

Artigo Técnico

Ginecologia – Maio / 2007

Manejo dos sintomas da menopausa.

As mulheres na transição da menopausa comumente apresentam uma variedade de sintomas, incluindo sintomas vasomotores, vaginais, insônia, disfunção sexual, depressão e ansiedade. Serão discutidos nessa revisão os resultados dos principais estudos com as terapêuticas disponíveis para o alívio dos sintomas menopausais.

Fármaco em estudo:

17 beta-estradiol

Autoria:

Grady, D. *Management of Menopausal Symptoms*. **N Engl J Med** 355:2338-47. 2006.

RESUMO

A transição da menopausa usualmente ocorre na metade da quarta década e dura em torno de 4 anos, com a menopausa ocorrendo em uma idade média de 51 anos. As tabagistas entram em menopausa em torno de 2 anos antes das mulheres não tabagistas. Durante os anos iniciais da menopausa, os níveis de estrógeno são geralmente normais ou levemente elevados; os níveis de FSH começam a aumentar, mas é geralmente na faixa da normalidade. Com o progresso da menopausa, os níveis hormonais são variáveis, mas os níveis de estrogênio caem marcadamente e os níveis de FSH aumentam. Após a menopausa, a ovulação não ocorre. Os ovários não produzem estradiol ou progesterona, mas continuam a produzir testosterona. Uma pequena quantidade de estrógeno é produzida pela conversão de esteróides adrenais em estradiol no tecido adiposo periférico. Em relação ao quadro clínico, em estudos longitudinais, após o ajuste para a idade e outras variáveis de confusão, apenas os sintomas vasomotores, sintomas vaginais e distúrbios do sono foram consistentemente associados com a transição menopausal. Os sintomas como a perda de memória e a fadiga podem ser devidos aos fogachos frequentes ou à insônia.

SINTOMAS VASOMOTORES

Os fogachos são sensações súbitas de calor que são geralmente mais intensas na face, pescoço e tórax. A duração é variável, mas em média dura quatro minutos. É frequentemente acompanhada por sudorese que pode ser profusa e seguida por um calafrio. A prevalência dos fogachos é máxima no final da transição menopausal, ocorrendo em torno de 75% das mulheres.

Na maioria das mulheres, os fogachos são transitórios. A condição melhora dentro de poucos meses em torno de 30 a 50% das mulheres e resolve em 85 a 90% das mulheres dentro de 4 a 5 anos. Entretanto, por razões não claras, em torno de 10 a 15% das mulheres os fogachos prevalecem muitos anos após a menopausa.

SINTOMAS VAGINAIS

Os sintomas vaginais (incluindo secura, desconforto, prurido e dispareunia) são reportados por cerca de 30% das mulheres durante o período de pós-menopausa precoce e até 47% das mulheres durante o período pós-menopausa tardio. Os sintomas urológicos (incluindo urgência, frequência, disúria e incontinência) não são claramente correlacionados com a transição da menopausa. Diferente dos fogachos, os sintomas vaginais geralmente persistem ou pioram com a idade.

TRATAMENTO DOS SINTOMAS VASOMOTORES

TERAPIAS ALTERNATIVAS E COMPORTAMENTAIS

Muitas mulheres possuem fogachos suaves e apresentam alívio adequado com medidas simples, como a redução da temperatura ambiente.

Não há evidências suficientes para a comprovação de benefícios de terapias como a acupuntura, Yoga, ervas chinesas, ginseng, Kava, óleo de primula, ou Dong Quai. Um estudo com a vitamina E encontrou um benefício estatisticamente significativo, embora discreto. As evidências em relação à Black Cohosh ainda não são completamente estabelecidas.

Muitos estudos avaliaram o uso de soja na dieta e várias preparações fitoterápicas. Embora alguns desses estudos demonstraram benefícios, o peso da evidência, especialmente a partir de estudos bem desenhados, com comparações cegas, sugerem que a soja não é efetiva no tratamento dos fogachos.

ESTRÓGENOS

Múltiplos estudos randomizados demonstraram que os estrógenos marcadamente melhoram a frequência e a severidade dos fogachos, geralmente reduzindo a frequência em torno de 80 a 95%. Todos os tipos e vias de administração de estrógeno são efetivos. O benefício é dose-dependente, mas mesmo pequenas doses de estrógeno são frequentemente efetivas. O alívio é usualmente substancial dentro de 4 semanas após o início de doses padrão de estrógeno (1 mg/dia de estradiol oral ou equivalente). Doses menores podem não ter efeitos máximos por 8 a 12 semanas mas são associadas com menores taxas de efeitos colaterais, como o sangramento uterino e a sensibilidade mamária.

