

# O USO DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA

JOSIANE PINTO DE OLIVEIRA<sup>1</sup>  
ANA CRISTINA POLETTI CHAVES<sup>2</sup>

1. Discente, Curso de Farmácia Generalista, Centro Universitário do Leste de Minas Gerais, Coronel Fabriciano, Unileste, Avenida Tancredo Neves 3500, 35170-056, Coronel Fabriciano, MG.
2. Docente, Curso de Farmácia Generalista do Centro Universitário do Leste de Minas Gerais, Unileste, MG.

Autor responsável A.C.P. Chaves. E-mail: kikichaves@uol.com.br

## INTRODUÇÃO

As mudanças biológicas que ocorrem no organismo feminino como conseqüências do avanço da idade, estão relacionadas também com mudanças endócrinas, em função do declínio da atividade ovariana, tendo como resultado o declínio da fertilidade (DENNERSTEIN, et al., 1993).

Essas modificações ocasionadas pela deficiência hormonal vêm acompanhadas por alterações fisiológicas e comportamentais, tais como ondas de calor, suores noturnos, patologias como osteoporose, doenças cardiovasculares, irritabilidade, depressão, podendo deste modo, interferir na qualidade de vida da mulher (ZAHAR, et al., 2005).

Por esta razão, os hormônios sintéticos são uma das várias armas para o alívio da sintomatologia climática, nessa etapa tão delicada e cheia de angústia na vida da mulher.

Por isso, na atualidade, tem-se atribuído grande importância ao debate sobre os possíveis benefícios e efeitos indesejáveis observados durante a Terapia de Reposição Hormonal (TRH), já que assim como no Brasil, também em vários países do mundo, as mulheres passam cerca de um terço de suas vidas na fase pós-menopausa (ARANHA, et al., 2004).

A expectativa de vida da mulher brasileira é aproximadamente 74,29 anos, dado referente ao ano de 2001, comparando com o início do século, em que a esperança de vida média não passava dos 50 anos de idade (IBGE). Portanto, com os avanços da medicina e a melhoria nas condições gerais de vida da população, o aumento da esperança e da qualidade de vida da mulher proporcionou a ela vivenciar mudanças em seus corpos, o que muitas gerações que antecederam não vivenciaram (BRETAS & VIGETA, 2004).

A TRH exerce benefícios evidentes sobre a sintomatologia climática, assim como alterações clínicas inerentes à menopausa como, por exemplo, a instabilidade vasomotora e a hipotrofia da mucosa vaginal, sendo também um importante fator na prevenção da osteoporose. Além disso, os recentes resultados do ensaio clínico americano *Women's Health Initiative* (WHI), confirmaram evidências anteriores de associações do uso de TRH com a diminuição do risco de câncer de cólon e reto (ARANHA et al., 2004).

Mas em contrapartida, a utilização da terapia de reposição hormonal tem sido relacionada com aumento do risco de tromboembolismo venoso. Este risco com a TRH supõe ser maior em mulheres com história pessoal ou familiar de trombose venosa profunda ou embolismo pulmonar, assim como presença de severas veias varicosas, obesidade, cirurgia, trauma, câncer, ou permanência no leito por longo período (CAMPIOLO & MEDEIROS, 2003).

De acordo com Elias et al. (2006), existem muitas evidências que associam a ocorrência do câncer de mama à exposição prolongada aos hormônios femininos por menarca precoce e menopausa tardia. Estudos experimentais destacam as influências do estrógeno à incidência dessa neoplasia, entendendo-se que o câncer de mama não se desenvolve na ausência dos ovários, atribuindo assim um papel proeminente desse hormônio em relação à ocorrência do câncer mamário.

É inegável a importância da TRH na melhora dos sintomas no climatério (fogachos, suores noturnos, insônia, quadros depressivos, prevenção e tratamento da osteoporose), porém é improvável o impacto que essa terapia exerce na qualidade de vida de mulheres na pós-menopausa (ZAHAR, et al., 2005).

Este trabalho se propõe a apresentar uma revisão da abordagem em relação à utilização da Terapia de Reposição Hormonal, potenciais riscos e benefícios exercidos

pela sua utilização, as interações dos hormônios sintéticos utilizados no organismo, assim como os efeitos relacionados ao uso prolongado desses medicamentos.

