

Risco-benefício da terapia de reposição hormonal em mulheres na menopausa

Risk-benefit of hormone replacement therapy in menopausal women

Riesgo-beneficio de la terapia de reemplazo hormonal en mujeres menopáusicas

Recebido: 30/11/2019 | Revisado: 05/12/2019 | Aceito: 18/03/2020 | Publicado: 19/03/2020

José Virgulino de Oliveira Lima

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1203-4518>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: josevirgulinoo@hotmail.com

Lara Christina da Silva Cavalcante

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8575-8782>

Centro Universitário Uninovafapi Brasil

E-mail: larachristina1@hotmail.com

Dayana Cristina dos Santos Lima

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1275-2678>

Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidades, Brasil

E-mail: dayanacristina.sl@gmail.com

Maria Clara Nolasco Alves Barbosa

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1275-2678>

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e Saúde do Piauí, Brasil

E-mail: marianolasco@bol.com.br

Irislândia Pimentel Silva

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9756-9145>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: irislandiapimentel@outlook.com

Amanda Letícia Rodrigues Luz

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3511-5065>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: amandaleticialuz@gmail.com

Mateus Henrique de Almeida da Costa

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9866-4547>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: mateushenrick69@gmail.com

Maria Hillana Nunes

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8193-235X>

Faculdade Diferencial Integral, Brasil

E-mail: mhnunes38@gmail.com

Milene de Kássia Pessoa Batista

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0642-8847>

Hospital Farmacêutico Itacor, Brasil

E-mail: milenedekassia@hotmail.com

José Lopes Pereira Junior

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9519-9363>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: josejrfarmaceutico@gmail.com

Gisele Lopes Cavalcante

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6603-2935>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: josejrfarmaceutico@gmail.com

Resumo

A Terapia de Reposição Hormonal é reconhecida como o tratamento mais eficaz atualmente disponível para a menopausa, onde busca equilibrar os níveis hormonais femininos cessados após o início do climatério, que é um período biológico da vida feminina com impacto negativo da deficiência de estrogênio e progesterônio. Com isso, este estudo visa avaliar as controvérsias sobre os benefícios e prejuízos causados pela terapia de reposição hormonal em mulheres no climatério. Este estudo consiste em uma revisão bibliográfica de caráter qualitativo, onde buscou demonstrar os benefícios e prejuízos exercidos da terapia de reposição em mulheres no climatério, através dos artigos selecionados de acordo com as principais bases de dados, como Pubmed, Science direct, BVS, LILACS dos últimos seis anos e em conformidade com os descritores definidos e indexados no Decs e com base nos critérios de inclusão para o estudo. O estudo demonstrou um equilíbrio grande de benefícios e prejuízos no uso da terapia de reposição, mas com preeminência de benefícios, também foi evidenciado uma grande interação desses efeitos hormonais com diversos sistemas, sejam benéficos e prejudiciais, mostrando que os hormônios afetam várias funções no sistema feminino, portanto se utilizado de forma racional, os prejuízos podem ser minimizados.

Palavras-chave: Benefícios. Prejuízos. Menopausa

Abstract

Hormone replacement therapy is used as the most effective treatment currently available for menopause, in which buses or female hormone balance levels cease after the onset of menopause, which is a biological period of female life with a negative impact on menopause . development of estrogen and progesterone. Therefore, this study aims to assess controversies about the benefits and losses caused by hormone replacement therapy in menopausal women. This study consists of a qualitative and quantitative review of the literature, in which we seek to demonstrate the benefits and losses exerted by replacement therapy in women without air conditioning, through articles selected according to the main databases, such as Pubmed, Ciência Direct , BVS, LILACS of the last six years and according to the descriptors registered and indexed in the Decs and according to the inclusion requirements of the study. The study showed a great balance of benefits and losses in the use of replacement therapy, but with an emphasis on the benefits, there was also a great interaction of these hormonal effects with different, beneficial and harmful systems, showing that the hormones affected by several of them do not work without the female system; Therefore, if used rationally, damage can be minimized. but, with an emphasis on benefits, there was also a great interaction of these hormonal effects with different systems, whether beneficial or harmful, showing that the hormones affected by several do not work without a female system; Therefore, if used rationally, damage can be minimized. but, with an emphasis on benefits, there was also a great interaction of these hormonal effects with different systems, whether beneficial or harmful, showing that the hormones affected by several do not work without a female system; Therefore, if used rationally, damage can be minimized.

Keywords: Benefits. Losses. Menopause.

Resumen

La terapia de reemplazo hormonal se usa como el tratamiento más efectivo actualmente disponible para la menopausia, en el cual los autobuses o los niveles de equilibrio hormonal femenino cesan después del inicio de la menopausia, que es un período biológico de la vida femenina con un impacto negativo en la menopausia. . desarrollo de estrógenos y progesterona. Por lo tanto, este estudio tiene como objetivo evaluar las controversias sobre los beneficios y las pérdidas causadas por la terapia de reemplazo hormonal en mujeres menopáusicas. Este estudio consiste en una revisión cualitativa y cuantitativa de la literatura, en la que buscamos demostrar los beneficios y las pérdidas ejercidas por la terapia de

reemplazo en mujeres sin aire acondicionado, a través de artículos seleccionados de acuerdo con las principales bases de datos, como Pubmed, Direct Science , BVS, LILACS de los últimos seis años y de acuerdo con los descriptores registrados e indexados en los Decs y de acuerdo con los requisitos de inclusión del estudio. El estudio mostró un gran equilibrio de beneficios y pérdidas en el uso de la terapia de reemplazo, pero con énfasis en los beneficios, también hubo una gran interacción de estos efectos hormonales con sistemas diferentes, beneficiosos y dañinos, lo que demuestra que las hormonas afectadas por varios de ellos no funcionan sin el sistema femenino; Por lo tanto, si se usa racionalmente, el daño se puede minimizar. pero, con énfasis en los beneficios, también hubo una gran interacción de estos efectos hormonales con diferentes sistemas, ya sean beneficiosos o dañinos, lo que demuestra que las hormonas afectadas por varios no funcionan sin un sistema femenino; Por lo tanto, si se usa racionalmente, el daño se puede minimizar. pero, con énfasis en los beneficios, también hubo una gran interacción de estos efectos hormonales con diferentes sistemas, ya sean beneficiosos o dañinos, lo que demuestra que las hormonas afectadas por varios no funcionan sin un sistema femenino; Por lo tanto, si se usa racionalmente, el daño se puede minimizar

Palabras clave: Beneficios. Las pérdidas Menopausia

1. Introdução

A redução hormonal ocorre durante a vida da mulher, integrando o processo de envelhecimento humano. O climatério caracteriza-se como uma fase da vida na qual as gônadas femininas cessam sua função, causando um conjunto de sintomas que surgem antes e depois da menopausa (VALDÉS et al., 2013). A menopausa é a ocorrência do último sangramento cíclico. O período precedente, em que a menstruação já se apresenta irregular, é identificado como pré-menopausa e o período subsequente à menopausa, denominam-se pós-menopausa (ALVES et al., 2013).

