feminina, encontra explicação no aumento gradativo da mortalidade masculina nas idades jovens e adultas jovens devido a causas externas, como, por exemplo, homicídios e acidentes de trânsito (3).

Considerando-se os aspectos epidemiológicos associados ao envelhecimento populacional, as doenças do aparelho circulatório destacam-se como a principal causa de morte no país, sendo 28,8% para homens e 36,9% para mulheres. A região Sul e o estado do Rio Grande do Sul, em particular, registram as maiores proporções, sendo responsáveis por 40% das mortes de mulheres (1). Essa alarmante prevalência das doenças circulatórias como causa de morte em mulheres, talvez, deva-se às mudanças no estilo de vida feminino adotadas na sociedade moderna. A sobrecarga de tarefas sobre a tradicional lida doméstica, o estresse permanente, o cansaço, a falta de lazer e os maus hábitos alimentares podem ser apontados como os principais fatores.

ENVELHECIMENTO FEMININO

O envelhecimento feminino distingue-se por contemplar marcos referenciais tanto do ponto de vista físico, quanto do emocional. O declínio da função ovariana começa a se instalar, sutilmente, por volta dos 35 anos de idade e conduz progressivamente a um estado de fertilidade decrescente, até culminar com a falência definitiva do órgão, chamado então de menopausa. O evento fisiológico da menopausa, invariavelmente, faz uma analogia com ondas de calor (calorões), velhice, aposentadoria, doença, infertilidade e distúrbios na sexualidade (4). Esse fato tende a motivar a busca de assistência médica, e é imperativo que as equipes de saúde aproveitem o momento para estabelecer um forte vínculo para a promoção da saúde.

O envelhecimento biológico ocasiona profundas modificações no organismo feminino, especialmente no sistema reprodutivo. O esgotamento folicular ovariano é progressivo, principalmente a partir da terceira década de vida, trazendo, além da diminuição da fecundidade, sinais e sintomas clínicos pouco expressivos, porém muito marcantes após o estabelecimento da menopausa. As alterações hormonais nesse período nem sempre traduzem o fim da vida reprodutiva; comportam-se, muitas vezes, com flutuações imprevisíveis e que confundem a decisão clínica quanto ao tratamento a ser instituído. Assim, a interpretação clínica dos sinais e sintomas torna-se muito mais

confiável no manejo apropriado dessa fase da vida feminina.

TERAPIA HORMONAL

A expressão *terapia de reposição hormonal* (TRH), por recomendação do US Food and Drug Administration (FDA), passou a ser substituída por terapia hormonal (TH), pois subentende a utilização de drogas, pressupõe que o ovário se comporta como um órgão permanentemente secretor de hormônios e que a reposição hormonal não seria obrigatória em todas as mulheres que fazem a transição menopáusica (5). A TH era vista, quase, como um “elixir da juventude”, dando a entender que poderia curar, amenizar ou prevenir a grande maioria dos transtornos vividos pela mulher depois da menopausa. Porém, nos dias de hoje, com o acúmulo de evidências que a investigação científica nos apresenta, essa visão passa a ser modificada e cercada de muita apreensão. Existe uma sensação de que o “elixir da juventude” agora possa ser uma “poção venenosa”, onde, no contexto, há uma sobrevalorização dos aspectos negativos da terapia. Não podemos esquecer, e nenhum estudo contesta, que nada é melhor para os sintomas de hipoestrogenismo do que a estrogênio-terapia, porém respeitadas as indicações, contra-indicações e efeitos adversos.

ENSAIOS CLÍNICOS E TERAPIA HORMONAL

Desde que foi autorizado pelo FDA, o uso dos estrogênios conjugados equinos (EEC) para alívio dos fogachos na década de 40, essa terapia vinha sendo qualificada, com base em pequenos estudos observacionais, como efetiva para a prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares. Publicações sucessivas surgiram, mas sem nenhum grau de evidência mais segura. No início da década de 90 a indústria que dominava a produção dos EEC aciona o National Institute of Health (NIH)