## MATERIAL E MÉTODOS

O trabalho trata de uma revisão bibliográfica de artigos científicos já publicados. A identificação dos artigos foi realizada através de uma busca bibliográfica na base de dados do Scielo (Scientific Electronic Library On-line) e Pubmed (National Library of Medicine). Foram utilizadas palavras chaves como: "Terapia de reposição hormonal" "Pós-menopausa" "Estrógeno" "Climatério".

Foram considerados os artigos contendo estudos experimentais, publicados em português, inglês ou espanhol.

## HORMÔNIOS DE REPOSIÇÃO HORMONAL

A menopausa é um fenômeno que ocorre na vida das mulheres quando acontece a cessação dos ciclos menstruais (KATZUNG, 2003). Durante este período, os ovários passam a sintetizar quantidades menores dos hormônios sexuais – estrógeno e progesterona. Todo este processo de secreção hormonal é controlado pela hipófise anterior, que secreta gonadotropinas as quais estimulam a produção dos hormônios sexuais pelo ovário (RANG, 2001). Quando o ovário deixa de responder às gonadotropinas, ocorre então a interrupção do sangramento cíclico (ZAHAR, et al., 2005).

Com o declínio da atividade hormonal, a mulher passa por mudanças biológicas e endócrinas que caracterizam o fim da sua fertilidade (LANG, et al., 2004). A terapia de reposição hormonal (TRH) é indicada para reverter algumas condições clínicas, como alterações mentais (insônia, depressão), sexuais (diminuição da libido), do tegumento cutâneo (envelhecimento da pele e mucosas) e dos tecidos conjuntivos (diminuição da elasticidade dos ligamentos), fogachos, cefaléia entre outros (ZAHAR, et al., 2005).

A TRH geralmente utiliza o estrogênio sintético para o tratamento, podendo também apresentar-se na forma combinada, com a progesterona. Esses hormônios sintéticos são utilizados nas doses capazes de manter os níveis plasmáticos próximos aos observados na fase folicular durante o ciclo menstrual. Apresentam efeitos similares dos hormônios endógenos, porém mesmo com a reposição, os níveis de estrogênio e progesterona não alcançam os níveis naturais, verificados na fase fértil.

Os tratamentos normalmente empregam os seguintes esquemas:

- Estrogênios isoladamente;
- Estrogênios associados aos progestogênios em esquemas cíclicos sequenciais;

- Estrogênios e progestogênios administrados continuamente, sem interrupção;

- Outros hormônios (fitoestrogênios - isoflavonas; esteróide sintético com atividade estrogênica, progestogênica e androgênica - tibolona; andrógenos).

O estrogênio e o progestogênio são mais prescritos em forma de comprimido e são amplamente distribuídos, tais como: Cicloprimogyna®, Dilena®, Prefest®, Premelle Ciclo®. Essas terapias podem produzir sangramento mensal.

Os diferentes efeitos dos hormônios vão depender de sua natureza, da dose de administração e do tempo de uso, como também as respostas podem diferir de acordo com a natureza de cada paciente (LANG, et al., 2004).

## A REPOSIÇÃO HORMONAL E A SAÚDE DA MULHER

A administração dos estrogênios, largamente utilizados em várias partes do mundo, determina a atenuação da tão conhecida síndrome climatérica (WEHBA, et al., 2000).

Levando-se em conta o aspecto clínico, o climatério é uma etapa determinante do envelhecimento feminino. É um período caracterizado por um hipoestrogenismo, sendo assim, cerca de 60 a 80% das mulheres climatéricas, aludem a algum tipo de sintomatologia (DE LORENZI, et al., 2006).

São bastante rotineiras queixas relacionadas a fogachos ou ondas de calor que causam vermelhidão súbita sobre a face e o tronco, com elevação de temperatura corporal, alterações urogenitais, levando atrofia do epitélio vaginal (SARTORI, 1999), sendo que na vagina essa atrofia causa estreitamento e encurtamento do canal, provocando secura e desconforto durante a relação sexual. Toda sintomatologia citada afeta diretamente a qualidade de vida da mulher pós-menopausa (SCLWITZ, SANTOS, SILVEIRA, 2005).

## WOMEN'S HEALTH INITIATIVE

Recentemente, foi realizado um grande estudo clínico, randomizado e prospectivo, controlado por placebo, custeado pelo National Institute of Health dos Estados Unidos, chamado Women's Health Initiative (WHI) (BRETTAS & VIGETA, 2004).