Mudanças físicas e emocionais durante a menopausa, estas afetam a percepção de que a mulher tem de si mesma, tanto nos aspectos reprodutivos, biológicos e psicológicos, o que leva a mudanças ainda no seu desejo sexual (RAIGOSA; ECHEVERRI, 2012). Sob esse viés, surge a terapia de reposição hormonal (TRH), que é bastante usada entre as mulheres na menopausa. A TRH tem a vantagem de aliviar os sintomas físicos (fogachos), psíquicos (depressão, irritabilidade) e os relacionados com os órgãos genitais (ressecamento vaginal, incontinência urinária). Além disso, assegura melhor qualidade de vida para a mulher (VALENÇA; GERMANO, 2010).

A TRH, através de estrogênio e progesterona procura restaurar os níveis de hormônios do sexo feminino, estes desempenham papéis importantes no corpo da mulher, na tentativa que o corpo volte a funcionar normalmente (DUARTE, 2016), porém, a esse tratamento tem passado, nos últimos anos por dúvidas e incertezas, em consequência de diversas publicações relacionadas a seu uso e desta forma, torna-se importante analisar as vantagens e desvantagens dessa terapia, uma vez que surgem de tempos em tempos, pesquisas contraditórias a esse respeito (HOFFMANN, 2015).

Em relação às desvantagens da TRH, estudos indicam que a mesma pode ocasionar ganho de peso, maior risco de câncer de mama e câncer de endométrio, e interferir no tratamento de mulheres hipertensas. O grau de associação entre o câncer de mama e a TRH continua controverso, os dados atualmente disponíveis na literatura não conseguem generalizar esta correlação. As taxas de câncer endometrial, por sua vez, são mais elevadas entre usuárias de estrógenos do que entre a população em geral, o risco de desenvolvimento deste câncer aumenta com o tempo de duração do tratamento (HANNEMANN et al., 2010).

Dessa forma, o presente trabalho visa avaliar os diferentes estudos sobre o referido tema, uma vez que existem controvérsias sobre os prejuízos e benefícios causados pela TRH na fase da menopausa, interferindo na qualidade de vida da mulher, com o objetivo de apresentar os prejuízos e benefícios na reposição hormonal em mulheres na menopausa.

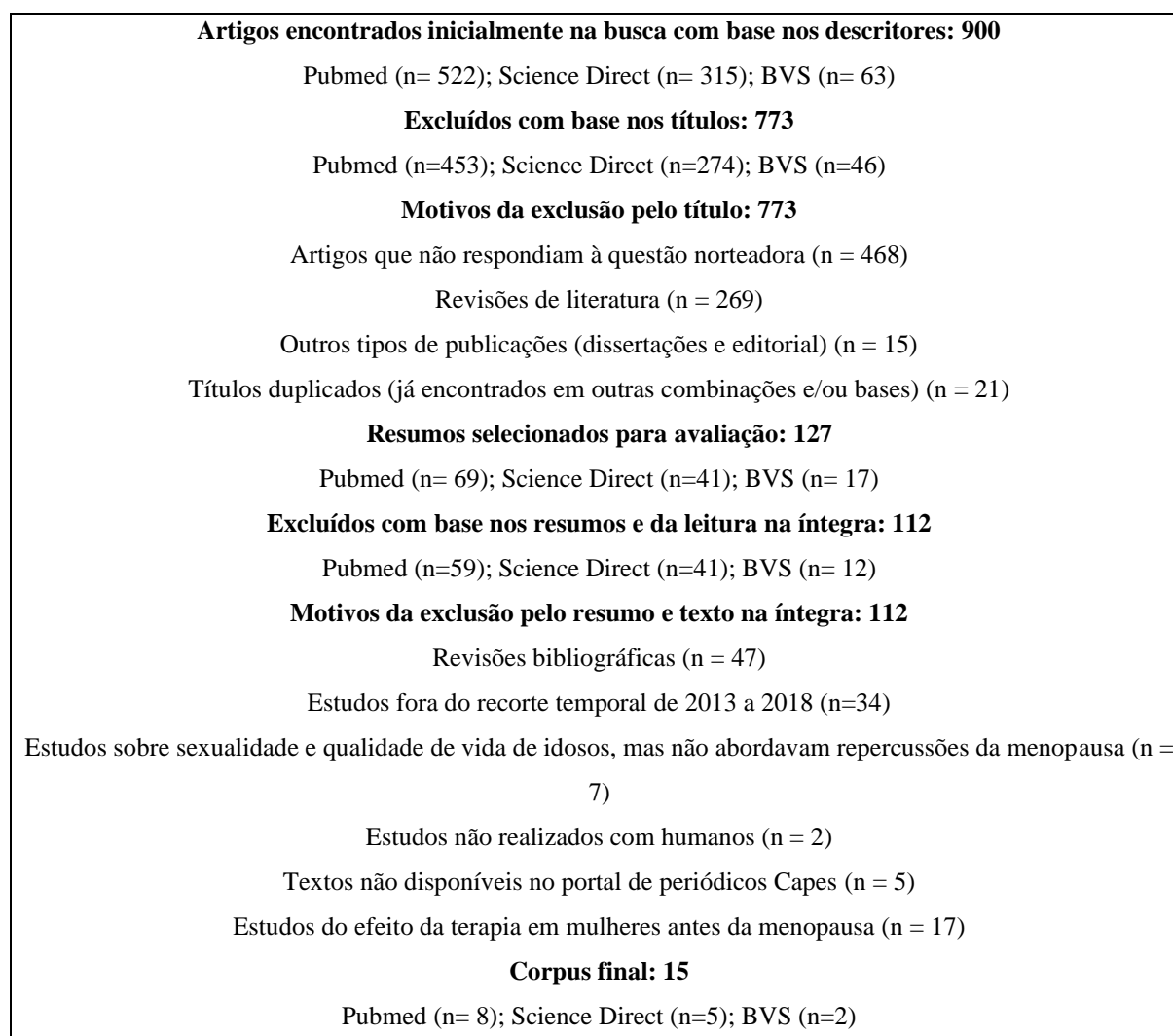
MÉTODOLOGIA

Caracteriza-se como um estudo de caráter quali-quantitativo, descritivo realizado por meio de uma pesquisa bibliográfica, constituído de artigos científicos. Os dados acerca do risco-benefício da reposição hormonal em mulheres na menopausa foram coletados a partir de artigos científicos indexados nas principais bases de dados científicos, tais como: Pubmed, Science direct, e BVS, utilizando os descritores indexados no DecS: “Menopausa” and “risco” and “prejuízos” and benefícios em lingua inglesa. Foram incluídos artigos de estudos experimentais, artigos originais, artigos de estudo de caso, estudos de corte, caso controle e publicados no período de 2013 a 2018, além das bases de dados supracitadas acima. Foi construído um banco de dados alimentado por meio das análises obtidas do instrumento de coleta da pesquisa, no qual foram organizados em quadros, tabelas e figuras por meio do programa Microsoft Word e Excel 2010.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a obtenção dos resultados foi realizado um delineamento sistemático e minucioso a cerca dos artigos envolvidos no tema do estudo, com base nos descritores, no tipo de estudo, no recorte temporal, na abordagem do tema, indisponibilidade de texto completo, revisões, artigos repetidos, esses e outros, foram utilizados como critérios de preterimento, assim como demonstra na figura 1.