americano e dá início a estudos placebo-controlados, duplo-cegos e randomizados com a intenção de averiguar a verdadeira relação dos estrogênios com a proteção cardiovascular primária e secundária. O HERS *study* (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*) foi o primeiro estudo com essa metodologia, que visava a avaliar a eficácia do uso de uma associação de EEC 0,625mg/dia mais acetato de medroxi-progesterona (AMP) 2,5mg/dia para prevenção secundária de novos eventos cardiovasculares em mulheres com doença coronariana já estabelecida (6). Foram incluídas 2.763 mulheres com idade média de 67 anos as quais foram seguidas por um período médio de 4,1 anos. De maneira geral, o estudo revelou que a combinação hormonal estudada não tinha efeito benéfico na proteção sobre novos eventos cardiovasculares; observou-se elevado risco de novos eventos coronarianos no primeiro ano de tratamento e, em especial, em relação ao tromboembolismo venoso houve um risco relativo de 2,89. Em contrapartida, nos anos seguintes os riscos foram se atenuando e os achados foram semelhantes entre o grupo estudado e o placebo. Com base nessas observações, as recomendações passaram a ser de que mulheres já usuárias de TH há mais de um ano não deveriam suspender o tratamento, considerando que o risco maior já teria passado; por outro lado, às não usuárias ficaria recomendado não dar início à terapia, julgado o risco que a mesma determinara no primeiro ano de uso. Com tanta intranquilidade, houve decisão em continuar o estudo, porém deixando de ser duplo-cego. Com baixa adesão das pacientes, a pesquisa seguiu por mais 2,7 anos e não mostrou diferença ao que já tinha sido indicado até então (7). Muitas críticas foram feitas ao HERS, especialmente no que diz respeito à idade média avançada em que as pacientes foram incluídas, o uso rígido de uma única modalidade terapêutica e a associação de outros medicamentos aos hormônios e que não foram considerados na análise dos resultados.

Em meio à tamanha inquietação e indecisões quanto ao manejo da terapia hormonal nas mulheres climatéricas, se aguardava a divulgação de estudos subseqüentes, em especial ao iniciado na mesma época do HERS e que tinha como objetivo a prevenção primária pela estrogênio-terapia [(Women's Health Initiative (WHI)].

O WHI, iniciado no ano de 1991, foi um dos principais estudos já realizados na área preventiva e estava previsto estender-se por 15 anos, porém, por decisão dos pesquisadores, o estudo foi interrompido 5,2 anos do seu início devido ao fato de os riscos excederem os benefícios esperados (8). O estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego apresentava dois braços de pesquisa; um deles, com 16.608 mulheres pós-menopáusicas com útero presente, dividido em um grupo que recebeu o mesmo esquema hormonal usado no HERS (EEC 0,625mg + AMP 2,5mg por via oral e contínuo) (8.506), e o grupo que recebeu placebo (8.102); o outro, com 10.739 mulheres histerectomizadas, divididas em um grupo que recebeu 0,625mg de EEC por via oral contínuo (5.310) e outro que recebeu placebo (5.429). O estudo objetivou estudar o efeito da TH na proteção primária para doenças cardiovasculares (DCV) e outros eventos como o câncer invasivo de mama, endométrio e colo-retal, acidente vascular cerebral (AVC), tromboembolismo venoso, e fraturas de coluna e quadril. Por ocasião de sua publicação em 2002, o estudo, que fazia a associação de EEC+AMP, revelou um aumento no risco de 26% para o câncer de mama, 29% nas DCV, 41% de AVC, 110% para tromboembolismo e 100% para probabilidade de demência, por outro lado, apontou diminuição no risco de 37% para o câncer colo-retal, 17% para o câncer endometrial, 29% para fraturas do punho e 34% para fraturas de coluna e quadril (8).

Quando se avaliam os riscos percentuais os resultados se tornam vultosos e apavorantes, porém, numa análise mais detalhada, vê-se que os números são apaziguantes e tomam me-

nores proporções; por exemplo, na análise dos casos de câncer de mama, os números absolutos revelaram um aumento de 8 casos para cada 10.000 pacientes por ano de uso desse esquema hormonal; significa um acréscimo de 0,8 para cada 1.000 pacientes ou 0,07 para cada 100 pacientes; além disso, no que se refere a este item, as revelações já eram habituais em trabalhos anteriores e, até mesmo, na recente publicação do Million Women Study Collaborators (9), que mostrou a associação da TH com o aumento no risco de incidência e morte por câncer de mama, especialmente na combinação de estrogênio com progesterona. Na análise dos demais itens, para cada 10.000 pacientes/ano, verifica-se que em relação às DCV houve um acréscimo de 7 novos casos, no AVC houve aumento de 8 casos e no tromboembolismo de 18 casos. Especificamente à doença cardíaca coronariana, observa-se que houve aumento significativo na sua incidência apenas no primeiro ano de seguimento e, depois, houve estabilização e até queda nos índices. No tromboembolismo venoso os índices de risco relativo tiveram tendências a queda com o passar do tempo, sendo preocupante, também, no primeiro ano de uso. O risco relativo foi de 3,60 no primeiro ano, 2,26 no segundo, 1,67 no terceiro, 1,84 no quarto, 2,49 no quinto e 0,90 após o quinto ano (8). De uma forma curiosa, em todos os itens deletérios da TH, a evolução, com o passar dos anos, vai se mostrando favorável e quando chega no quinto ano há um risco expressivo, voltando a ter queda considerável depois. Esse dado talvez mereça uma análise detalhada do estudo.