O estudo teve a participação de um grupo de 27.000 mulheres saudáveis de 50 a 80 anos de idade (Tabela 1), do qual uma parte desse contingente foi submetida à terapia estrogênica isolada, sendo acompanhado por oito anos, e que não demonstrou maior frequência de câncer de mama em relação ao grupo que usou placebo. Deve-se ressaltar, porém, que essas conclusões, embora inquestionáveis, são restritas ao regime terapêutico empregado e às pacientes desta faixa etária (ELIAS, et al., 2006).

No Estudo, utilizaram-se estrogênios equínos conjugados (0,625 mg, com medroxiprogesterona) de 2,5 mg, sendo a média de idade das mulheres pesquisadas no WHI de 63,5 anos. Além disso, uma porcentagem significativa das participantes apresentava outros fatores de risco para a TRH nessa dosagem, considerada alta (tabela 1). Cerca de um terço das mulheres pesquisadas eram obesas, com índice de massa corpórea superior a 30; mais de um terço tinha histórico de hipertensão e metade se compunha de mulheres fumantes ou ex-fumantes.

Esse estudo foi interrompido quando, em Julho de 2002, os investigadores informaram que os riscos gerais de estrogênio mais progestina, especificamente Prempro®, superavam os benefícios para as pacientes. O WHI descobriu que o uso de estrogênio mais progestina aumenta o risco de câncer de mama, doença cardíaca, infarto e coágulos sanguíneos. O estudo também descobriu que havia menos casos de fratura no quadril e de câncer de cólon entre as mulheres que usaram estrogênio mais progestina do que nas que usaram o placebo (ELIAS, et al., 2006).

**Tabela 1.** Perfil de risco das mulheres que participaram do Women's Health Initiative, em relação aos hormônios em estudo e ao grupo placebo.

Perfil de risco das mulheres do estudo WHI	Estrógeno + Progesterona (N=8506)	Placebo (N=8102)
Idade das mulheres que participaram do estudo	63,2	63,2
Idade média das mulheres que participaram do estudo		
50-59	2839 (33.4)	2683 (33.1)
60-69	3853 (45.3)	3657 (45.1)
70-79	1814 (21.3)	1762 (21.7)
Índice de Massa Corpórea – Kg/M2		
Inferior a 25	2579 (30.4)	2479 (30.8)
Entre 25 e 39	2992 (35.3)	2834 (35.2)
Superior a 30	2899 (34.2)	2737 (34.0)
Em tratamento para hipertensão	3039 (35.7)	2949 (36.4)
Mulheres com nível de colesterol que exigia medicação	944 (12.5)	962 (12.9)
Mulheres com história de câncer de seio na família	1286 (16.0)	1175 (15.3)
Mulheres fumantes	880 (10,5%)	838 (10,5%)
Ex-fumantes	3362 (39,9%)	3157 (39,5%)

Os achados do WHI, foram relatados em maio de 2003, e mostraram que, em mulheres de mais de 65 anos, o uso de estrogênio associado à progestina dobrou o risco de demência. As mesmas mulheres também tiveram pior performance nos testes de funções cognitivas comparadas

com as que usaram o placebo; das 8.506 mulheres tratadas com estrógenos conjugados, 40 apresentaram eventos coronarianos, 40 apresentaram derrames, 80 desenvolveram eventos tromboembólicos e 40 apresentaram casos de câncer de mama invasivos a mais do que as que receberam placebo (ROZENFELD, 2007).

Foram observados também nesse estudo eventos como tromboembolismo, derrame, infarto, devido ao alto teor de progesterona produzir alterações no equilíbrio do colesterol no organismo feminino, elevando o componente de LDL (lipoproteína de baixa densidade) no sangue, como resultado do uso prolongado desse hormônio (ROZENFELD, 2007).

A doença coronariana teve incidência 8% menor no grupo tratado com estrógeno conjugado, comparado ao placebo, mas sem significância estatística; o índice de acidente vascular cerebral foi 39% maior no grupo tratado, exceto na faixa etária de 50-59 anos, em que não houve aumento do número de casos de Acidente Vascular Cerebral (AVC) no grupo tratado; o câncer de mama invasivo ocorreu com uma incidência 23% menor no grupo que recebeu estrógenos conjugados, comparado ao placebo, mas sem significância estatística; as fraturas de bacia e vertebrais foram 39% e 38% menores, respectivamente, no grupo tratado com estrógenos conjugados comparado ao grupo placebo (CLAPAUCH et al., 2005).

