

# Terapêutica hormonal: benefícios, riscos e regimes terapêuticos

Eliana Aguiar Petri Nahas<sup>1</sup>, Jorge Nahas-Neto<sup>1</sup>

## Descritores

Menopausa; Terapia hormonal; Regimes terapêuticos

## Como citar?

Nahas EA, Nahas-Neto J. Terapêutica hormonal: benefícios, riscos e regimes terapêuticos. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. (Protocolo Febrasgo – Ginecologia nº 54/Comissão Nacional Especializada em Climatério).

1. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Botucatu, SP, Brasil.

\*Este protocolo foi validado pelos membros da Comissão Nacional Especializada em Climatério e referendado pela Diretoria Executiva como Documento Oficial da Febrasgo. Protocolo Febrasgo de Ginecologia nº 54, acesse: <https://www.febrasgo.org.br/>

## INTRODUÇÃO

A terapêutica hormonal (TH) da menopausa envolve uma gama de hormônios, diferentes vias de administração e doses e, ainda, esquemas diversos.<sup>(1)</sup> Os riscos e os benefícios da TH diferem entre as mulheres na transição da menopausa em comparação àquelas mais velhas.<sup>(1)</sup> O início da TH em mulheres com mais de 10 anos de pós-menopausa pode associar-se ao aumento do risco de doença cardiovascular (DCV). Entretanto, se iniciada na peri e pós-menopausa inicial, a TH pode diminuir o risco cardiovascular, conceito conhecido como “janela de oportunidade” (nível de evidência: D).<sup>(1-4)</sup> Em uma reanálise do estudo *Women’s Health Initiative* (WHI), as mulheres que apresentaram maiores benefícios com o uso de TH foram aquelas com idade entre 50 e 59 anos ou com menos de 10 anos de pós-menopausa. Esses benefícios incluíram a redução da incidência de DCV e da mortalidade geral (nível de evidência: A).<sup>(4)</sup>

## BENEFÍCIOS DA TERAPÊUTICA HORMONAL

As principais indicações da TH são para o tratamento dos sintomas vasomotores e da atrofia vulvovaginal e a prevenção da osteoporose e fraturas osteoporóticas (nível de evidência: D).<sup>(1-4)</sup> Os sintomas vasomotores (ondas de calor e sudorese noturna), frequentes na peri e pós-menopausa, acometem até 80% das mulheres. O tratamento dos sintomas vasomotores é considerado indicação primária para TH, especialmente para mulheres sintomáticas abaixo dos 60 anos e com menos de 10 anos de menopausa, sendo unânime em todos os recentes consensos sobre TH da menopausa (nível de evidência: D).<sup>(1-5)</sup> Um estudo de revisão da *Cochrane Library*, avaliando a eficácia da TH no tratamento dos sintomas vasomotores, incluiu 24 ensaios clínicos e demonstrou com estrogenterapia redução de 75% na ocorrência e de 87% na intensidade dos sintomas em relação ao placebo, independentemente da associação ao progestagênio (nível de evidência: A).<sup>(6)</sup>

A atrofia vulvovaginal é condição decorrente da redução dos estrogênios nos tecidos da vulva e da vagina, sendo o diagnóstico baseado nos sintomas referidos pela paciente e detectados no exame ginecológico. O estudo VIVA (*Vaginal Health: Insights, Views and Attitudes*)<sup>(7)</sup> avaliou a saúde vaginal de 3.250 mulheres (europeias, norte-americanas e canadenses) com idades entre 55 e 65 anos. Os autores constataram que 80% das mulheres relataram sintomas de ressecamento vaginal e 50%, de dispareunia, com consequências negativas para a vida sexual em 80% e piora da qualidade de vida em 25%<sup>(7)</sup> (nível de evidência: A). No estudo REVIVE (*Real Women’s Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes*),<sup>(8)</sup> com a participação de 3.768 mulheres europeias com idades entre 45 e 75 anos, o sintoma mais comum da atrofia vulvovaginal foi o ressecamento vaginal em 70% dos casos, com impacto negativo na satisfação sexual em 72% (nível de evidência: A).<sup>(8)</sup> O principal objetivo do tratamento na atrofia vulvovaginal é o alívio dos sintomas, principalmente o ressecamento vaginal. Uma revisão da *Cochrane Library*, incluindo dados de 30

estudos clínicos randomizados com 6.235 mulheres, demonstrou que os estrogênios tópicos vaginais são mais eficazes no alívio das manifestações atróficas vaginais em comparação ao placebo ou aos géis não hormonais (nível de evidência: A).<sup>(9)</sup>