Figura 1. Fluxograma da triagem bibliográfica



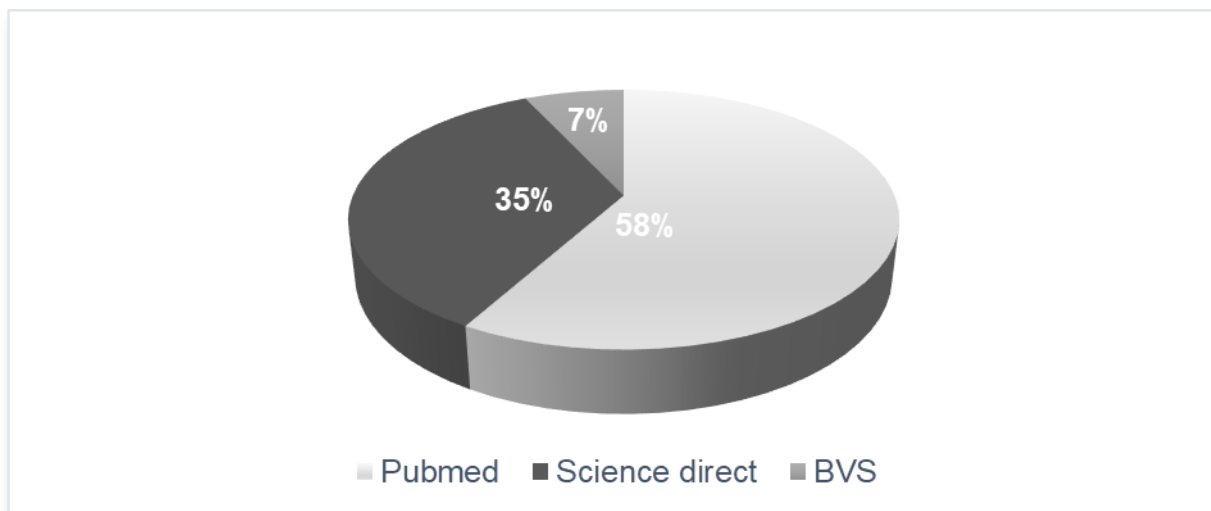
Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

Este estudo foi realizado nas bases de dados do Pubmed, Science Direct e BVS, outras bases de dados foram consultadas, portanto, em detrimento da limitação de estudos nessa

perspectiva em específico, não foram encontrados artigos suficientes que se enquadravam de acordo com os descritores do tema, como ilustrado acima.

Posteriormente, foi utilizado as seguintes bases de dados para o desenvolvimento da análise dos prejuízos e benefícios da terapia de reposição hormonal de mulheres no climatério, onde obteve a maior pluralidade de estudos presentes no Pubmed com 58%, Science Direct com 35% e BVS com 7% (Figura 2), compondo o corpo final de artigos com todos os requisitos necessários para abrangência dos objetivos do trabalho.

Figura 2. Distribuição percentual de artigos segundo bases de dados



Fonte: Dados da pesquisa (2018)

O quadro abaixo demonstra todos os artigos finais selecionados para o estudo, com base no seu título, nas revistas na qual se encontram indexadas, autores e seu ano de publicação, com preeminência dos estudos de coorte. Os estudos transversais, randomizados e de caso controle também foram evidenciados na triagem dos artigos publicados nos últimos cinco anos.

Quadro 1. Classificação quanto ao número de artigos selecionados, título, revista, tipo de estudo e citação.

N	TITULO	REVISTA	TIPO DE ESTUDO	AUTORES E ANO
1	Efeitos da reserva ovariana e da terapia hormonal na audição em mulheres na pré-menopausa e na pós-menopausa: um estudo transversal	Maturitas	Estudo transversal	Zhang et al., 2018.
2	Terapia de reposição hormonal beneficia a disfunção da glândula meibomiana em mulheres na perimenopausa	Medicine	Estudo observacional	Jin et al., 2016.
3	Efeitos cognitivos da continuação ou descontinuação da terapia hormonal em uma amostra de mulheres em risco para as doenças de Alzheimer	American journal of Geriatrics and Psychiatry	Estudo longitudinal e randomizado	Wroolie et al., 2015.
4	Terapia de reposição hormonal e risco de fibrilação atrial em mulheres na menopausa de Taiwan: um estudo de coorte nacional	Scientific reports	Estudo de coorte retrospectivo	Tsai et al., 2016.
5	Terapia hormonal na menopausa está associada ao aumento do risco de incontinência fecal em mulheres após a menopausa	Gastroenterology	Estudo de coorte prospectivo	Staller et al., 2017.
6	Terapia hormonal na menopausa e risco de câncer: e risco superestimado?	European Journal of Cancer	Estudo de coorte	Simin et al., 2017.
7	O risco de trombose venosa em mulheres com mais de 50 anos de idade usando contracepção oral ou terapia hormonal pós-menopausa	Journal of thrombosis and haemostasis	Estudo de caso controle	Roach et al., 2013.
8	Terapêutica de reposição hormonal pós-menopausa e risco de colecistectomia: um estudo prospectivo de coorte	Scandinavian Journal of Gastroenterology	Estudo prospectivo de coorte	Nordenvall et al., 2014.
9	Terapêutica hormonal pós-menopausa à base de estradiol e risco de mortalidade cardiovascular e por todas as causas	Menopause	Estudo documental	Mikkola et al., 2015.
10	Os benefícios oculares da terapia de reposição de estrogênio: um estudo de base populacional em mulheres coreanas na pós-menopausa	Plos one	Estudo transversal	Na et al., 2014.
11	Sintomas, comportamento de saúde e compreensão da terapia da menopausa em mulheres com menopausa prematura	Climacteric	Estudo transversal	Gibson et al., 2014.
12	Efeitos da Terapia de Reposição Hormonal e das Isoflavonas de Soja na Reabsorção Óssea na Pós-menopausa	Journal of clinical medicine	Estudo retrospectivo	Tit et al., 2018.
13	Uso de terapia hormonal da menopausa e risco de câncer de mama ductal e lobular entre mulheres de 55 a 74 anos de idade	Breast Cancer Research Treatment	Estudo de caso-controle	Li et al., 2014.
14	Terapia hormonal na pós-menopausa e risco de acidente vascular cerebral: análise conjunta de dados de estudos de coorte populacionais	Plos med	Estudo de coorte	Carrasquilla et al., 2017.
15	Terapia hormonal pós-menopausa e doença de Alzheimer: um estudo prospectivo de coorte	The American Academy of Neurology	Estudo de coorte prospectivo	Imtiaz et al., 2017.