Conforme Clapauch et al. (2005), as conclusões desse estudo limitam-se à população com o perfil da estudada (mulheres idosas, 66% delas com idade superior a 60 anos; 7,7% eram portadoras de evento cardiovascular prévio, embora o estudo se propusesse a avaliar prevenção cardiovascular primária) e ao esquema terapêutico empregado (altas doses via oral e tardiamente). Não nos permite de forma alguma extrapolar seus resultados e conclusões para outras decisões em terapia hormonal da pós-menopausa. Não existem referências quanto a casos de carcinoma *in situ* de mama. Sabe-se que um tumor demora 5 a 8 anos para tornar-se visível à mamografia. Isto indica que algumas das pacientes, provavelmente, já eram portadoras do carcinoma quando foram incluídas no estudo.

Adicionalmente, uma análise da qualidade de vida de um subgrupo entre 50 e 79 anos de idade das participantes do estudo do WHI, não encontrou nenhuma mudança na saúde geral, (vitalidade, sintomas de depressão, ou satisfação sexual) associados ao uso de estrogênio mais progestina.

## TRH E O CÂNCER DE MAMA

Os efeitos da TRH sobre o parênquima mamário permanecem ainda contraditórios. Bässler (1970) assegura que o estradiol estimula o crescimento ductal, entretanto,

Silva et al. (2000), propõem que os estrogênios produzem atrofia do epitélio mamário. Colditz et al. (1995), mencionam que a adição de progesterona à terapia de reposição estrogênica não reduz o risco de câncer de mama, baseando-se em evidências de que esta associação poderia aumentar a proliferação celular epitelial da mama. Já Hargreaves et al. (1998), não notaram diferenças com relação à proliferação celular mamária quando utilizado estrógeno ou estrógeno associado a progesterona.

Um estudo realizado por pesquisadores da Escola Paulista de Medicina (UNIFESP), teve como objetivo avaliar o tecido mamário de mulheres antes e depois de seis meses de terapia estroprogestativa combinada contínua (0,625 mg de estrogênios conjugados eqüinos associados a 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona) (ELIAS, et al., 2006).

Foram incluídas na pesquisa, 15 mulheres, com idade média de 52,5 anos, sem diferenças significativas de antecedentes pessoais e familiares ou história de câncer mamário, e que desejavam fazer terapia hormonal devido a sintomas vasomotores, fogachos, suores noturnos, etc. (ELIAS, et al., 2006).

As pacientes foram orientadas a ingerir diariamente e sem interrupção um comprimido contendo estrogênios conjugados associados acetato de medroxiprogesterona

(Premelle®) pelo período de seis meses, sendo coletadas amostras de tecido mamário para a biópsia no início e no final da terapia (ELIAS, et al., 2006).

As Tabelas 2 e 3 mostram os valores médios da densidade epitelial e do volume nuclear nas 15 pacientes antes e depois da terapia estroprogestativa por seis meses:

De acordo com Elias et al. (2006), a densidade epitelial não mostrou diferença significativa (Tabela 1): o valor médio antes da terapia hormonal foi de 0,08 e após a mesma, de 0,10.

No entanto, observou-se diferença significativa para o volume nuclear, que foi maior após a TRH. A média do volume nuclear antes da TRH foi 108,1  $\mu\text{m}^3$  e depois foi de 126,7  $\mu\text{m}^3$ . Notou-se que após seis meses de terapia estroprogestativa, as pacientes mostraram um aumento médio de 17,2% no volume nuclear. Essa diferença também foi analisada de acordo com o tempo de menopausa, ou seja, pacientes com aproximadamente 36 meses de menopausa (Tabela 2) mostraram média de volume nuclear antes da TRH, respectivamente, de 103,6  $\mu\text{m}^3$  e 112,0  $\mu\text{m}^3$ , o que foi muito semelhante. Após seis meses de TRH, apenas as pacientes com mais de 36 meses de menopausa mostraram um aumento significativo no volume nuclear de cerca de 33% (138,1  $\mu\text{m}^3$ ).

**Tabela 2.** Densidade epitelial média e volume nuclear médio obtidos antes e depois da terapia hormonal nos cortes histológicos.