A TH é eficaz na prevenção da perda óssea associada à menopausa e na redução da incidência de todas as fraturas relacionadas à osteoporose, incluindo fraturas vertebrais e de quadris.<sup>(1-4)</sup> Avaliando o efeito da TH na prevenção e no tratamento da osteoporose, uma metanálise incluiu 57 ensaios clínicos randomizados e demonstrou que a TH foi eficaz em manter ou melhorar a densidade mineral óssea (DMO), com acréscimo médio de 6,8% na DMO da coluna lombar e de 4,1% no colo de fêmur em dois anos (nível de evidência: A).<sup>(10)</sup> Dados do estudo WHI demonstraram que, com o uso de TH combinada ou de estrogênios isolados, houve redução de 4,9 e 5,9 fraturas/1.000 mulheres em cinco anos, respectivamente (nível de evidência: A).<sup>(11)</sup> A TH pode ser indicada para prevenir e tratar a osteoporose em mulheres de elevado risco antes dos 60 anos de idade ou dentro dos primeiros anos de pós-menopausa (nível de evidência: D).<sup>(1-4)</sup>

Evidências atuais sugerem outros benefícios da TH sobre os sintomas geniturinários e distúrbios da função sexual e na redução da DCV, além de melhora da qualidade de vida em mulheres na pós-menopausa. Esses benefícios, embora reconhecidos, não são considerados suficientes para indicar o uso da TH na ausência das indicações consagradas (nível de evidência: D).<sup>(4)</sup> A TH sistêmica ou a estrogenoterapia local pode melhorar a satisfação sexual por aumentar a lubrificação vaginal, o fluxo sanguíneo e a sensibilidade da mucosa vaginal e melhorar a dispareunia.<sup>(3,4)</sup> Contudo, são poucas as evidências que demonstram efeito significativo da TH sobre interesse sexual, excitação, orgasmo ou desejo sexual hipoativo, independentemente do seu efeito no tratamento de outros sintomas da menopausa. A TH não se correlacionou com aumento da atividade sexual em análise secundária do estudo WHI sobre a atividade sexual (nível de evidência: A).<sup>(12)</sup> Se a TH sistêmica está indicada para alívio dos sintomas vasomotores e a paciente relata diminuição da libido, as formulações transdérmicas são preferidas à via oral, pois esta aumenta a globulina carreadora dos hormônios sexuais (SHBG) e reduz a biodisponibilidade da testosterona endógena (nível de evidência: D).

A TH tem potencial para melhorar o risco cardiovascular a partir dos seus efeitos benéficos sobre a função vascular, os níveis lipídicos e o metabolismo da glicose.<sup>(1)</sup> Dados atuais sugerem que os benefícios da TH superam os seus riscos, com menos eventos da DCV em mulheres saudáveis na peri e pós-menopausa inicial (nível de evidência: D).<sup>(3)</sup> O estudo WHI com uso de TH combinada [estrogênio conjugado (EC) 0,625 mg por dia associado a acetato de medroxiprogesterona (AMP) 2,5 mg por dia] foi interrompido após 5,2 anos de seguimento por aumento no risco de doença cardíaca coronariana (DCC), acidente

