

Poder delimitado

Mundo afora, milhões de mulheres de meia-idade se sentiram desamparadas diante das notícias dos últimos dois anos sobre a terapia hormonal, o uso de hormônios sexuais para restabelecer o equilíbrio desfeito com a menopausa, quando os ovários param de funcionar. De 2002 para cá, jornais, revistas e programas de rádio e televisão difundiram os resultados inesperados de dois dos mais importantes estudos sobre a saúde da mulher, dos quais participaram quase 30 mil voluntárias saudáveis. Realizados pelos Institutos Nacionais de Saúde (NIH, na sigla em inglês), o maior centro de pesquisas médicas dos Estados Unidos, ambos os ensaios clínicos foram encerrados antes do previsto. O primeiro a ser interrompido tratou as voluntárias com doses diárias de estrogênios e progesterona e indicou: o uso prolongado desses hormônios para repor os que deixam de ser produzidos pelos ovários pode gerar mais prejuízos que benefícios à saúde. Já o tratamento apenas com estrogênios, avaliado no segundo experimento, não mostrou ação preventiva contra doenças cardiovasculares. A sensação de traição desvelada atingiu em especial as candidatas a usuárias desse tratamento, que somam meio bilhão de mulheres no mundo – cerca de 14 milhões no Brasil.

As conseqüências do exagero inicial não são de todo ruins. Se, por um lado, as informações divulgadas aumentaram a insegurança ante a angustiante escolha – tomar ou não os hormônios? –, por outro, tornaram mais claro o papel da terapia hormonal nessa etapa de transição na vida da mulher, em que o organismo sofre alterações comparáveis apenas às do início da idade fértil, marcado pela primeira menstruação por volta dos 12 anos. Hoje se sabe: a terapia hormonal é indicada para tratar os desagradáveis sintomas da menopausa, mas não para prevenir doenças cardiovasculares e mentais, como se acreditava. “Uti-

Desfeita a confusão, terapia hormonal mostra-se segura para tratar apenas as alterações típicas da menopausa por períodos curtos

RICARDO ZORZETTO

lizada com precaução, a terapia hormonal continua segura”, afirma Edmund Chada Baracat, ginecologista da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e presidente da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo).

A conclusão antecipada desses trabalhos gerou um vigoroso debate entre médicos e pesquisadores, a ponto de provocar a manifestação das associações de profissionais que tratam da saúde da mulher. Embora a controvérsia pareça estar só no começo, a previsão é que nos próximos três meses sejam divulgados documentos que deverão orientar a ação dos ginecologistas com respeito à terapia hormonal. Em síntese, a tendência é confirmar: a terapia hormonal é importante e funciona sim. Mas em casos específicos, com a finalidade de amenizar os sintomas da menopausa, e não para proteger contra doenças crônicas.

Seleção rigorosa - No Brasil, a Febrasgo pretende lançar em três meses um manual com recomendações médicas sobre o uso dos hormônios sexuais femininos no período que antecede e compreende a menopausa – o climatério, quando os níveis de estrogênios e progesterona no sangue começam a diminuir e oscilam bastante. Nos Estados Unidos, a Sociedade Norte-americana da Menopausa (NAMS, na sigla em inglês), uma das associações mais respeitadas nessa área, prepara um documento com sua posição oficial sobre esse assunto, que será anunciada no encontro anual da sociedade em outubro, na capital norte-americana, Washington.

Enquanto isso, claro, não é preciso atirar ao lixo as cartelas com as pílulas de hormônio. Segundo Baracat, o documento brasileiro não descarta a terapia hormonal. Em vez disso, adota critérios mais rigorosos para a indicação desse tratamento, visão compartilhada por outros especialistas. Há uma orientação geral: os ginecologistas devem analisar, caso a caso, a necessidade e a segurança dessa terapia antes de re-



ILUSTRAÇÕES ELIZABETH TOGNATO



Depois dos 50

As mudanças causadas pela redução dos hormônios sexuais

FONTE DE CALOR

A área do cérebro que regula a temperatura do corpo detecta a queda nas taxas de estrogênios e responde com ondas de calor e de suores