Fonte: Dados da pesquisa (2018)

A predominância desses tipos de estudo fortalece a importância do trabalho desenvolvido, uma vez que estes estudos apresentam um alto grau de evidência, garantindo

um amplo teor de significância científica, em virtude de seu nível e rigor metodológico, especialmente, os estudos randomizados, coorte e caso-controle, que se encontram no topo da pirâmide de indícios científicos. Além disso, todos os artigos se encontram indexados em revistas dispostas em qualis de B1 a A1.

A tabela a seguir demonstra os benefícios evidenciados nos estudos ao tocante a terapia de reposição hormonal na menopausa (TRHM) em mulheres na menopausa, com impacto em todo organismo, o uso na menopausa, perimenopausa, em idosas e em mulheres, especificamente no climatério, período onde começa os sintomas clássicos da última menstruação. A tabela 1 e 2 retratam os benefícios e prejuízos, respectivamente, dos artigos demonstrados no quadro 1. Contudo, é visto que a soma dos mesmos ultrapassa a quantidade de artigos, a explicação é que foram encontrados acima de um benefício ou prejuízo por estudo.

Tabela 1. Demonstração dos benefícios oriundos da terapia de reposição hormonal (TRH) em mulheres na menopausa

ESTUDOS	BENEFÍCIOS
Efeitos da Terapia de Reposição Hormonal e das Isoflavonas de Soja na Reabsorção Óssea na Pós-menopausa.	A THC melhora o metabolismo ósseo
Efeitos da reserva ovariana e da terapia hormonal na audição em mulheres na pré-menopausa e na pós-menopausa: um estudo transversal.	A THC melhora no processo auditivo
Terapia hormonal na menopausa e risco de câncer: e risco superestimado?	A THC diminui o risco de câncer gastrointestinal
Terapia hormonal pós-menopausa e doença de Alzheimer: um estudo prospectivo de coorte	A THC pode atenuar os riscos de DA
Terapia hormonal na pós-menopausa e risco de acidente vascular cerebral: análise conjunta de dados de estudos de coorte populacionais	A THC diminui ou anula as chances de AVC
Terapia de reposição hormonal beneficia a disfunção da glândula meibomiana em mulheres na perimenopausa	A THC apresenta benefícios oculares
Efeitos cognitivos da continuação ou descontinuação da terapia hormonal em uma amostra de mulheres em risco para as doenças de Alzheimer	A THC melhora os efeitos cognitivos da DA
Terapêutica hormonal pós-menopáusicas à base de estradiol e risco de mortalidade cardiovascular e por todas as causas	A THC possui benefícios cardíacos
Os benefícios oculares da terapia de reposição de estrogênio: um estudo de base populacional em mulheres coreanas na pós-menopausa	A THC melhora a função ocular

Fonte: Dados da pesquisa (2018)

Legenda: THM: Terapia hormonal na menopausa; DA: Doença de Alzheimer; AVC: Acidente vascular cerebral

Tabela 2. Demonstração dos riscos (prejuízos) oriundos da terapia de reposição hormonal (TRH) em mulheres no climatério

ESTUDOS	PREJUÍZOS
Terapia hormonal na menopausa está associada ao aumento do risco de incontinência fecal em mulheres após a menopausa	A THC está associada ao risco prejudicial na função gastrointestinal
Terapia hormonal na menopausa e risco de câncer: e risco superestimado?	A THC está associada ao prejuízo de câncer do sistema reprodutor feminino
Terapia hormonal na pós-menopausa e risco de acidente vascular cerebral: análise conjunta de dados de estudos de coorte populacionais	A THC pode apresentar prejuízos cardiovasculares
Terapia de reposição hormonal e risco de fibrilação atrial em mulheres na menopausa de Taiwan: um estudo de coorte nacional	A THC pode apresentar prejuízos cardiovasculares
Terapêutica de reposição hormonal pós-menopausa e risco de colecistectomia: um estudo prospectivo de coorte	A THC está associada ao risco prejudicial na função gastrointestinal
Sintomas, comportamento de saúde e compreensão da terapia da menopausa em mulheres com menopausa prematura	A THC apresenta sintomas e comportamentos prejudiciais e também benefícios
Uso de terapia hormonal da menopausa e risco de câncer de mama ductal e lobular entre mulheres de 55 a 74 anos de idade	A THC está associada ao prejuízo de câncer do sistema reprodutor feminino
O risco de trombose venosa em mulheres com mais de 50 anos de idade usando contracepção oral ou terapia hormonal pós-menopausa	A THC pode apresentar prejuízos cardiovasculares

Fonte: Dados da pesquisa (2018)

Legenda: MHT: Terapia hormonal na menopausa

Tit et al., (2018) realizou um estudo em 95 mulheres na pós menopausa, dividido em grupos tratados com 1 mg de estradiol e 0,5 mg de acetato noretisterona. O segundo grupo foi tratado com terapia não hormonal, além do grupo controle, sem tratamento. Após 12 meses de tratamento, foi demonstrado que a terapia hormonal melhorou significativamente a incidência da osteopenia e a osteoporose em relação ao grupo controle não tratado.

Dessa forma, o autor concluiu que a terapia hormonal em mulheres na pós menopausa melhora as comorbidades ósseas, através da normalização da densidade e reabsorção óssea, além do metabolismo regular, em valores consideráveis das pacientes com déficit hormonal, contudo a presença de fatores de risco também pode levar ao aumento da incidência, demonstrado na tabela 1.

Em um estudo, Na et al., (2014) avaliou os benefícios oculares da reposição hormonal (estrogênio) em mulheres na pós menopausa. Este estudo foi realizado entre 2007 e 2010, em 578 mulheres pós menopausadas. Foram utilizados exames oftalmológicos para avaliar a acuidade visual, o erro refrativo, o segmento anterior e a pressão intraocular, além de alguns parâmetros que interferem na menopausa através de questionário.

O estudo mostrou benefícios oculares da reposição hormonal, onde a catarata apresentou uma diminuição de 19,1% na prevalência do grupo que usaram TRH em relação ao grupo não tratado com THC. No glaucoma, embora a pressão intraocular tenha demonstrado maior no grupo com THC, ela permaneceu normal. No entanto, a prevalência de defeito na camada de fibras nervosas da retina apresentou diminuição significativa no grupo tratado com THC em relação ao grupo não tratado com THC.

A prevalência de pterígio também apresentou uma diminuição bastante significativa de 7,4% do grupo tratado com THC em relação ao grupo não tratado. A prevalência de retinopatia diabética foi de 1,2% e 4,7% nos grupos com THC e sem THC, respectivamente, demonstrando um delta de 3,5% de diminuição no grupo que usaram THC. Portanto, é inegável os benefícios oculares causados pela THC, demonstrando uma ligeira melhora no glaucoma, um delta bastante significativo na retinopatia diabética, no pterígio e, sobretudo, na catarata (tabela 1).