vascular cerebral (AVC) e tromboembolismo venoso (TEV) (nível de evidência: A).<sup>(13)</sup> A taxa total de DCC foi de 39 casos *versus* 33 por 10.000 pessoas-ano quando comparada TH combinada ao placebo, mas apresentou efeito protetor se utilizada por mulheres mais jovens, entre 50 e 59 anos, e com menos de 10 anos de menopausa (nível de evidência: A).<sup>(13)</sup> Para as mulheres sintomáticas saudáveis e com idade inferior a 60 anos ou que estão dentro de 10 anos da pós-menopausa, os efeitos favoráveis da TH, na DCV e na mortalidade geral, devem ser considerados contra o pequeno aumento no risco para TEV (nível de evidência: D).<sup>(3)</sup> O risco de diabetes tipo 2 parece diminuir com o uso da TH, pela redução da resistência à insulina não relacionada ao índice de massa corpórea (IMC).<sup>(4)</sup> No estudo WHI, foi observada a redução significativa na incidência do diabetes de 19% entre as usuárias de TH combinada e de 14% com uso de estrogênio isolado.<sup>(13)</sup> Para mulheres entre 50 e 59 anos, estima-se redução de 11 casos/1.000 por cinco anos de uso.<sup>(4)</sup> Com o uso da TH, a incidência de diabetes diminuiu cerca de 40%, com níveis mais baixos de glicose de jejum e hemoglobina glicada.<sup>(3)</sup> Porém, tais resultados não são suficientes para indicar TH para a prevenção primária de diabetes.<sup>(4)</sup> Assim, em mulheres saudáveis sem DCV estabelecida, há evidências de benefícios cardiovasculares quando a TH é iniciada na transição menopausal ou nos primeiros anos de pós-menopausa, na chamada janela de oportunidade (nível de evidência: A). Contrariamente, há aumento do risco cardiovascular quando iniciada em mulheres com muitos anos de menopausa (nível de evidência: A).<sup>(4)</sup>

A presença de sintomas climatéricos está fortemente associada à diminuição da qualidade de vida quando se utilizam instrumentos específicos de avaliação.<sup>(1)</sup> A TH pode melhorar a qualidade de vida em mulheres na peri e pós-menopausa sintomáticas em resposta à melhora obtida com tratamento sobre os sintomas vasomotores e as desordens da função sexual, do sono e do humor (nível de evidência: A).<sup>(14)</sup> Entretanto, não existem evidências de que a TH melhore a qualidade de vida em mulheres assintomáticas. Assim, a qualidade de vida, a função sexual e outras queixas relacionadas à menopausa e que podem interferir na qualidade de vida, como dores articulares e musculares, mudanças de humor e distúrbios do sono, podem melhorar com o uso da TH (nível de evidência: D).<sup>(2)</sup>

## RISCOS DA TERAPÊUTICA HORMONAL

De acordo com a *North American Menopause Society* (NAMS)<sup>(3)</sup> (nível de evidência: D), o uso da TH estroprogestativa é limitado pelo aumento do risco de câncer de mama em três a cinco anos, enquanto a terapia estrogênica isolada teria maior período de uso com segurança. Por sua vez, a *International Menopause Society* (IMS) não vê motivos para impor limites com relação à duração da TH, referindo que estudos indicam o uso por pelo menos cinco anos em mulheres saudáveis que iniciaram a TH

na “janela de oportunidade” e que a continuidade, além desse período, pode ser realizada baseada no perfil de risco individual de cada mulher (nível de evidência: D).<sup>(1)</sup> A Associação Brasileira de Climatério (Sobrac) considera que não há duração máxima obrigatória para o uso da TH e que esta deve ser suspensa quando os benefícios não forem mais necessários ou quando a relação risco-benefício for desfavorável (nível de evidência: D).<sup>(4)</sup>