CORAÇÃO EM PERIGO

Os vasos sanguíneos perdem capacidade de dilatação e as placas de gordura tendem a se acumular nas artérias. O risco de infarto aumenta

OSSOS MAIS FRÁGEIS

O organismo absorve mais intensamente os minerais dos ossos. O risco de fraturas aumenta e podem surgir problemas nos dentes e nas gengivas

DESCONFORTO

A membrana que reveste a vagina atrofia-se e perde a capacidade de lubrificação, motivo de dor nas relações sexuais

comendá-la. A decisão deve ser tomada em conjunto com as pacientes, comparando as vantagens aos riscos do uso desses hormônios, que, segundo evidências científicas, ajudam a prevenir a osteoporose – o enfraquecimento dos ossos, acelerado após a menopausa – e a amenizar as alterações nos órgãos genitais. A diminuição dos hormônios femininos reduz a lubrificação natural da vagina e causa a atrofia dos músculos desse órgão, motivo de dores durante as relações sexuais.

Habitadas a ouvir maravilhas sobre esse tratamento, as mulheres no início da etapa madura da vida – por volta dos 50 anos, quando os filhos já estão criados e se espera que as preocupações comecem por fim e se dissipar – viram-se ainda mais apreensivas. Qual a melhor opção? Correr os riscos e aderir à terapia hormonal, com chance de melhorar a disposição física, manter o sono em dia e a pele mais firme? Ou atravessar a menopausa sem a ajuda dos hormônios, enfrentando por três ou quatro anos os sintomas que surgem com o fim da atividade dos ovários e do incômodo das menstruações?

São escolhas difíceis enfrentadas por muitas, pois quatro em cada cinco mulheres apresentam ao menos um dos sintomas da menopausa, em especial, alterações fisiológicas como os fogachos, as súbitas ondas de calor que, várias vezes ao dia, surgem como uma pressão na cabeça e descem pelo rosto até o peito, queimando feito fogo. Provocados pela falta de estrogênios, os fogachos despertam alterações psicológicas. É que ao ocorrerem na madrugada causam insônia e irritabilidade, além de contribuir para o surgimento de depressão.

Detalhados em dois artigos do *Journal of the American Medical Association*, um de julho de 2002 e outro de abril deste ano, os resultados dessas pesquisas abalaram – talvez em um grau superior ao que se pode explicar – a confiança feminina na terapia hormonal, até então considerada a alternativa mais segura e eficiente para combater os sinais da menopausa. Não é para menos. O primeiro ensaio clínico contou com 16.608 voluntárias com idade entre 50

e 79 anos e apontou, por exemplo, um risco de desenvolver câncer de mama 26% maior entre as mulheres tratadas com estrogênios e progesterona – os dois tipos de hormônios sexuais que deixam de ser produzidos na menopausa – em comparação com as que receberam um composto inócuo (placebo). Chamado de terapia combinada por reunir os dois tipos de hormônios, esse tratamento é indicado só para as mulheres que mantêm o útero, pois o progesterona protege o órgão contra os efeitos dos estrogênios, que elevam o risco de câncer de útero. Além de aumentar a vulnerabilidade ao câncer de mama, o uso dos dois hormônios elevou em 40% o risco de acidente vascular cerebral e em um terço o de infartos, embora tenha reduzido em 37% a probabilidade de câncer no intestino e em 33% a de fratura no quadril.

Já o segundo teste, que, como o primeiro, integra a Iniciativa pela Saúde das Mulheres (WHI, na sigla em inglês), programa lançado em 1991 para investigar as doenças comuns após a menopausa, apontou: o emprego isolado de estrogênios aumentou em 33% o risco de formação de coágulos em vasos sanguíneos profundos e a consequente probabilidade de problemas no coração (infarto), nos pulmões (embolia pulmonar) e no cérebro (acidente vascular cerebral). Por outro lado, o tratamento com estrogênios diminuiu a possibilidade de fraturas em decorrência da osteoporose e não alterou a de desenvolver câncer de mama. É bom lembrar: nenhuma dessas duas formas de tratamento aumentou a taxa de mortalidade, segundo os coordenadores do WHI, projeto que já acompanhou a saúde de 160 mil mulheres.