Outro estudo avaliando as funções oculares foi realizado por Jin et al., (2016), onde foram avaliados os benefícios da reposição hormonal em relação às disfunções oculares específicas. O estudo foi realizado no intervalo de tempo entre 2010 e 2015, com 113 mulheres climatéricas que faziam uso de THC, com a obtenção dos sintomas através de questionários. As disfunções oculares da glândula meibomiana (DGM) foram avaliadas a partir de exames oftalmológicos destinados a córneas e pálpebras.

Com o estudo, foi demonstrado que as mulheres climatéricas que realizaram THC tiveram menos sintomas perimenopausais (e se manteve ao longo do tratamento) em relação às não usuárias de THC. Além disso, quanto às funções oculares, a THC foi significativa na melhoria da dificuldade excretora da DGM, com abrangência na coloração de fluoresceína da córnea, meiboscore de pálpebra, além dos sintomas do olho seco (DE).

Em mulheres isentas de terapia hormonal, não houve melhora considerável à longo prazo. No entanto, a incidência de sintomas do DE e DGM em mulheres são resultantes dos sintomas existentes na perimenopausa, dessa maneira, a reposição hormonal auxilia na atenuação desta prevalência.

Ainda sobre o sistema sensorial, Zhang et al., (2018) realizou um estudo em mulheres na faixa etária de 45 a 55 anos (n=23), onde foram submetidas a uma avaliação audiológica e coleta de amostras sanguíneas e, posteriormente, foram tratadas por 1 ano com hormônios sexuais (femoston; climen; estradiol e progesterona/didrogesterona; tibolona). Após o tratamento, foi evidenciado uma melhora na audição em relação às mulheres com insuficiência ovariana, apresentando diferença estatística significativa na condução aérea da orelha direita de 10.000 HZ.

O estrogênio possui função irrefutável no equilíbrio auditivo, no entanto, a menopausa e/ou climatério acaba sendo um fator contrastante desse equilíbrio nessa fase de vida das mulheres e a THC pode se tornar uma alternativa de melhora, restauração e prolongamento auditivo. Ademais, tem sido relatado a correlação da diminuição da densidade óssea com a perda auditiva, porém o mecanismo que justifica essa associação ainda não está elucidado, porém, a THC tem bons indícios no tratamento da perda auditiva e da deficiência óssea. O mecanismo de proteção auditivo da THC pode ser justificado pela expressão de receptores estrogênicos no ouvido interno e no cérebro. É demonstrado correlação entre os benefícios do estudo de TIT et al., (2018) e este estudo (ZHANG et al., 2018)

Com base na tabela 2 foi avaliado o risco cancerígeno de mama ductal e lobular entre mulheres usuárias de THC (terapia hormonal estrogênica - EHT ou terapia hormonal com combinação estrogênica e progestogênica - CHT) em um sistema de notificação, na faixa etária de 55 a 74 anos de idade, durante 8 anos. Foram analisados 2.763 casos ductais, lobulares e controles. O uso de THC a base de EHT e CHT apresentaram riscos associados ao desenvolvimento de câncer de mama lobular, respectivamente. Em contrapartida, não foi associado ao risco de câncer ductal (LI et al., 2014).

Contudo, este estudo aponta que o desenvolvimento de câncer lobular pode está associado ao tempo de uso crônico, uma vez que os riscos foram evidentes após nove anos usando EHT e três anos apenas utilizando a CHT. Portanto, é perceptível que a combinação de hormônios utilizados na menopausa potencializa os prejuízos carcinogênicos, principalmente no uso à longo prazo.

Posteriormente, Simin e colaboradores (2017) promoveram um novo estudo a partir dos dados de 290.186 mulheres em idade acima de 40 anos que utilizaram terapia hormonal no climatério (THC), como estrogênios (E) e progestogênios (P) ou combinados (EP), no período de 2005 a 2012. De todos os usuários, 47% das mulheres fizeram terapia à base de estrogênio e 53% à base da combinação de estrogênio-progestogênio. No estudo, foi evidenciado um leve aumento, porém de maneira generalizada, na incidência de câncer em

usuários que sempre utilizavam THC, os usuários da EP-THC e que tinham a idade mais avançada também tiveram maior incidência em relação a E-THC.

Este aumento no risco de cânceres reprodutivos, em especial, o câncer de mama, acontece quando usado a E-THC e EP-THC, com ênfase maior na EP-THC. Além do câncer de mama, os cânceres de ovário e endométrio também apresentaram aumento do risco, sobretudo, em usuárias com idade acima de 70 anos (tabela 2). Em contraste, em mulheres que sempre utilizaram a THC demonstraram atenuações de 10% no risco de cânceres gastrointestinais de base esofágica, fígado e câncer de cólon, o último com menor risco (tabela 1).

Diante deste estudo, é possível perceber que os benefícios e prejuízos da THC em relação aos cânceres gastrointestinais e reprodutivos, respectivamente, são basicamente equilibrados. Este artigo está representado na tabela 1 e 2, uma vez que apresenta benefícios e prejuízos.

Já no estudo de Nordenvall e colaboradores (2014), foi investigado a associação do risco de colecistectomia na terapêutica de reposição (estradiol + progestina) em 27.892 mulheres na pós menopausa (48-83 anos). O uso foi avaliado através de um questionário auto-relatado, em um intervalo de 14 anos, de acordo com modelos de risco proporcional de Ciclooxigenase (COX). O risco de colecistectomia demonstrou ter relação quanto a indicação do uso. Além disso, as mulheres que usaram TRH para sintomas sistêmicos tiveram um risco maior de colecistectomia do que aquelas que usaram para sintomas locais (1,62 vs 1,21), assim demonstrado na tabela 2.

Staller et al., (2017), por sua vez, estudou a associação entre o uso de THC (E, P ou CHT – via oral) e da incontinência fecal (IF) entre 55.828 mulheres na pós menopausa (idade média de 73 anos), durante 4 anos. Os dados foram obtidos através de questionários aplicados as usuárias da THC, questionários também foram utilizados para avaliar o grau de IF, de acordo as respostas, previamente padronizadas.

Este estudo demonstrou (tabela 2) que os riscos de IF aumentaram com uso contínuo de THC e diminuiu com o tempo desde a descontinuação. Também foi evidenciado um aumento do risco de IF entre mulheres que receberam THC e fazia uso da combinação hormonal em comparação a monoterapia. Com esses resultados, pode-se notar o quão é imprescindível o conhecimento das mulheres sobre o potencial prejuízo do uso da terapia no climatério.