O efeito da TH sobre o risco de câncer de mama pode depender do tipo de TH, dose, duração do uso, regime, via de administração, exposição prévia e características individuais (nível de evidência: D).<sup>(3,4)</sup> O aumento do risco de câncer de mama associado ao TH é pequeno e estimado em menos de 0,1% ao ano, ou seja, uma incidência absoluta de menos de um caso por 1.000 mulheres por ano de uso.<sup>(1,2)</sup> No estudo WHI, as mulheres que receberam EC isolado mostraram redução não significativa no risco de câncer de mama após 7,2 anos de uso em média, com sete casos menos de câncer de mama invasivo por cada 10.000 pessoas-ano, em comparação com as mulheres que receberam placebo (nível de evidência: A).<sup>(15)</sup> Ainda, um risco absoluto de câncer de mama, considerado baixo (menor que um caso adicional em 1.000 pessoas-ano de uso), foi observado com EC associado a AMP em uso contínuo no estudo WHI (nível de evidência: A).<sup>(15)</sup> O estudo observacional europeu E3N *cohort* sugeriu que a progesterona micronizada ou a didrogesterona utilizada em associação ao estradiol (E2) oral ou percutâneo pode associar-se ao melhor perfil de risco para o câncer de mama que outros progestagênicos (nível de evidência: B).<sup>(16)</sup> No entanto, não há dados suficientes de pesquisas clínicas para avaliar completamente possíveis diferenças na incidência de câncer de mama empregando diferentes tipos, doses e rotas de estrogênio, bem como tipos de progestogênicos (nível de evidência: D).<sup>(1)</sup>

A incidência estimada de trombose venosa profunda e embolia pulmonar (TEV) é de um a dois casos por 1.000 mulheres/ano.<sup>(4)</sup> Os dados do estudo WHI mostraram risco aumentado de TEV com uso da TH oral com EC isolado de sete casos adicionais por 10 mil mulheres/ano e de 18 casos adicionais por 10 mil mulheres/ano com EC/AMP, e com maior risco nos primeiros dois anos de tratamento (nível de evidência: A).<sup>(13)</sup> Para as mulheres que iniciaram TH com idade inferior a 60 anos, o risco absoluto de TEV foi raro, mas aumentava significativamente com a idade. Doses mais baixas de TH oral poderiam conferir menor risco de TEV do que as doses mais elevadas, mas existem poucos estudos clínicos para comparação.<sup>(3)</sup> Há evidência de que a via de administração da TH e o tipo de progestagênio associado ao estrogênio sejam importantes no risco de TEV.<sup>(1)</sup> A progesterona micronizada pode ser menos trombogênica do que outros progestagênicos empregados na TH (nível de evidência: B).<sup>(17)</sup> O uso de estrogênio transdérmico associado à progesterona natural parece ser mais seguro com relação à TEV, especialmente em mulheres de alto risco para TEV (nível de evidência: B).<sup>(1,17)</sup> No entanto, en-

saios clínicos randomizados que tenham comparado a via oral com a transdérmica são ainda escassos e de curta duração.<sup>(4)</sup> A terapia estrogênica transdérmica deve ser a primeira escolha em mulheres obesas com sintomas climatéricos (nível de evidência: D).<sup>(1)</sup>

A prescrição da TH exige a existência da clara indicação e a ausência de contraindicações. De acordo com o Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa da Sobrac (nível de evidência: D),<sup>(4)</sup> as contraindicações são as apresentadas no quadro 1. Já a TH não está contraindicada<sup>(3)</sup> em situações como hipertensão arterial controlada, diabetes controlado, hepatite C, antecedente pessoal de neoplasia hematológica e de outros cânceres como o de colo uterino de células escamosas, ovário, vagina, vulva, colorretal, pulmonar, tireoideano, hepático, renal ou gástrico (nível de evidência: D).<sup>(3)</sup>

**Quadro 1.** Contraindicações da terapia hormonal da menopausa

Doença hepática descompensada
Câncer de mama
Lesão precursora para câncer de mama
Câncer de endométrio
Sangramento vaginal de causa desconhecida
Porfiria
Doença coronariana
Doença cerebrovascular
Doença trombótica ou tromboembólica venosa
Lúpus eritematoso sistêmico
Meningeoma – apenas para o progestagênio