Sem tirar o mérito do estudo, em especial a sua metodologia, não podemos deixar de registrar algumas falhas. Ao objetivar a prevenção primária da hormonoterapia, supõe-se que a seleção das pacientes seja a mais livre possível de doenças que se queira avaliar, ou que os fatores de risco para o seu aparecimento, também, sejam mínimos. Nesse sentido, a pesquisa apresentou deficiências que comprometem

a validação dos resultados; por exemplo, 70% das mulheres tinham índice de massa corporal (IMC) maior que 25 e 34% eram maiores que 30. Em relação a esse item, é de conhecimento público que o sobrepeso, em especial a obesidade, aumenta expressivamente o risco para doenças coronarianas. Trinta e cinco por cento das mulheres foram ou estavam hipertensas; 50% fumavam ou eram tabagistas previamente; 25% já tinham usado hormonoterapia antes do recrutamento para a pesquisa; 5% eram diabéticas e 12% tinham hipercolesterolemia e estavam em tratamento (8). Todos esses itens põem em questionamento a correta seleção das pacientes para o estudo.

A pesquisa foi alvo de críticas no que se refere, especialmente, à idade em que as mulheres foram recrutadas. A idade média foi de 63,2 anos, sendo que dois terços tinham mais que 60 anos. Sabemos claramente que a idade, por si só, induz ao deterioramento fisiológico da saúde e que a instituição de terapias hormonais nessa fase poderia prognosticar o aparecimento agudo ou precoce de alterações, especialmente cardiovasculares. Será que o estudo teria o mesmo desfecho se as mulheres fossem mais jovens ou que não apresentassem os fatores de risco previamente citados? Outro questionamento diz respeito à rigidez na escolha e na posologia da medicação. Os mesmos efeitos seriam esperados com o uso de outros tipos de estrogênio ou progesterona? Será que a dose e a via de administração não interferiu nesses resultados? Será que o uso prévio de hormônios por 25% das mulheres não interferiu no curso natural de aparecimento do câncer de mama? Os efeitos sobre a cognição não teriam sido melhores se os hormônios tivessem sido usados em idade mais precoce? Poderia esperar-se os mesmos resultados do estudo em diferentes populações, com características demográficas diferentes? Tudo isso é mais incógnita do que certeza, mas merece reflexão.

Recentemente foram publicados os resultados do braço da pesquisa que usou apenas EEC 0,625mg naquelas

mulheres que não possuíam mais útero (histerectomizadas), e os dados põem em questionamento o possível efeito deletério da progesterona em associação com o estrogênio, visto que os resultados foram bem mais alentadores que aqueles da associação EEC e AMP (10). Apesar de esse braço do estudo ter sido interrompido devido ao risco significativo dos eventos vasculares cerebrais e tromboembólicos em comparação com o grupo placebo, se fizermos uma comparação com o grupo que usou a associação EEC+AMP verificaremos que o risco relativo para o aparecimento desses eventos foi um pouco melhor, sendo observado um risco relativo de 2,11 para tromboembolismo em quem usou a associação EEC+AMP e 1,33 para quem usou somente EEC, já, para o risco de AVC, o risco passou de 1,41 para 1,39. De forma notável, o braço somente com EEC apresentou efeito protetor, quase significativo ($p=0,06$), sobre o câncer de mama; o risco relativo, que era de 1,26 para a associação EEC+AMP, passou para 0,77, significando que as usuárias de EEC exclusivo tiveram um risco quase 30% menor de desenvolver câncer de mama do que aquelas que usaram placebo. Igualmente, o risco relativo de doença cardíaca coronariana, que era de 1,29 para usuárias de EEC+AMP, passou para 0,91 naquelas que usaram apenas EEC. Observou-se também a manutenção do efeito protetor sobre o risco de fratura e câncer colo-retal (10).