Paciente	Densidade epitelial média		Volume nuclear médio	
	Antes	Depois	Antes	Depois
1	0,12	0,21	13,9	6,9
2	0,05	0,05	97,9	113,3
3	0,28	0,35	94,9	124,5
4	0,01	0,18	99,9	103
5	0,03	0,05	82,5	187,3
6	0,04	0,04	110,1	117,3
7	0,11	0,09	46,3	174,7
8	0,01	0,01	111,1	168,3
9	0,00	0,06	73,3	106,5
10	0,08	0,02	140,9	92,9
11	0,18	0,12	114,7	113,5
12	0,11	0,14	88,8	124,9
13	0,04	0,04	106,2	86,9
14	0,02	0,01	109,5	117,2
15	0,14	0,09	131,0	162,7
<b>Média</b>	<b>0,08</b>	<b>0,10</b>	<b>108,1</b>	<b>126,7</b>

Teste de Wilcoxon: p = 0,363 (não significativo) para densidade epitelial; p = 0,041 (significativo) para volume nuclear.

**Tabela 3.** Volume nuclear médio obtidos antes e depois da terapia hormonal nas pacientes, segundo o tempo de menopausa (maior ou menor que 36 meses).

Paciente	Volume nuclear (micrômetros cúbicos)				
	Maior que 36 meses		Caso	Menor que 36 meses	
	Antes	Depois		Antes	Depois
1	113,9	106,9	3	94,4	124,5
2	97,9	113,3	6	110,1	117,3
4	99,9	103,3	7	146,3	174,7
5	82,5	187,3	9	73,3	106,5
8	111,1	168,3	10	140,9	92,9
12	88,8	124,9	11	114,7	113,5
15	131,0	162,7	13	106,2	86,9
			14	109,5	117,2
<b>Média</b>	<b>103,6</b>	<b>138,1</b>		<b>112,0</b>	<b>116,7</b>

Teste de Wilcoxon:  $p = 0,043$  (significativo) para pacientes com mais de 36 meses de menopausa;  $p = 0,484$  (não significativo) para pacientes com menos de 36 meses de menopausa.

Sabendo-se que o epitélio mamário na pós-menopausa é hormônio-dependente e responde às mudanças dos níveis séricos de hormônios esteróides, e que o estrogênio promove proliferação celular, induz a formação de receptores e aumenta a síntese de DNA das células do estroma e do epitélio, presume-se então que o risco de câncer de mama seria menor em mulheres com tempo de exposição pequeno ao estradiol, devido a uma menor proliferação celular mamária (ELIAS, et al, 2006).

Neste estudo, ficou elucidado o efeito mitogênico dos estrógenos sobre as células epiteliais da mama e que o aumento do volume nuclear dependeu do momento da introdução da TRH e comprova-se, portanto, que o risco de câncer de mama está aumentado em mulheres sob terapia de reposição hormonal.

Elias et al. (2006), demonstrou em seu estudo que o estímulo da atividade metabólica, por meio do aumento do volume nuclear (Tabela 2 e 3), constitui uma prova circunstancial da ação direta do estrogênio e do progestagênio sobre o epitélio mamário humano. Esse achado foi melhor observado na resposta da glândula mamária em função do momento da introdução da hormonioterapia.

A progesterona associada ao estrogênio pode ser o principal fator da influência do risco de câncer de mama, já que o pico da atividade mitótica na mama ocorre durante a fase lútea do ciclo menstrual. Dados recentes mostram que a estrogênio-terapia isolada não aumenta o risco para o câncer da mama em mulheres após a menopausa, enquanto que a terapia combinada estroprogestativa aumenta o risco em 26% comparado ao placebo. Além disso, outros estudos têm demonstrado que a densidade mamográfica está associada ao aumento do risco para câncer de mama e que pode ser influenciada pelo uso do estrogênio e/ou da progesterona (ELIAS, et al., 2006).

gráfica está associada ao aumento do risco para câncer de mama e que pode ser influenciada pelo uso do estrogênio e/ou da progesterona (ELIAS, et al., 2006).

#### TRH E O TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Estudos atuais de caráter observacional têm indicado a TRH como uma das principais causas de ocorrências de tromboembolismo venoso. Esses estudos levantaram suspeita de que estrogênios exógenos, como os usados durante a reposição, poderiam elevar o risco de tromboembolismo, sendo o risco mais acentuado em mulheres com história familiar ou pessoal da doença (CAMPIOLO & MEDEIROS, 2003).

