

O que há de novo?

Estrogênios conjugados/bazedoxifeno: nova opção terapêutica para o tratamento dos sintomas de deficiência de estrogênios em mulheres pós – menopáusicas não hysterectomizadas

Carolina Maria Xaubet Olivera, MSc, Ph.D.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou, em 4 junho de 2018, o registro de novo medicamento biológico, Duavive® (estrogênios conjugados, EC/bazedoxifeno, BZA), produzido pela Pfizer Limited, indicado para o tratamento de sintomas causados por níveis sanguíneos reduzidos de estrogênio em mulheres na pós-menopausa¹.

Ambas as substâncias ativas que compõem o Duavive® estão disponíveis na União Europeia há vários anos. Os estrógenos conjugados estão disponíveis há muitos anos como terapia de reposição hormonal, enquanto o BZA foi autorizado, em 2009, para o tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas. O Comitê dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) decidiu que os benefícios de Duavive® são superiores aos seus riscos, e recomendou sua aprovação para utilização na União Europeia em 2014².

Menopausa

A menopausa natural pode ser definida como a interrupção da menstruação, como consequência do término da produção de hormônios femininos e do fim da ovulação. Ocorre na idade média de 51 anos, podendo variar com a raça e a região geográfica, quando a mulher fica em amenorreia por 12 meses, não justificada por causa patológica³.

Os sintomas associados à menopausa são fogachos, que ocorrem em 75-80% das mulheres, atrofia vaginal, alterações do sono e

sintomas depressivos. As consequências em longo prazo do déficit de estrogênios incluem o declínio da densidade mineral óssea, com aumento do risco de fraturas osteoporóticas, aumento do risco cardiovascular devido às alterações do perfil lipídico, alteração da composição corporal, com prevalência da massa gorda, redução da massa magra e alterações da pele com diminuição do colágeno³.

A Sociedade Norte-Americana de Menopausa (NAMS) recomenda a terapia hormonal como o tratamento mais efetivo para sintomas vasomotores e suas consequências, incluindo irritabilidade, dificuldade de concentração e decréscimo da qualidade de vida⁴. No entanto, tal terapia tem sido reservada para mulheres com sintomatologia mais grave ou que não melhoram com outras medidas dietéticas e de atividade física, pois pode aumentar o risco de doenças cardiovasculares, como tromboembolismo, e de câncer de mama^{3,5}.

O medicamento contendo EC combinados com o modulador seletivo do receptor de estrogênio, BZA, é uma nova opção de terapia hormonal, além do uso de estrógenos com progestágenos, para aliviar os sintomas de deficiência de estrogênio em mulheres na pós-menopausa não hysterectomizadas, pois também evita a hiperplasia endometrial^{3,6}.

Estrogênios conjugados/bazedoxifeno

BZA, terceira geração de moduladores seletivos do receptor de estrogênio, é conjugado

com o EC equino para formar um complexo tecidual estrogênio seletivo, para o tratamento de sintomas causados por níveis sanguíneos reduzidos de estrogênio associados à menopausa⁶. Os sintomas são vasomotores, como fogachos e outros decorrentes da atrofia vulvovaginal. Essa opção terapêutica é utilizada em mulheres que ainda têm útero e que não podem ser tratadas com medicamentos contendo progestágeno⁷.

Segundo informação da Agência Europeia de Medicamentos, a terapia com EC/BZA só pode ser obtida mediante receita médica e está disponível na forma de comprimido revestido de liberação modificada (contendo 0,45 mg de EC e 20 mg de BZA) que liberam o BZA imediatamente e os ECs durante um período prolongado. A dose recomendada desse medicamento é de um comprimido diário, durante ou após as refeições. O tratamento deve ser pelo menor tempo possível, desde que os benefícios superem os riscos².

Mecanismo de ação

Os estrogênios conjugados são um medicamento que pertence a uma classe conhecida como terapêutica hormonal de substituição. Eles substituem os estrogênios não mais produzidos naturalmente em mulheres na pós-menopausa, aliviando assim sintomas como fogachos. No entanto, os estrogênios utilizados isoladamente podem causar hiperplasia do endométrio, o que poderia levar ao desenvolvimento do câncer. Por conseguinte, a sua associação com a substância ativa BZA, antagonista do tecido endometrial e do tecido mamário⁸, atua bloqueando os efeitos dos estrogênios no útero, reduzindo o risco de hiperplasia e câncer do endométrio^{2,6}. Dessa forma, a administração concomitante com progestágeno não é necessária⁶.

Interações farmacológicas

Os inibidores do CYP3A4 (por exemplo, eritromicina, claritromicina, cetoconazol, itraconazol, ritonavir) podem diminuir o metabo-

lismo dos estrogênios conjugados e aumentar o risco de reações adversas, incluindo hiperplasia endometrial. Os indutores de CYP3A4 (por exemplo, fenobarbital, carbamazepina, rifampina) podem aumentar a taxa de metabolismo e reduzir o efeito terapêutico dos estrogênios e causar sangramento uterino anormal. O bazedoxifeno é metabolizado pela UDP-glucuronosiltransferase (UGT) intestinal e hepática. Os indutores da UGT (por exemplo, rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína) podem aumentar o metabolismo do bazedoxifeno, aumentando assim o risco de hiperplasia endometrial⁹.