Um estudo onde avaliou os efeitos da THC em relação aos benefícios recorrentes na Doença de Alzheimer (DA), foi realizado por Wroolie et al., (2015), no qual foram estudados

os efeitos cognitivos da continuação e descontinuação da terapia em mulheres (n=54) com risco de DA. Neste estudo, foi demonstrado uma melhora nos efeitos cognitivos da DA no grupo que usaram TRH continuada, dentre eles, o domínio de atenção, memória de trabalho e velocidade de processamento na avaliação final. Contudo, não apresentou efeitos na memória visual e função executiva ou para queixas subjetivas de memória.

Embora este estudo (tabela 1) não tenha evidências conclusivas sobre a prevenção real na DA resultante da terapia hormonal, foi demonstrado que houve relação significativa na diminuição da incidência de demência e proteção da DA, em decorrência do uso à longo prazo da THC e do início de tratamento na menopausa precoce (fase climatérica), no entanto, embora essa associação seja ainda incipiente, as perspectivas são promissoras

Visando realçar os conhecimentos e as evidências científicas sobre a THC e a DA, outro estudo também investigou a sua associação, somado a qualidade de vida das 8.195 mulheres com idade de 47 a 56 anos que faziam uso da terapia, no corte temporal de vinte anos (1989-2009), onde também foi evidenciada uma diminuição do potencial risco de DA (0,53 / 0,31 – 0,91) em mulheres que relataram que fizeram uso da THC por mais de 10 anos (IMTIAZ et al., 2017).

A soma desses benefícios cognitivos confere uma perspectiva de melhor progressão em mulheres com alto risco a desenvolver DA. Com estes estudos (WROOLIE et al., 2015; IMTIAZ et al., 2017), é notório perceber que a THC é uma ferramenta bastante promissora no controle e prevenção do funcionamento cognitivo.

Roach et al., (2013) analisou a correlação entre o risco de trombose venosa (TV) e a contracepção oral ou THC em 2.550 mulheres com mais de 50 anos que possuía riscos trombóticos, confirmados através de ultrassonografia, somados aos fatores de riscos descritos nos questionários. Os resultados demonstram que a contracepção oral aumenta em mais de 6 vezes o risco de TV, com ênfase nas preparações contendo levonorgestrel e desogestrel, demonstrado na tabela 2.

A Terapia hormonal de uso oral também aumentou os riscos de TV em até 4 vezes quando usado o estrogênio equino conjugado (CEE) combinado com acetato de medroxiprogesterona, assim como estradiol micronizado combinado com o acetato de noretisterona. Em contraste, a terapia hormonal não oral não apresentou riscos de TV, demonstrando ser o uso hormonal mais seguro em mulheres acima de 50 anos que possuem riscos trombóticos. Ainda neste estudo, foi evidenciado o aumento potencial dos riscos quando os usuários possuíam fatores contribuintes, como fatores genéticos, sangue O negativo, protombina G20210A e fatores trombóticos.

O risco cardiovascular em 498.105 mulheres acima de 40 anos que fazia uso de terapia hormonal (estradiol 1 a 2 mg ou CEE) foi avaliado durante 15 anos, com dados dos registros de prescrições nacionais. Este risco foi avaliado através de todas as mortes causadas por doença cardíaca coronária (DCC) acidente vascular cerebral (AVC), dentre outras. Além disso, o número de mortes em usuários de Terapia hormonal foi comparado com o número esperado de mortes na idade e no ano da população de fundo, incluindo também usuários de THC (MIKKOLA et al., 2015).

Com o estudo finalizado, evidenciou que o risco de morte por doenças coronarianas foi substancialmente diminuído em 18% a 54% em usuários de THC incontestavelmente associado ao tempo de exposição. Em consonância, o risco de morte por AVC também foi atenuado em 18% a 39%, porém esta redução não foi nitidamente relacionada ao tempo de exposição da THC. O risco de morte por doenças cardíacas, sobretudo, apresentou um decréscimo em todos os usuários em 12% a 38%, quase em relação linear com a duração de exposição. Em proporção, o estudo mostra que as reduções das mortalidades significam menos 19 mortes por doenças coronárias e menos 7 mortes por AVC para cada 1.000 mulheres que usaram THC por 10 anos.

Anteriormente, GRODSTEIN et al., (2000) demonstrou que a associação entre THC e Doenças cardiovasculares (DCV) é controversa. Portanto, o uso de hormônios na pós-menopausa pode diminuir o risco de Eventos Cardíacos Adversos Principais (ECAP) em mulheres sem cardiopatia prévia, mesmo em doses baixas de estrogênio conjugado oral diariamente. Contudo, o estrogênio em doses diárias pode aumentar o risco de AVC, podendo corroborar e ratificar este risco cardiovascular com o seguinte estudo(tabela 2).

Tendo em vista, a abrangência do conhecimento sobre os riscos cardiovasculares do uso da THC, Tsai et al., (2016), por sua vez, estudou o risco de fibrilação atrial (FA) e o uso hormonal em 5.489 mulheres com idade maior que 45 anos (início da menopausa), através de uma base de dados, no intervalo de 10 anos. Os riscos de FA, AVC e eventos cardíacos maiores após o uso da reposição hormonal (estradiol e CEE) foi avaliado com base na análise de regressão da COX.

Com isso, foi visto um risco elevado de FA e AVC em mulheres usuárias de THC a base de estradiol e CEE, com incidência maior da CEE em ambos. O CEE com (78%) e estradiol com (22%) também apresentaram riscos em parâmetros de ECAP. Portanto, podemos afirmar que o uso de CEE em mulheres taiwanesas no climatério estava associado a uma maior incidência de FA do que o uso de estradiol tanto antes quanto depois da estratégia

de propensão-correspondência. Contudo, é necessário maiores investigações adicionais sobre os mecanismos adjacentes.

Por fim, o estudo sobre o uso da THC e dos benefícios/prejuízos cardiovasculares foram corroborados por Carrasquilla et al., (2017) com os supracitados, com dados de 88.914 mulheres de 45 a 73 anos de idade, que faziam uso de THC a base de estrogênio ou combinada, em um recorte temporal de 10 anos, onde analisou os potenciais prejuízos associados a terapia de reposição hormonal na pós-menopausa. Ao final, foi observado que 7% das mulheres na pós- menopausa usuárias da TRH apresentaram AVC, sendo 17% desses eventos, eram do tipo hemorrágico (tabela 2).

Além disso, foi visto que o uso combinado preveniu o risco cardíaco, contudo, essa terapia apresentou resultados divergentes ou, até paradoxais, em relação ao início de terapia, em virtude da THC diminuir ou anular os riscos de AVC futuro quando iniciado no começo da menopausa. Em contrapartida, quando a terapia é iniciada de maneira tardia, os riscos de AVC isquêmico e AVC hemorrágico estão aumentados, mas com decréscimo no uso combinado. Dessa forma, podendo constatar mais uma vez a presença de ambas perspectivas (benefícios e prejuízos) expressas em um estudo, representadas na tabela 1 e 2.