Observações sobre eventos cardiovasculares relacionados à TRH foram feitas por Raskin (2005), constatando que os efeitos tromboembólicos estão relacionados à ocorrência de hábitos poucos saudáveis como a inatividade física e dieta inadequada com a presença de tratamento associado ao uso de medicamentos como diuréticos e hipotensores, sendo, portanto, a terapia estrogênica apenas um fator de risco adicional a esta doença.

Saleh et al. (1993), em um estudo prospectivo, analisou os efeitos do estrogênio e progesterona sobre os fatores relacionados com a coagulação sanguínea, na geração do fator X ativado e trombina. Neste estudo foram incluídas 68 mulheres em menopausa que utilizavam hormônios sintéticos e 38 controles. Dessa forma, ficou concluído que não havia diferença significativa entre os grupos, indicando que a TRH não ativa a coagulação *in vivo*.

Caine et al. (1992), em um ensaio clínico, investigando a ativação do sistema de coagulação após tratamento com 0,625mg e 1,25mg/dia de estrogênios conjugados ou placebo durante 3 meses em 29 mulheres saudáveis na pós-menopausa, verificou um aumento do fibrinopeptídeo A. Houve diminuição dos níveis de anti-trombina III e antígeno de proteína S total. Os autores concluíram que baixas doses de estrogênio conjugados (< 1,25mg/dia) utilizados por via oral aumentam a geração de trombina *in vivo* no sistema de coagulação e, portanto, o risco tromboembólico. Sendo assim, mulheres que recebem estrogênios isolados podem ter aumento dos níveis plasmáticos de fator VII, porém na associação com a progesterona esses níveis são diminuídos (NABULSE, et al, 1993).

Mittleman et al. (1995) verificou que níveis médios de fibrinogênio plasmático aumentam na pós-menopausa e são reduzidos pela TRH a níveis médios semelhantes aos observados na pré-menopausa. As vias de administração da TRH, oral ou transdérmico, combinado ou não com progestágenos, podem promover efeitos adversos diferentes sobre a hemostasia. Koh et al (1997) verificaram que estrogênios conjugados por via oral, combinados ou não com progestogênios, reduzem em aproximadamente 50% os níveis plasmáticos do PAI-1 (inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1), favorecendo o processo da fibrinólise na pós-menopausa. Conard et al (1997) verificou, em um estudo controlado por placebo, que a terapia de reposição com estradiol oral promovia um significativo aumento do plasminogênio (acréscimo de 8,9% com 3 meses e de 12,9% em 6 meses), havendo diminuição no grupo placebo com 3 (P = 0,05) e 6 meses (P = 0,001).

Em um ensaio clínico controlado e randomizado, investigando os efeitos da terapia de reposição estrogênica combinada com progesterona oral cíclica e transdérmica sobre variáveis hemostáticas, verificou-se aumento significativo no valor médio do peptídeo ativador da protrombina e decréscimo na atividade da antitrombina nas usuárias da TRH combinada oral (SCARABIN, et al, 1997). Também foi observado o decréscimo nas concentrações de ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) e inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1), e significativo aumento da capacidade fibrinolítica. No regime de estrogênio transdérmico não se observou tais efeitos. Esse estudo indica que a terapia de reposição oral estrogênica combinada com progesterona resulta em uma ativação da coagulação e potencial aumento fibrinolítico, mas o uso da terapia transdérmica não mostra nenhum efeito sobre a hemostasia.

Conclui-se desses estudos, a possibilidade de a TRH, alterar alguns fatores hemostáticos, destacando-se a redução de anticoagulantes circulantes, favorecendo o aparecimento de eventos tromboembólicos.

## TRH E A OSTEOPOROSE

De acordo com Russo (2001), osteoporose é definida como uma doença esquelética sistêmica, caracterizada por uma diminuição da massa óssea e deterioração da micro-arquitetura, com conseqüente aumento da fragilidade óssea e maior suscetibilidade às fraturas.

Mulheres que estão no período da pós-menopausa, passam a perder massa óssea acima de 1% ao ano, devido à redução de estrogênios. Com o passar dos anos essa perda pode ser superior a 25%, caracterizando a osteoporose pós-menopausa. O estado de carência estrogênica persiste até 40 anos após a menopausa (fato que justifica o uso de estrógenos em pacientes mais idosas), acrescentando-se um hiperparatireoidismo secundário, por menor absorção de cálcio e vitamina D na pós-menopausa tardia (RUSSO, 2001).