Eficácia

A eficácia e a segurança da associação EC/BZA são apresentadas nos ensaios clínicos (SMART). Estes estudos (SMART1, SMART2, SMART3, SMART4, SMART5), foram conduzidos com a finalidade de verificar a segurança e a eficácia do EC/BZA, como também o seu impacto na qualidade de vida dos usuários. Os ensaios clínicos SMART de fase III foram randomizados, duplos-cegos, multicêntricos e placebo-controlados^{10, 11, 12, 13, 14}.

A duração máxima dos estudos foi de 24 meses e os desfechos primários avaliados foram os sintomas vasomotores, a atrofia vaginal e a hiperplasia endometrial. A maioria dos participantes era de origem caucasiana (>80%), com idade média de 54-56 anos. Os critérios de exclusão, por sua vez, incluíram mulheres com história de câncer dependente de estrogênio, disfunção hepática e renal, tromboembolismo, acidente vascular cerebral ou doença isquêmica cardíaca^{9, 10, 11, 12, 13}.

O estudo SMART-1 avaliou a incidência de hiperplasia endometrial em mulheres na pós-menopausa após um ano de tratamento. Entretanto, este estudo não cumpriu as normas de Boas Práticas Clínicas, em particular no que concerne à segurança endometrial^{3,11} devido ao manejo inadequado de biópsias da informação relativa às biópsias endo-

metriais, cujos resultados durante o estudo eram conhecidos pelo laboratório titular³.

A atrofia vaginal foi avaliada no SMART-1 e SMART – 3^{12,15}. Este desfecho foi analisado por meio de esfregaço vaginal para caracterizar a maturação do epitélio vaginal. No SMART-1, 0,45 mg ou 0,625 mg de CE/10 mg e 20 mg de BZA resultaram em melhorias significativas na maturação do epitélio vaginal versus placebo no 24º mês ($p < 0,001$)¹⁵.

Os desfechos relacionados com o sono foram avaliados nos estudos SMART-2 e SMART-5, utilizando a escala de sono do Medical Outcomes Study (MOS)^{16,17,18}. No SMART-5, o decréscimo do tempo médio para iniciar o sono foi observado no grupo tratado com a dose de 0,45 mg de EC/20 mg de BZA, em comparação com o placebo, em 3 meses ($p < 0,05$)¹⁷.

A qualidade de vida foi avaliada nos estudos SMART-2, SMART-3 e SMART-5, utilizando o Questionário de Qualidade de Vida Específico para Menopausa (MENQOL). No SMART-2, houve redução dos escores do MENQOL, indicando melhoria da qualidade de vida das pacientes tratadas com a dose de 0,45 de EC/20 mg de BZA, quando comparadas ao placebo na 12ª semana de tratamento ($p < 0,01$)¹⁶.

A utilização de EC/BZA também reduziu de maneira significativa o número médio de fogachos moderados e graves¹⁸. Um estudo analisou os efeitos de EC/BZA na osteoporose. Como não houve benefício desse medicamento em relação aos princípios ativos isolados, a empresa retirou sua indicação para o tratamento da osteoporose².

Segurança

As reações adversas notificadas com maior frequência relacionadas ao medicamento com EC/BZA (que pode afetar mais de uma em 10 pessoas) são espasmos musculares, náuseas, diarreia, dispepsia, dor abdominal, dor orofaríngea, vertigens, dores no pescoço, náusea, desconforto estomacal e diarreia^{2,9}.

Algumas mulheres incluindo as que tiveram problemas de tromboembolismo venoso, como trombose venosa profunda, embolia pulmonar e trombose da veia da retina, ou correm maior risco de tais problemas não devem utilizar EC/BZA. Esta associação está contraindicada em mulheres que sofreram acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio. Também não deve ser utilizada em mulheres que apresentam ou tiveram neoplasia de mama ou outros tipos de neoplasias dependentes de estrogênio. A associação EC/BZA destina-se apenas a mulheres na pós-menopausa, e, portanto, não deve ser utilizada em mulheres que possam engravidar².

Na prática

Segundo a Agência Europeia de Medicamentos, o CHMP concluiu que os benefícios do EC/BZA são superiores aos seus riscos e recomendou a sua aprovação para utilização na União Europeia². O EC/BZA demonstrou melhorar os sintomas causados pela falta de estrogênios em mulheres na pós-menopausa em comparação com o placebo. Uma vez que os efeitos obtidos com esse tratamento são inferiores aos observados com tratamentos alternativos (associação de estrogênios com progestágenos), o uso do medicamento contendo EC/BZA deve ser considerado como opção terapêutica em mulheres pós-menopáusicas não hysterectomizadas, as quais a terapia com EC/progestágenos esteja contraindicada, devido à intolerância aos seus efeitos adversos^{2,3,20,21}. O CHMP recomenda a realização de estudos adicionais, já que o risco de hiperplasia endometrial no longo prazo com o uso de EC/BZA não foi totalmente investigado. Referiu ainda que a utilização prolongada do EC/BZA está associada a um risco de acidente vascular cerebral e de tromboembolismo venoso semelhante àquele observado com EC e BZA, utilizados individualmente. Assim, quando considerado na prática clínica, o uso deste medicamento deve ser feito pelo menor tempo possível e com avaliações periódicas.