Os resultados do estudo *Women's Health Initiative* levantaram questões sobre os efeitos adversos associados à terapia de reposição estrogênica. Tanto o estrógeno isoladamente, como o estrógeno associado a progesterona aumentaram o risco de acidente vascular cerebral em 40%. Embora os dois regimes não tivessem sido comparados diretamente, o estrógeno com a adição da progesterona foi associado a um maior risco de eventos coronarianos, embolia pulmonar e câncer de mama do que a terapia isolada com o estrógeno. Os achados do estudo *Women's Health Initiative* que a taxa de eventos adversos com a reposição de estrógeno junto com progesterona é mais alta do que com o estrógeno isoladamente sugere que a progesterona pode exacerbar os riscos. Entretanto, o tratamento com o estrógeno isoladamente em mulheres com útero resulta em um aumento marcado do risco de hiperplasia uterina e câncer. Para minimizar a exposição, os progestágenos são administrados às vezes a cada 3 ou 4 meses por 14 dias, ao invés de mensalmente, mas a segurança desses regimes para o endométrio é incerta.

TERAPIA HORMONAL NÃO-ESTROGÊNICA

Em altas doses, os progestágenos acetato de medroxiprogesterona e megestrol são efetivos para o tratamento dos fogachos, mas os efeitos colaterais são comuns. A tibolona também é um tratamento efetivo para os fogachos, mas os riscos em longo prazo não foram devidamente estabelecidos.

OUTRAS TERAPIAS

Vários inibidores seletivos de recaptção da serotonina e serotonina-norepinefrina têm sido estudados em estudos randomizados para o tratamento de sintomas vasomotores, com resultados mistos. Os resultados têm variado entre os agentes (com resultados

negativos para o citalopram e para a sertralina, resultados inconsistentes para a fluoxetina e venlafaxina, e um benefício modesto em dois estudos para paroxetina. Há um maior benefícios em mulheres que foram submetidas a tratamento para câncer de mama).

Foi demonstrada também uma eficácia modesta no tratamento dos fogachos com a gabapentina, mas com alguns efeitos colaterais relatados. A clonidina foi sugerida como um tratamento para os sintomas vasomotores, mas os estudos sugeriram benefícios modestos e os efeitos colaterais foram freqüentes.

TRATAMENTO DOS SINTOMAS VAGINAIS

Para os sintomas vaginais, o estrogênio vaginal (administrados como cremes, comprimidos ou anel de estradiol) é altamente efetivo, com melhora ou alívio reportados em 80 a 100% das mulheres tratadas. As preparações vaginais são preferidas em relação às sistêmicas para esses sintomas, já que são tão ou mais efetivas que o tratamento sistêmico e geralmente resultam em um aumento mínimo dos níveis séricos estrogênicos.

Quando são usadas nas doses e freqüência recomendadas, a adição de um progestágeno para proteger o útero não é necessária. Entretanto, doses altas ou mais freqüentes de estrogênio vaginal podem aumentar os níveis sistêmicos de estrógeno e potencialmente causar efeitos colaterais estrogênicos.

Em um estudo randomizado, um lubrificante vaginal (Replens) propiciou alívio dos sintomas vaginais que foi equivalente ao estrogênio vaginal e também diminuiu o pH da vagina.

DIRETRIZES

O **FDA** e o **American College of Obstetricians and Gynecologists** recomendam que terapia de reposição hormonal seja usada na menor dose e no menor tempo possível para o alívio dos sintomas da menopausa. A **North American Menopause Society** recomenda que as mulheres com sintomas vasomotores suaves primeiro considerem mudanças no estilo de vida, tanto isoladamente como combinadas com alguma terapêutica alternativa. Para sintomas moderados a graves, a terapia de reposição hormonal é recomendada como a terapêutica padrão. A terapia com progestágenos, inibidores seletivos de recaptção da serotonina ou gabapentina são sugeridos como uma alternativa para as mulheres que querem evitar a estrogênio terapia.

Essas entidades preconizam ainda o uso de preparações estrogênicas vaginais quando os sintomas menopausais são limitados à vagina.

Assim, considerando a história natural dos sintomas vasomotores, é razoável tentar descontinuar a terapia de reposição hormonal a cada 6 a 12 meses. Se os sintomas recorrerem, reiniciar a terapia e então reduzir gradualmente a dose e o número de dias por semana da terapia pode ser útil.

EXEMPLIFICAÇÃO DE FÓRMULA

17 beta estradiol – creme vaginal

17 beta estradiol.....0,1mg / 5g

Creme vaginalqsp

Mande.....g.

Posologia: 1 aplicador de 5 gramas ao dia ou a critério médico.

A formulação contida neste artigo é apresentada como exemplificação, podendo ser modificada a critério médico.