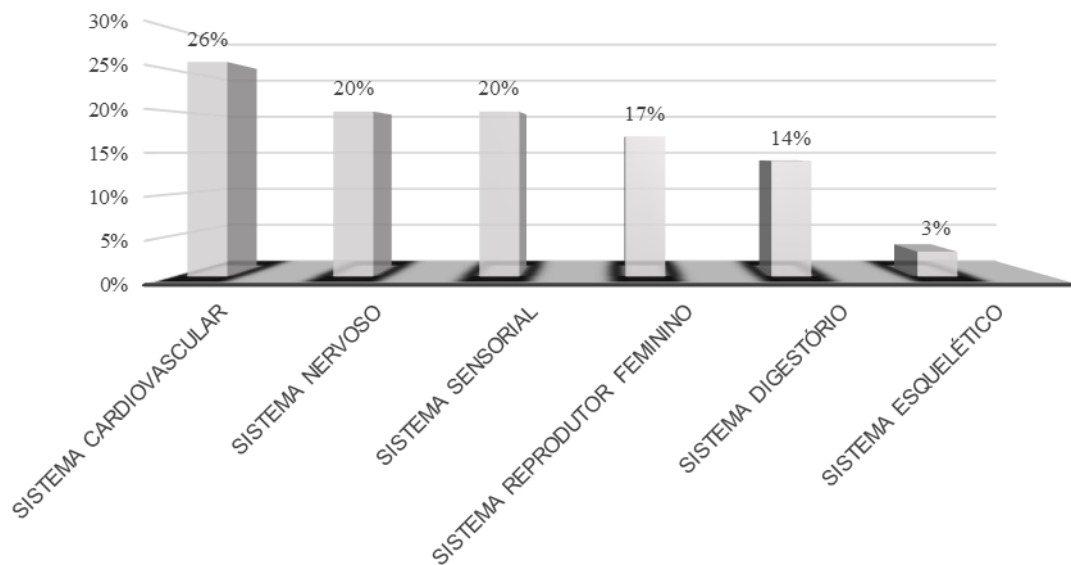
De maneira geral, Gibson-helm et al., (2014) analisou os sintomas e comportamentos de saúde relacionado à mulheres na menopausa que faziam uso de reposição hormonal. Este estudo teve como base um questionário aplicado em 32 mulheres no climatério (23 na pré menopausa e 29 no climatério induzido por medicamentos - CIPM). Assim, foi demonstrado uma dificuldade de dormir, sintomas depressivos, fogachos, sudorese noturna e perda da libido bem mais incidente em mulheres que possuíam MIPM em relação às mulheres pré-menopáusicas (tabela 1).

No entanto, esses sintomas e comportamentos podem estar relacionados ao maior uso de THC por este grupo, relatado no estudo. Ademais, a TRH apresentou associação no aumento do risco de câncer de mama (com 43% na pré-menopausa e 79% na CIPM). Em contrapartida, preveniu fraturas na pré menopausa e, sobretudo, na CIPM. É notório a ocorrência de benefícios e prejuízos resultantes desse uso, portanto, é imprescindível a educação direcionada ao uso racional da terapia, a fim de minimizar os prejuízos e maximizar os benefícios, uma vez que a THC pode provocar ambas circunstâncias, dependendo do uso.

As figuras 3 e 4 demonstram a distribuição topográfica dos sistemas mais afetados pelos benefícios e prejuízos, em detrimento, do uso da terapia de reposição hormonal na menopausa, mostrando maior prevalência de eventos cardiovasculares (26%), seguido de casos a nível de sistema nervoso (20%), sensorial (20%), reprodutor feminino (17%),

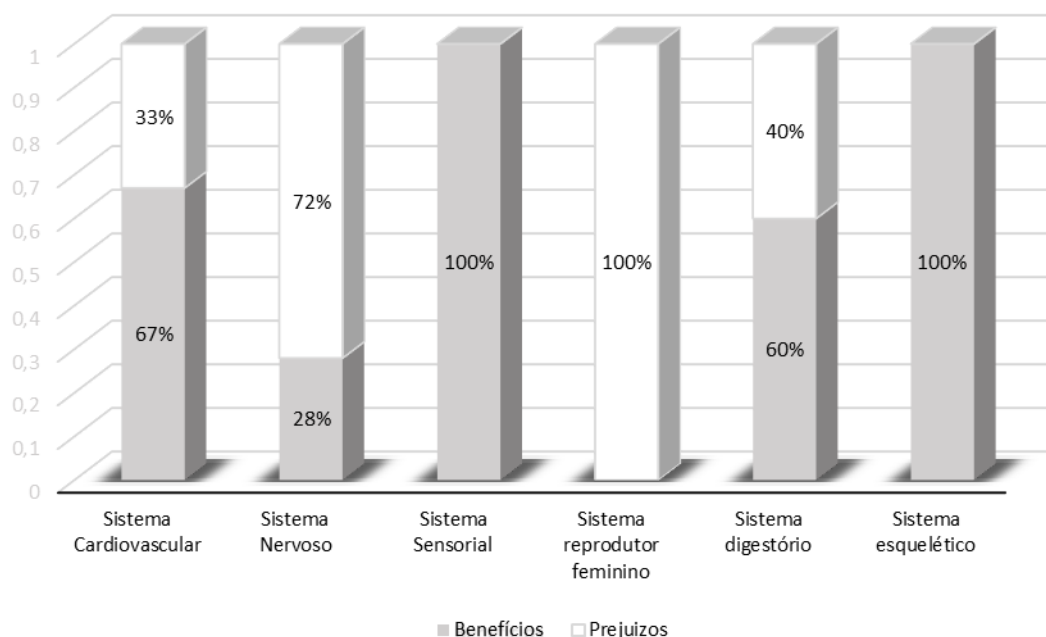
digestório (14%) e esquelético (3%), assim como a divisão dual dos potenciais benefícios e prejuízos em cada sistema, respectivamente.

Figura 3. Distribuição topográfica segundo os principais sistemas afetados em decorrência do uso de reposição hormonal (THC) por mulheres no climatério



Fonte: Dados da pesquisa (2018)

Figura 4. Distribuição topográfica segundo os benefícios e prejuízos provenientes dos principais sistemas afetados



Fonte: Dados da pesquisa (2018)

Portanto, este estudo demonstrou que a THC possui impacto maior em processos cardiovasculares, no entanto, os benefícios sobrepõem aos prejuízos evidenciados. O sistema nervoso e o sistema sensorial também demonstraram possuir grande impacto resultantes do uso da THC, portanto, apresentam circunstâncias praticamente inversas, uma vez que os efeitos do uso da THC são apenas benefícios no sistema sensorial, em contraste, no sistema nervoso foram mostrados riscos, majoritariamente, prejudiciais.

O sistema reprodutor feminino foi também bastante afetado pelo uso hormonal, sobretudo, porque foram demonstrados apenas prejuízos decorrentes do uso da terapia de reposição no climatério. O sistema digestivo, por outro lado, apresenta os benefícios e prejuízos mais equilibrados, contudo, com predomínio de benefícios. Por fim, o sistema esquelético também foi afetado com o uso de THC, embora tenha apresentado apenas benefícios, foi pouco evidenciado.