## REGIMES TERAPÊUTICOS

Entre os regimes da TH, esses podem ser estrogênico isolado indicado para mulheres histerectomizadas ou combinado para mulheres com útero, uma associação de estrogênio e progestagênio. A adição do progestagênio para pacientes com útero é necessária para a proteção endometrial, contrabalançando os efeitos proliferativos do estrogênio e diminuindo, dessa forma, os riscos de hiperplasia e câncer endometrial (nível de evidência: A).<sup>(18)</sup> A forma combinada de TH pode ser do tipo sequencial, em que o estrogênio é administrado continuamente e o progestagênio, durante 12 a 14 dias consecutivos ao mês; ou na forma combinada contínua, em que o estrogênio e o progestagênio são administrados diariamente (nível de evidência: D).<sup>(3)</sup> No esquema combinado sequencial, a taxa de sangramento é maior, aproximadamente 70% nas doses convencionais [2 mg de E2 ou 0,625 mg de estrogênios conjugados (ECs)], mas sendo previsível ao final do ciclo gestacional. Uma variante do regime sequencial é a administração intermitente do progestagênio cíclico, por 12 a 14 dias, a cada

três a seis meses. No esquema combinado contínuo, as chances de sangramento são menores, porém a imprevisibilidade caracteriza sua eventual ocorrência. Os regimes combinados sequenciais são indicados na transição menopausal até os primeiros anos de pós-menopausa, e os combinados contínuos, na pós-menopausa (nível de evidência: D).<sup>(3)</sup>

Na TH sistêmica, os estrogênios frequentemente empregados são os ECs e o E2, na forma de 17-β-estradiol micronizado ou o valerato de estradiol. O E2 pode ser empregado por via oral, transdérmica (adesivo) ou percutânea (gel), enquanto o EC apenas pela via oral. As formulações de estrogênios disponíveis para TH no Brasil estão apresentadas no quadro 2.

Na via oral, o estrogênio é absorvido pelo trato digestório, atingindo o fígado pelo sistema porta para, após, atingir os órgãos-alvo pela circulação sistêmica, o que é denominado primeira passagem hepática.<sup>(19)</sup> O efeito do metabolismo de primeira passagem hepática do estrogênio oral pode potencialmente resultar em alterações hemostáticas pró-trombóticas, todavia essas não são observadas em usuárias de estrogênio por via não oral. Essa é a explicação para o aumento do risco de TVP nas usuárias de estrogênios por via oral e o menor risco em mulheres com estrogênio não oral.<sup>(20)</sup> A TH por via oral pode elevar o risco de eventos tromboembólicos venosos, embora esse risco seja raro (1/1.000) em mulheres entre 50 e 59 anos de idade (nível de evidência: D).<sup>(4)</sup> Por sua vez, os estrogênios administrados por via não oral atingem diretamente a circulação sanguínea, com nível hepático inferior ao da via oral, não ocorrendo à primeira passagem hepática e suas consequências metabólicas.<sup>(19)</sup> Dados sugerem menor risco de TVP com a via transdérmica do que com a via oral do estrogênio. O estudo multicêntrico caso-controle ESTHER encontrou um risco relativo (RR) de TVP de 4,2 apenas para a via oral, mas não para a transdérmica (RR = 0,9) (nível de evidência: B).<sup>(17)</sup> No estudo de base populacional francês prospectivo *French E3N Study*, os autores verificaram uma associação de TVP com TH oral, mas não com TH transdérmica (nível de evidência: B).<sup>(21)</sup>

A terapia estrogênica vaginal é a opção eficaz e segura no tratamento da atrofia vulvovaginal de moderada a grave.<sup>(22,23)</sup> Recente estudo duplo-cego e placebo-controlado comparou a eficácia do E2 vaginal de baixa dose ou do hidratante vaginal ao gel placebo, no tratamento de sintomas vulvovaginais em 302 mulheres na pós-menopausa (61 anos em média), durante 12 semanas. Não foram observadas diferenças entre os grupos de tratamento na redução dos sintomas clínicos, como ressecamento vaginal e dispareunia. Contudo, mulheres no grupo de E2 apresentaram redução no pH vaginal e aumento no índice de maturação vaginal.<sup>(24)</sup> As formulações estrogênicas vaginais demonstram melhora dos sintomas clínicos e dos resultados citológicos vaginais quando comparadas aos estrogênios por via oral, que podem falhar em 10% a 25% no alívio dos sintomas da atrofia vulvovaginal.<sup>(9)</sup> A estrogoterapia vaginal consiste em uma dose diária de ataque, seguida por redução de duas a três vezes por semana até alcançar