FARMACOLOGIA RESUMIDA: ESTRADIOL

Fármaco	Estradiol
Descrição	O estradiol, que, da menarca à menopausa é produzido principalmente pelos folículos ovarianos, é o estrógeno mais ativo. É, em grande parte, responsável pelo desenvolvimento e manutenção do sistema urogenital feminino e das características sexuais secundárias. Após a menopausa, quando os ovários cessam sua função, somente pequenas quantidades de estradiol são ainda produzidas pela aromatização da androstenediona e, em menor escala, da testosterona pela enzima aromatase, dando origem à estrona e ao estradiol, respectivamente. Posteriormente, ocorre transformação pela enzima 17 beta-hidroxiesteróide desidrogenase para 17-beta-estradiol .
Classe Terapêutica	Hormônio sexual.
Indicações Principais	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hemorragia uterina e disfunção hormonal (tratamento); 2. Carcinoma de mama (tratamento); 3. Deficiência de estrógenos/ ausência de ovários/ hipogonadismo feminino/ falência ovariana primária; 4. Sintomas vasomotores da menopausa/ vaginites atróficas/ atrofia vulvar; 5. Osteoporose pós-menopausa (profilaxia); 6. Osteoporose pré-menopausal induzida por deficiência de estrógenos (profilaxia).
Interações Medicamentosas Principais	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bromocriptina: Interferência nos efeitos da bromocriptina; necessidade adequação de doses; 2. Suplementos de Cálcio: Aumento da absorção de cálcio e exacerbação da nefrolitíase em indivíduos susceptíveis; vantagem: aumento da massa óssea; 3. Corticosteróides/ Glicocorticóides: Alteração do metabolismo e ligação às proteínas dos glicocorticóides; diminuição do clearance e aumento da meia-vida de eliminação; aumento dos efeitos tóxicos e terapêuticos dos glicocorticóides. 4. Corticotropina: Potencialização dos efeitos antiinflamatórios do cortisol endógeno induzido pela corticotropina; 1. Ciclosporinas: Inibição do metabolismo das ciclosporinas e aumento da sua concentração plasmática, aumentando o risco de hepato e nefrotoxicidade; 2. Somatropina: Aceleração da maturação hipofisária em adolescentes em pré-puberdade; 3. Tamoxifeno: Interferência nos efeitos terapêuticos do tamoxifeno; 4. Tabaco/ Fumo: Aumento do risco de doenças cardiovasculares, incluindo AVC, ataques isquêmicos, tromboflebite e embolismo pulmonar.
Reações Adversas Principais	<ul style="list-style-type: none"> • Sangramento intermenstrual; alterações no fluxo menstrual; amenorréia; • Mamas: hipersensibilidade; aumento do tamanho; secreção; • Náuseas, vômitos, cólicas, distensão abdominal, icterícia colestática; • Cloasma ou melasma: podem persistir mesmo quando o fármaco for descontinuado; • Cefaléia, enxaqueca, vertigem; • Aumento da pressão arterial que deve ser monitorada durante o tratamento; aumento do risco de infarto agudo do miocárdio, embolismo pulmonar e tromboflebite, em homens tratados com estrógenos; • Ganho ou perda de peso; edema; alteração da libido.
Precauções de Uso	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mulheres grávidas requerem acompanhamento e instruções quanto ao uso dos estrógenos conjugados, visto que podem atravessar a barreira placentária e causar danos ao feto. 2. Antes do tratamento com estradiol deve-se excluir a possibilidade de histórico de trombofilia ou problemas vasculares prévios, com risco grave de ocorrência de trombose venosa profunda (TVP) ou trombo-embolia pulmonar (TEP). 3. O diagnóstico da úlcera gastroduodenal e de esofagites por refluxo devem ser confirmados através de uma endoscopia. 4. Apesar do fato que os pacientes com cirrose hepática aumentam a meia-vida média para 7,9 horas, pode-se utilizar a mesma dose de pantoprazol, devido a seu perfil de segurança e tolerabilidade.

REFERÊNCIAS:

1. Martindale; *The Complete Drug Reference*; 33ª edição; Pharmaceutical; Massachusetts, 2002.
2. *Mosby's Drug Consult*™. An Imprint of Elsevier Science. St. Louis, EUA; 2002.
3. P.R. Vade Mécum; Brasil, 10ª edição; Câmara Brasileira do Livro. São Paulo-SP, 2005.
4. Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; *Farmacologia*; 5ª edição (3ª revisão); Editora Guanabara Koogan; Rio de Janeiro, 2005.
5. Goodman & Gilman. *The pharmacological basis of therapeutics*, 11th ed. Bruton, Lazo and Parker editors; Mc Graw Hill Ed. USA, 2006.



Artigo Técnico Ginecologia é parte integrante do **SAP**®, produto exclusivo da Racine Consultores Ltda.