A tabela 1 e 2 mostra o quão é necessário o conhecimento sobre o uso da terapia hormonal em mulheres na menopausa e os riscos que podem acontecer com seu uso, uma vez que o aumento hormonal pode acometer alguns sistemas essenciais para o funcionamento homeostático, como a função cardíaca, cerebral, sensorial, reprodutiva, digestiva e esquelética.

De acordo com os dados obtidos neste estudo, podemos constatar que os efeitos do uso hormonal como terapia de reposição em mulheres no climatério, em sua melhoria benéfica, portanto, vale ressaltar que o uso contínuo e tardio pode provocar prejuízos a essas funções, uma vez que muitos casos de mulheres no climatério que apresentavam esses prejuízos, faziam terapia hormonal há muitos anos e outras porque iniciavam a terapia de maneira tardia. No entanto, também é perceptível que em alguns sistemas a janela terapêutica entre os benefícios e prejuízos são tênues.

CONCLUSÃO

Com esta pesquisa, é possível inferir que os benefícios provenientes da terapia de reposição hormonal na menopausa possuem preeminência em relação aos prejuízos, porém com uma diferença pequena. Portanto, se necessário a utilização, é crucial o uso correto, de maneira precoce e efêmera, uma vez que o uso prolongado e tardio pode provocar modificações prejudiciais em sistemas essenciais para o funcionamento normal do organismo.

Ademais, é imprescindível investigar todo o histórico familiar, predisposição genética e o quadro clínico da paciente, identificando os possíveis fatores de risco que ela possui e se esses fatores podem potencializar, junto à terapia hormonal, riscos de progressão de alguma dessas patologias ou de outras no futuro, podendo potencializar até mesmo os riscos que a terapia de reposição hormonal, espontaneamente, apresenta.

REFERÊNCIAS

- Alves, A. I.; Azevedo, A.; Vasconcelos, M.; Garcia, L.; (2013) Representações sociais da vida sexual de mulheres climatéricas atendidas em serviços públicos de saúde. *Contexto de texto Enfermagem*. 22 (1) p.114-22.
- Carrasquilla, G.D. et al. (2017) Terapia hormonal pós-menopausa e risco de acidente vascular cerebral: uma análise agrupada de dados de estudos de coorte de base populacional. *PLoS medicine*. 14 (11).
- Gibson-helm, M. et al. (2014) Sintomas, comportamento de saúde e compreensão da terapia da menopausa em mulheres com menopausa prematura. *Climatério*. 17 (6), p.666-673.
- Grodstein, F. et al. (2000) A Prospective, Observational Study of Postmenopausal Hormone Therapy and Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Ann Intern Med*. 13 (3), p.933–941.
- Imtiaz, B. et al. (2017) Terapia hormonal pós-menopausa e doença de Alzheimer: um estudo prospectivo de coorte. *Neurology*. 88 (11) p.1062-1068.

- Hannemann, M.M. et al. (2010) Endometrial hyperplasia: a clinician's review. *Obstetrics & Gynecology and Reproduction Medical*. 20 (4), p.116.
- Hoffmann, M. et al. (2015) Padrões alimentares de mulheres no climatério em atendimento ambulatorial no Sul do Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 20, p. 1565-1574.
- Li, C.I. et al. (2014) Uso de terapia hormonal da menopausa e risco de câncer de mama ductal e lobular entre mulheres de 55 a 74 anos de idade. *Pesquisa e tratamento do cancro da mama*. 145 (2), p. 481-489.
- Jin, X. et al. (2016) A terapia de reposição hormonal beneficia a disfunção da glândula meibomiana em mulheres na perimenopausa. *Medicina*. 95 (31).
- Mikkola, T.S. et al. (2015) Terapia hormonal pós-menopausa à base de estradiol e risco de mortalidade cardiovascular e por todas as causas. *Menopausa*. 22 (9), p.976-983.
- Na, K.S. et al. (2014) Os benefícios oculares da terapia de reposição de estrogênio: um estudo de base populacional em mulheres coreanas na pós-menopausa. *PLoS One*. 9 (9), p.1064-73.
- Nordenvall, C. et al. (2013) Terapia de reposição hormonal pós-menopausa e risco de colecistectomia: um estudo prospectivo de coorte. *Revista escandinava de gastroenterologia*. 49 (1), p.109-113.
- Raigosa, G.; Echeverri, M.; (2012) Prevalência de transtorno de desejo sexual hipoativo em mulheres colombianas e fatores associados. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecologia*. 63 (2), p.127-133.
- Roach, R.E.J. et al. (2013) O risco de trombose venosa em mulheres com mais de 50 anos usando contracepção oral ou terapia hormonal pós-menopausa. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 11 (1), p.124-131.
- Simin, J. et al. (2017) Terapia hormonal na menopausa e risco de câncer: um risco superestimado? *Revista Européia de Câncer*. 84, p.60-68.
- Staller, K. et al. (2017) A terapia hormonal na menopausa está associada ao aumento do risco de incontinência fecal em mulheres após a menopausa. *Gastroenterology*. 152 (8), p.1915-1921.
- Tit, D. et al. (2018) Efeitos da Terapia de Reposição Hormonal e das Isoflavonas de Soja na Reabsorção Óssea na Pós-menopausa. *Jornal de medicina clínica*. 7 (10), p.297.
- Tsai, W.C. et al. (2016) Terapia de reposição hormonal e risco de fibrilação atrial em mulheres na menopausa de Taiwan: um estudo de coorte nacional. *Relatórios científicos*. 6 (2).
- Valdés, M.; Hernández, Y.; Galvañy, M.; Rodríguez, Y.; (2013) Mulher pós-menopausa. Fim da vida sexual? *Revista haban ciencia médica*. 12 (2), p. 257-264.

Wroolie, T.E., et al. (2015) Efeitos cognitivos da continuação ou descontinuação da terapia hormonal em uma amostra de mulheres com risco de doença de Alzheimer. *O American Journal of Geriatric Psychiatry*. 23 (11), p.1117-1126.

Zhang, J. et al. (2018) Efeitos da reserva ovariana e terapia hormonal na audição em mulheres na pré-menopausa e pós-menopausa: um estudo transversal. *Maturitas*. 11 (1), p.77-81.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

- José Virgulino de Oliveira Lima – 20 %
- Lara Christina da Silva Cavalcante – 7 %
- Dayana Cristina dos Santos Lima – 7 %
- Maria Clara Nolasco Alves Barbosa – 7 %
- Irislândia Pimentel Silva – 7 %
- Amanda Letícia Rodrigues Luz – 7 %
- Mateus Henrique de Almeida da Costa – 7 %
- Maria Hillana Nunes – 7 %
- Milene de Kássia Pessoa Batista – 7 %
- José Lopes Pereira Junior – 7 %
- Gisele Lopes Cavalcante – 17 %