Já os benefícios da terapia de reposição hormonal na prevenção e tratamento da osteoporose já são amplamente reconhecidos. De acordo com Pardini (1999) a terapêutica de reposição hormonal utilizada logo após a menopausa e durante 10 anos, reduz em 50% a incidência de fraturas osteoporóticas, além do aspecto preventivo, já é consenso que ocorre aumento da massa óssea com o uso de TRH em longo prazo, mesmo em mulheres com osteoporose estabelecida, reduzindo em 50% o risco de fratura vertebral.

Porém ainda é controverso o mecanismo exato de ação dos estrogênios no osso. Eles atuam no nível dos osteoblastos, onde foram identificados que seus receptores modulam a secreção endógena de calcitonina e incrementam o número dos seus receptores ósseos. Os estrógenos também podem reduzir a perda óssea inibindo a síntese de prostaglandinas, principalmente as da série E, reduzem em cerca de 50% a produção do fator de necrose tumoral (TNF) e das interleucinas, potentes estimuladores da reabsorção óssea (COLSTON, et al., 1989).

Conforme os trabalhos publicados de Lindsay (1980), os estrógenos além de prevenirem a perda acentuada da massa óssea na pós-menopausa, também impediam fraturas vertebrais, observadas através de radiografias em 100 pacientes ooforectomizadas seguidas por um período de 6 a 12 anos.

A ação dos estrógenos sobre a massa óssea é primordialmente anti-reabsortiva, de forma indireta sob a linhagem osteoclástica, pois ao estarem presentes estes hormônios inibem citocinas (interleucinas 1, 6 e TNF) e fatores locais produzidos pelo osteoblasto, que estimulam a chegada do osteoclasto nas unidades de remodelação óssea e promovem maior atividade desta linhagem celular. Apesar disso, na literatura encontram-se inúmeros trabalhos dando fundamento ao uso dos mesmos na osteoporose pós-menopausa (RUSSO, 2001).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

É importante salientar que o interesse em terapia de reposição hormonal tem crescido muito nos últimos anos, porém, estudos mais consistentes ainda precisam ser realizados a fim de se obter conclusões mais sólidas e confiáveis em relação ao uso da TRH. A menopausa não tem sido estudada com a mesma intensidade que as doenças de prevalência elevada, como as cardiovasculares, o diabetes e outras. São escassas as informações sobre os fatores de risco ou as medidas de alívio não farmacológicas.

A decisão de usar terapia de reposição hormonal é um processo complexo, e é necessário levar em conta o risco individual de doenças, as atitudes frente à menopausa e TRH, sintomas menopausais e o meio ao qual a mulher pertence.