Em verdade, esses dois grandes estudos (HERS e WHI) permitiram grandes reflexões sobre a TH nas mulheres pós-menopáusicas. A tradicional TRH vinha sendo usada indiscriminadamente, muitas vezes sem respeitar as tradicionais contra-indicações do uso de hormônios; viam-se profissionais não habilitados a prescrever hormônios, as famosas "comadres" medicalizando e os pacientes desorientados e irresolutos. A polêmica no uso dos hormônios se instalou e serviu para frear essas atitudes inconseqüentes. Sem esquecer de forma coerente a inteligência e a experiência adquirida por cada profissio-

nal ao longo de sua especialidade, a decisão clínica sob evidência comprovada tornou-se imperativa.

É evidente que todas as mulheres menopáusicas têm deficiência estrogênica e que nem todas necessitam da TH, porém, mesmo com a inquietude instalada quanto ao seu uso, não podemos esquecer que os hormônios constituem-se num valioso arsenal no tratamento de inúmeros transtornos da menopausa, seja ela espontânea, cirúrgica ou instalada de forma precoce; mostra-se incomparável quando se deseja tratar os sintomas vasomotores, especialmente os fogachos; é altamente efetivo nos sintomas urogenitais, principalmente os decorrentes da atrofia; comprovadamente previne e trata a perda da massa óssea; diminui a degeneração macular e a perda dentária; quando associado às estatinas, bifosfonados e antidepressivos apresenta valor inestimável.

CONCLUSÕES

Ao tentar responder os questionamentos mais comuns da TH no climatério menopáusicos, poderíamos dizer que, à luz dos conhecimentos atuais, não está indicada na prevenção primária ou secundária das doenças cardiovasculares; a princípio recomenda-se usar o mais cedo possível na síndrome climatérica; prescrever hormônios naturais e usar a menor dose para cumprir o efeito desejado. O tempo de uso é polêmico e, talvez, a melhor conduta seja manter até a próxima consulta,

onde a paciente será reavaliada quanto ao seu bem-estar e necessidade de manutenção da terapia.

A opção em iniciar a TH deve ser absolutamente responsável e amplamente discutida com as pacientes quanto aos benefícios potenciais e comprovados, riscos e inconvenientes dessa terapia. A individualização terapêutica é fundamental e o bom seguimento é imprescindível.

Não somente os anos adicionais de vida fazem a diferença na nossa existência, mas a qualidade com que são vividos. Não podemos deixar de oportunizar melhora no padrão de vida das mulheres nesse momento especial da vida. Não há fórmula que se aplique a todas as mulheres menopáusicas, porém considerá-las como pessoa em sua individualidade biológica e social é a melhor maneira de servi-las. Assim, a TH, quando racionalizada, bem indicada, oportuna, devidamente acompanhada e, especialmente, individualizada, harmoniza-se com a boa prática médica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FUNDAÇÃO INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Censos demográficos, IBGE. Brasília; 2003. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/12062003indic2002.shtm>>. Acessado em: 03 out. 2003.
2. CRUZ IBM, ALHO CS. Envelhecimento populacional: panorama epidemiológico e de saúde do Brasil e do Rio Grande do Sul. In: Jeckel-Neto EA, Cruz IBM. Aspectos biológicos e geriátricos do envelhecimento. Porto Alegre: Edipucrs; 2000. v.2. p.175-91.
3. FUNDAÇÃO INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Censos demográficos, IBGE. Brasília; 2003. Disponível em: <http://www1.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/ta.../evolucao_da_mortalidade_2001.sht>. Acessado em: 03 out. 2003.
4. PETRACCO A, MORETTO M, MICHELON J, BADALOTTI M. Más respondedoras: Diagnóstico e estratégias terapêuticas. In: Scheffer BB, Remohí J, García-Velasco J, Pellicer A, Simón C. Reprodução Humana Assistida. São Paulo: Atheneu; 2003. p.229-38.
5. COUTINHO E. Terapia hormonal e reposição hormonal. *Sobrage* 2004; 19(VI):1.
6. HULLEY S, GRADY D, BUSH T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-13.
7. GRADY D, HERRINGTON D, BITTNER V et al for HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow up (HERSII). *JAMA* 2002;288: 49-57.
8. WRITING GROUP FOR THE WHI INVESTIGATORS. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
9. BERAL V. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362:419-27.
10. THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE STEERING COMMITTEE. Effects of conjugate equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.