**Quadro 2.** Via de administração e dose dos estrogênios empregados na terapêutica hormonal

Tipos	Doses	Via de administração
17β-estradiol micronizado	1 e 2 mg/dia	Oral
Estradiol	25, 50 e 100 mg/dia	Transdérmica (adesivo)
	0,5, 1,0, 1,5 e 3 mg/dia	Percutânea (gel)
Valerato de estradiol	1 e 2 mg/dia	Oral
Estrogênios conjugados	0,3, 0,45, 0,625 e 1,25 mg/dia	Oral
	0,625 mg/dia	Vaginal
Estriol	2 a 6 mg/dia	Oral
	0,5 mg/dia	Vaginal
Promestrieno	10 mg/dia	Vaginal

a mínima dose que mantenha a integridade vaginal. Pode ser usada durante um a três meses para alívio dos sintomas, embora eles possam reaparecer após a cessação do tratamento (nível de evidência: A).<sup>(22)</sup> Como os dados de segurança endometrial de longo prazo não são disponíveis, o uso de curta duração de estrogênio vaginal deve ser empregado conforme a necessidade da paciente. Assim como não existem dados suficientes para confirmar a segurança do uso vaginal de estrogênio em mulheres com câncer de mama (nível de evidência: D).<sup>(23)</sup> Com a terapia estrogênica vaginal, não é preciso associar progestagênios para proteger o endométrio nem recomendar monitoração endometrial, pois as baixas doses das preparações vaginais não apresentam absorção sistêmica significativa (nível de evidência: B).<sup>(22)</sup>

Os progestagênios empregados na TH são compostos sintéticos com atividade progestagênica obtidos a partir de modificações na molécula da própria progesterona, da testosterona ou da espirolactona.<sup>(25)</sup> As características desejáveis na escolha do progestagênio são: adequada potência progestacional, segurança endometrial e que possa preservar os benefícios estrogênicos com mínimos efeitos colaterais (nível de evidência: D).<sup>(26)</sup> Todos progestagênios empregados na TH têm um efeito em comum, o efeito secretor no endométrio, e são selecionados por apresentarem adequada atividade após administração e biodisponibilidade. Entretanto, diferenciam-se entre si quanto a outros efeitos que possam desempenhar.<sup>(27)</sup> Não existem diretrizes claras para a escolha do progestagênio. A tendência atual é preferir os progestagênios mais seletivos aos receptores de progesterona (nível de evidência: D).<sup>(3)</sup> Os progestagênios utilizados em associação aos estrogênios na TH e as doses mínimas necessárias diárias para efetiva proteção endometrial estão listados no quadro 3.



**Quadro 3,** Via de administração e dose dos progestagênicos empregados na terapia hormonal da menopausa

Tipos	Dose	Via de administração
Acetato de ciproterona	1,0 mg/dia	Oral
Acetato de medroxiprogesterona (AMP)	1,5, 2,5, 5,0 e 10 mg/dia	Oral
Acetato de nomegestrol (NOMAC)	2,5 e 5,0 mg/dia	Oral
Acetato de noretisterona (NETA)	0,35, 0,5 e 1,0 mg/dia	Oral
	125, 140 e 250 mg/dia	Transdérmica (adesivo)
Didrogesterona	5 e 10 mg/dia	Oral
Drospirenona	2,0 mg/dia	Oral
Gestodeno	0,025 mg/dia	Oral
Levonorgestrel	0,25 mg/dia	Oral
	Libera 20 mg/dia	Sistema intrauterino
Progesterona micronizada	100, 200 e 300 mg/dia	Oral ou vaginal
Trimegestona	0,125 e 0,250 mg/dia	Oral