Os benefícios do tratamento são desconhecidos em mulheres com condições clínicas graves, como em doenças cardíacas, acidente vascular cerebral, doenças no fígado, rim ou vesícula biliar, com neoplasia atual ou anterior, que haviam sofrido trombose venosa profunda anteriormente, que apresentem níveis sanguíneos elevados de triglicérides, e com idade acima de 65 anos, porque não foram incluídas nos estudos clínicos.

Referências

1. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 1.362, de 30 maio de 2018. Diário Oficial da União 4 jun 2018.
2. European Medicines Agency. Duavive conjugated oestrogens/bazedoxifene. [acesso em 2018 ago 21]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002314/WC500181565.pdf
3. España, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de estrógenos em mujeres postmenopáusicas com útero para las que no resulte apropiada uma terapia com progestágenos. 2017. [acesso em 2018 ago 23]. Disponível em: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-estrogenos-conjugados-bazedoxifeno-Duavive-menopausia.pdf>
4. Position Statement. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2012; 19: 257-71.
5. Duncan, B.B. et al. Medicina Ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
6. Umland EM, Karel L, Santoro N. Bazedoxifene and Conjugated Equine Estrogen: A Combination Product for the Management of Vasomotor Symptoms and Osteoporosis Prevention Associated with Menopause. *Pharmacotherapy*. 2016 May; 36(5): 548-61.
7. European Medicines Agency. Summary of the risk management plan (RMP) for Duavive (conjugated oestrogens / bazedoxifene). [acesso em 2018b ago 21]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/002314/WC500176258.pdf
8. Martinkovich S, Shah D, Planey SL, Arnott J.A. Selective estrogen receptor modulators: tissue specificity and clinical utility. *Clin Interv Aging*. 2014; 9: 1437-52.
9. Duavee [package insert] Philadelphia, PA: Wyeth Pharmaceuticals Inc; 2013.
10. Pickar JH, Yeh I, Bachmann GA, Speroff L. Endometrial effects of a tissue selective estrogen complex containing bazedoxifene/ conjugated estrogens as a menopausal therapy. *Fertil Steril*. 2009; 92(3): 1018-24.
11. Pinkerton JV, Utian WH Constantne GD. Relief of vasomotor symptoms with the tissue-selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized, controlled trial. *Menopause*. 2009 Nov-Dec; 16(6): 1116-24.
12. Kagan R, Williams RS, Pan K, Mirkin S, Pickar JH. A randomized, placebo - and active-controlled trial of bazedoxifene/ conjugated estrogens for treatment of moderate to severe vulvar/ vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause*. 2010; 17(2): 281-9.
13. Mirkin S, Komm BS, Pan K, Chines AA. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on endometrial safety and bone in postmenopausal women. *Climacteric*. 2013; 16(3): 338-64.
14. Pinkerton JV, Pan K, Abraham L, et al. Sleep parameters and health-related quality of life with bazedoxifene/ conjugated estrogens: a randomized trial. *Menopause*. 2014; 21(3): 252-9.
15. Lobo RA, Pinkerton JV, Gass MLS, et al. Evaluation of bazedoxifene/conjugated estrogens for the treatment of menopausal symptoms and effects on metabolic parameters and overall safety profile. *Fertil Steril*. 2009;92(3): 1025-38
16. Utian WH, Yu H, Bobula J, Mirkin S, Oliver S, Pickar JH. Bazedoxifene/conjugated estrogens and quality of life in postmenopausal women. *Maturitas*. 2009; 63(4): 329-35.
17. Pinkerton, JV, Pan, K, Abraham, L, Racketta, J, Ryan, KA, Chines, AA, et al. Sleep parameters and health - related quality of life with bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized trial. *Menopause*. 2014; 21(3): 251-9.
18. Hays RD, Martin AS, Sesti AM, Spritzer KL. Psychometric properties of the Medical Outcomes Study Sleep measure. *Sleep Med*. 2005; 6(1): 41-4.
19. Pinkerton JV, Utian WH Constantne GD. Relief of vasomotor symptoms with the tissue-selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized, controlled trial. *Menopause*. 2009 Nov-Dec; 16(6): 1116-24.
20. Cynthia A. Stuenkel, Susan R. Davis, et al. Treatment of symptoms of the menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Nov; 100: 3975-4011.
21. Kalantaridou SN, Davis SR, Calis KA. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach. Chapter 85: Hormone Therapy in women*. 7. ed., 2008.