Portanto a saúde e a qualidade de vida das mulheres merecem atenção especial para que, nessa fase, possam viver de maneira tão saudável quanto em outras fases de sua vida.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRADE P.M. **Aspectos histomorfométricos do endométrio de ratas adultas castradas após o uso de estrogênio, progesterônio e tamoxifeno.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet., Rio de Janeiro, v. 21 n. 6, 1999.
- BÄSSLER, R. **The morphology of hormone induced structural changes in the female breast.** Curr. Top. Pathol., 1970, v. 53, p. 1-89.
- BRASIL. Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2001. Disponível em: <http://www.ibge.net/brasil>. Acesso em: 13 ago. 2007.
- CAINE, Y.G., et al. **Coagulation activation following estrogen administration to postmenopausal women.** Thromb. Haemost., 1992, v. 68, p. 392-397.
- CAMPIOLO, D.J.; MEDEIROS, S.F. **Tromboembolismo venoso e terapia de reposição hormonal da menopausa: uma análise clínico-epidemiológica.** Arq. Bras. Endocrinol. Metab., São Paulo, v. 47, n. 5, 2003.
- CLAPAUCH, R. et al. **Terapia hormonal da menopausa: posicionamento do Departamento de Endocrinologia Feminina e Andrologia da SBEM em 2004.** Arq. Bras. Endocrinol. Metab., São Paulo, v. 49, n. 3, 2005.
- CONARD, J., et al. **Fibrinogen and plasminogen modifications during oral estradiol replacement therapy.** Fertil. Steril., 1997, v. 68, p. 449-453.
- COLSTON, K.W., et al. **Estrogen receptors and human bone cells: immunocytochemical studies.** J. Bone. Miner. Res., 1989, v. 4, p. 625-631.
- COLTZ, G.A., et al. **The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women.** N. Engl. J. Med.; v. 332, 1589-1593, 1995.
- DE LORENZI, D.R.S. et al. **Fatores associados à qualidade de vida após menopausa.** Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo, v. 52, n. 5, 2006.
- DE LORENZI, D.R.S. et al. **Fatores indicadores da sintomatologia climatérica.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet. Rio de Janeiro, v. 27, n. 1, 2005.
- DENNERSTEIN, L.S.A. et al. **Menopausal symptoms in Australian women.** Med. J. Austral. 1993, v.159, p.232-236.
- ELIAS, S. et al. **Estudo piloto dos efeitos da terapia hormonal sobre o tecido mamário normal de mulheres após a menopausa.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet., Rio de Janeiro, v. 28, n. 11, 2006.
- FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia clínica.** 2º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998, p. 561-564.
- HARGREAVES, et al. **Epithelial proliferation and hormone receptor status in the normal post-menopausal breast and the effects of hormone replacement therapy.** Br. Journal of Cancer. 1998; v. 78, p. 945-960.
- KATZUNG, B. **Farmacologia Básica e clínica.** Tradução de Fernando Mundim. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998, p. 462-469.
- KOH, K.K., et al. **Effects of hormone-replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women.** N. Engl. J. Méd., 1997, v. 6, p. 683-690.
- LANG, M.T.G. et al. **Efeitos da terapia de reposição hormonal sobre os níveis dos lipídeos e da atividade da butirilcolinesterase no soro.** Rev. Bras. Anal. Clín. Rio de Janeiro, v. 36, n. 2, 2004.
- LINDSAY, R., et al. **Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomised women.** Lancet., 1980, v. 2, p. 1151-1155.
- MITTLEMAN, M., et al. **Effect of hormone replacement therapy on fibrinogen level in postmenopausal women in the Framingham Offspring Study.** J. Am. Coll. Cardiol. Suppl, p.327A-328A, 1995.
- NALBUSE, A.A., et al. **Association of hormone replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women.** N. Eng. J. Med., 1993, v. 328, p.1069-1075.
- PARDINI, D. **Terapêutica de Reposição Hormonal na Osteoporose da Pós Menopausa.** Arq. Bras. Endocrinol. Metab., 1999, v. 43, n.6, p.428-432.
- RAMALHO, A.C., et al. **Modulador Seletivo do Receptor de Estrógeno no Osso.** Arq Bras Endocrinol. Metabol.; vol. 44, p. 471-482, 2000.

- RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. **Farmacologia**. Tradução Patrícia Voeux. 4º ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 2001, p. 364-366.
- RASKIN, D.B.F. **Menopausa e fatores de risco associados à doença Cardiovascular: um estudo de coorte longitudinal** Campinas, SP: [s.n.], 2005. Orientador: Aarão Mendes Pinto-Neto. Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas
- RUSSO, L.A.T. **Osteoporose pós-menopausa: opções terapêuticas**. Arq. Bras. Endocrinol. Metab. São Paulo, v. 45, n.4, 2001.
- SALEH, A.A.; Dorey, L.G.; Dombrowski MP, et al. **Thrombosis and hormone replacement therapy in postmenopausal women**. Am. J. Obstet. Gynecol., 1993, v.169, p. 1554-1557.
- SARTORI, J.P. et al. **Distúrbios Urinários no Climatério: Avaliação Clínica e Urodinâmica**. Rev. Bras. Ginecol. Obstet., Rio de Janeiro, v. 21, n. 2, 1999.
- SLOWITZ, L.K.T.; SANTOS, I.S.; SILVEIRA, M.F. **Prevalência e fatores associados a fogachos em mulheres climatéricas e pós-climatéricas**. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 21, n. 2, 2005.
- SÖDERQVIST, G. **Effects of sex steroids on proliferation in normal mammary tissue**. Annals of Medicine, v. 30, p. 511-524, 1998.
- SCARABIN, P.Y. et al. **Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women**. A randomized controlled trial. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 1997, v. 17, p. 3071-3078.
- VIGETA, S.M.G.; BRETAS, A.C.P. **A experiência da perimenopausa e pós-menopausa com mulheres que fazem uso ou não da terapia de reposição hormonal**. Cad. Saúde Pública. Rio de Janeiro, v. 20, n. 6, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php>? Acesso em: 11 Jul. 2007.
- ZAHAR, S.E.V. et al. **Qualidade de vida em usuárias e não usuárias de terapia de reposição hormonal**. Rev. Assoc. Med. Bras., maio/jun. 2005, vol.51, no.3, p.133-138.