Os progestagênicos mediam seus efeitos intracelulares modulando a transcrição de genes-alvo em células específicas por meio da ligação não apenas ao receptor da progesterona, mas também pela afinidade variada a outros receptores esteroides, tais como os glicocorticoides, mineralocorticoides e androgênicos.<sup>(28)</sup> Podem apresentar efeito androgênico parcial (levonorgestrel, acetato de noretisterona) ou antiandrogênico parcial (ciproterona, drospirenona), com ação glicocorticoide parcial (AMP) ou antimineralocorticoide parcial (drospirenona), ou ser agonistas puros seletivos do receptor para progesterona (didrogesterona, trimegestona).<sup>(27)</sup> Os progestagênicos mais seletivos são menos antagonísticos ao efeito de melhora do perfil lipídico observado com os estrogênios. Por sua vez, os progestagênicos estruturalmente relacionados à testosterona, como a noretisterona, diminuem os benefícios sobre o perfil lipídico (nível de evidência: B).<sup>(29)</sup> Outra diferença entre os diversos progestagênicos pode ser observada com a drospirenona, pelo seu efeito antimineralocorticoide, pela ação antagonista ao receptor de aldosterona e que pode resultar em diminuição da pressão arterial em mulheres hipertensas.<sup>(26,30)</sup> O sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) tem sido empregado como forma alternativa de proteção endometrial em regime de estrogênio-terapia (nível de evidência: B).<sup>(31)</sup> A segurança

da administração local da progesterona no endométrio está bem documentada ao longo de muitos anos de seguimento na contracepção e os benefícios do SIU-LNG, na TH, justificam sua utilização em mulheres na pós-menopausa (nível de evidência: D).<sup>(32)</sup>

A tibolona é considerada uma forma de TH, mas com características próprias. É um esteroide sintético derivado da 19-nortestosterona, com propriedades progestagênica (1/8 do acetato de noretisterona), estrogênica (1/10 do estinilestradiol) e androgênica (1/50 da metilttestosterona). Esses efeitos dão-se por meio de três principais metabólitos, 3-alfa e 3-beta-hidroxitibolona, com afinidade pelo receptor estrogênico, e delta 4-isômero, com afinidade pelo receptor progestagênico e androgênico.<sup>(33)</sup> Esse mecanismo de ação tecidual específica da tibolona a difere da terapia estroprogestativa. A tibolona é empregada para alívio dos sintomas climatéricos e da atrofia vulvovaginal e na prevenção da perda de massa óssea e de fraturas osteoporóticas (nível de evidência: A).<sup>(34,35)</sup> Em mulheres na pós-menopausa, a tibolona apresenta efeitos positivos sobre a sexualidade, o bem-estar e o humor.<sup>(35,36)</sup> A tibolona pode melhorar a função sexual devido à ação androgênica da molécula e, indiretamente, por redução do SHBG e o aumento da testosterona livre com maior repercussão sobre os sinais e sintomas da deficiência androgênica como perda da libido, fadiga, sarcopenia e redução do bem-estar. E, diferentemente da TH estroprogestativa, estudos relatam que a tibolona não estimula a proliferação mamária e não aumenta a densidade mamográfica, com baixa incidência de mastalgia.<sup>(35)</sup>

## RECOMENDAÇÕES FINAIS

A TH é considerada o tratamento mais eficaz para os sintomas decorrentes da falência ovariana, e os benefícios superam os riscos para a maioria das mulheres sintomáticas com menos de 60 anos de idade ou dentro do período de 10 anos da pós-menopausa. O uso de TH é uma decisão individualizada, em que a qualidade de vida e os fatores de risco, como idade, tempo de pós-menopausa e risco individual de tromboembolismo, de DCV e de câncer de mama, devem ser avaliados. Recomenda-se a menor dose efetiva da TH e pelo menor período de tempo necessário. Na avaliação dos benefícios e os riscos da TH, o tempo de manutenção do tratamento deve ser considerado de acordo com os objetivos da prescrição e com os critérios de segurança na utilização.

## REFERÊNCIAS

1. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109-50.
2. de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, Pérez SC, Rees M, Yang C, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas*. 2016;91:153-5.
3. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728-53.

4. Wender MC, Pompei LM, Fernandes CE; Associação Brasileira de Climatério (SO-BRAC). Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa. São Paulo: Leitura Médica; 2014.
5. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2002;297(13):1465-77.
6. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD002978. Review.
7. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) – results from an international survey. *Climacteric*. 2012;15(1):36-44.
8. Nappi RE, Palacios S, Panay N, Particco M, Krychman ML. Vulvar and vaginal atrophy in four European countries: evidence from the European REVIVE Survey. *Climacteric*. 2016;19(2):188-97. Erratum in: *Climacteric*. 2016;19(2):i.
9. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;8(8):CD001500.
10. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, et al.; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev*. 2002;23(4):529-39.
11. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2002;290(13):1729-38.
12. Gass ML, Cochrane BB, Larson JC, Manson JE, Barnabei VM, Brzyski RG, et al. Patterns and predictors of sexual activity among women in the Hormone Therapy trials of the Women's Health Initiative. *Menopause*. 2011;18(11):1160-71.
13. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al.; Writing Group for the Women's Health Initiative 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(3):321-33.
14. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med*. 2003;348(19):1839-54.
15. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013;310(13):1353-68.
16. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107(1):103-11.
17. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, et al.; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. 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.
18. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;15(8):CD000402.
19. Goodman MP. Are all estrogens created equal? A review of oral vs. transdermal therapy. *J Womens Health (Larchmt)*. 2012;21(2):161-9.
20. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;336(7655):1227-31.
21. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, Olié V, Plu-Bureau G, Oger E, 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.
22. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD001500. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;8:CD001500.
23. North American Menopause Society. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;20(9):888-902.
24. Mitchell CM, Reed SD, Diem S, Larson JC, Newton KM, Ensrud KE, et al. Efficacy of Vaginal Estradiol or Vaginal Moisturizer vs Placebo for Treating Postmenopausal Vulvovaginal Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178(5):681-90.
25. Sitruk-Ware R. New progestogens: a review of their effects in perimenopausal and postmenopausal women. *Drugs Aging*. 2004;21(13):865-83.
26. Schindler AE. The "newer" progestogens and postmenopausal hormone therapy (HRT). *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;142:48-51.
27. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas*. 2008;61(1-2):151-7.
28. Hapgood JP, Africander D, Louw R, Ray RM, Rohwer JM. Potency of progestogens used in hormonal therapy: toward understanding differential actions. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;142:39-47.
29. Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. *Fertil Steril*. 2001;75(5):898-915.
30. Preston RA, White WB, Pitt B, Bakris G, Norris PM, Hanes V. Effects of drospirenone/17-beta estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens*. 2005;18(6):797-804.
31. Somboonporn W, Panna S, Temtanakitpaisan T, Kaewrudee S, Soontrapa S. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system plus estrogen therapy in peri-menopausal and postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2011;18(10):1060-6.
32. Sitruk-Ware R. The levonorgestrel intrauterine system for use in peri- and postmenopausal women. *Contraception*. 2007;75(6 Suppl):S155-60.
33. Kloosterboer HJ. Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2001;76(1-5):231-8.
34. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al.; LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008;359(7):697-708.
35. Kenemans P, Speroff L; International Tibolone Consensus Group. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas*. 2005;51(1):21-8.
36. Nijland EA, Weijmar Schultz WC, Nathorst-Boös J, Helmond FA, Van Lunsen RH, Palacios S, et al.; LISA study investigators. Tibolone and transdermal E2/NETA for the treatment of female sexual dysfunction in naturally menopausal women: results of a randomized active-controlled trial. *J Sex Med*. 2008;5(3):646-56.