O PROJETO

Percepção e Atitude das Mulheres frente ao Climatério e à Menopausa

MODALIDADE

Linha Regular de Auxílio a Projeto de Pesquisa

COORDENADOR

AARÃO MENDES PINTO NETO – Unicamp

INVESTIMENTO

R\$ 16.942,00 (FAPESP)
R\$ 8.000,00 (FAE/Unicamp)

Da forma como foram apresentados, os dados assustaram. Mas uma avaliação minuciosa sugere que a reação parece desproporcional à gravidade dos resultados. Na realidade, a equipe que coordenou os estudos apresentou uma opinião cautelosa, que não descartou a terapia hormonal em casos específicos, selecionados com rigor. “As mulheres com útero que atualmente tomam estrogênios e progesterona devem conversar com seus médicos para avaliar se devem continuar o tratamento”, afirmou na época Jacques Rossouw, diretor do WHI. “Se estiverem consumindo essa combinação de hormônios por um período curto para aliviar os sintomas (da menopausa), pode ser sensato continuar a terapia, desde que os benefícios superem os riscos.” Rossouw aconselhou ainda a reavaliação do uso prolongado desses hormônios para prevenir doenças e o mesmo tom prudente apareceu na apresentação do trabalho com os estrogênios.

Hábitos alterados - É um posicionamento bastante distinto do adotado no mundo todo nos últimos 15 anos, período em que a prescrição dos hormônios femininos cresceu de modo acelerado. Desde a década de 1950, estudos sugeriam que os hormônios sexuais – em particular, os estrogênios – exerciam uma ação protetora sobre o coração. Em reforço a essa hipótese, os dados epidemiológicos mostravam que até por volta dos 50 anos, quando em geral ocorre a menopausa, o número de mulheres com problemas cardíacos e vasculares é muito menor que o de homens. Dessa idade em diante, os níveis de estrogênios e progesterona baixam e os problemas cardiovasculares tornam-se mais frequentes. Assim, passou-se a associar o aumento do risco de doenças cardiovasculares à redução da taxa desses hormônios no sangue.

Em 1966, pesquisadores norte-americanos elaboraram um teste em que aplicaram diferentes tratamentos – entre eles, estrogênios – a homens com problemas cardíacos. O objetivo era verificar a influência dessas medidas sobre o reaparecimento de complicações no coração. Seis anos depois, os organizadores interromperam a parte do estudo com os estrogênios, em decorrência do alto índice de problemas cardíacos recorrentes. Mas nesse caso os voluntá-

rios eram mais propensos a ter problemas nesse órgão.

Em meados da década de 1990, outro ensaio clínico – desta vez com mulheres que haviam sofrido problemas cardíacos, como infarto – procurou avaliar se a associação de estrogênios e progesterona diminuiria o risco de a enfermidade reaparecer. Conhecido pela sigla Hers (The Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study), esse trabalho apresentou novamente resultado desfavorável à terapia hormonal. Mas não era suficiente para desaboná-la, já que esse estudo também contava apenas com pessoas com risco maior de sofrer distúrbios cardiovasculares.

Outros trabalhos continuavam a indicar que o uso de estrogênios diminuía em até 50% o risco de pessoas saudáveis desenvolverem doenças cardíacas. Todos, porém, apresentavam o mesmo ponto frágil: só incluíam mulheres que já tomavam esses hormônios, sem confrontar os resultados com os de quem não se tratava. Era preciso comparar os benefícios e os danos da terapia hormonal em pessoas com a saúde em ordem, selecionadas de modo aleatório para receber os hormônios ou placebo, como ocorreu agora no WHI, cujos resultados não alcançam em importância a proporção do susto que causou.

Efeito imediato - Randall Stafford, da Universidade Stanford, nos Estados Unidos, estimou a prescrição e o consumo de hormônios femininos pelas norte-americanas entre 1995 e 2003. Em um artigo do *Journal of the American Medical Association* de 7 de janeiro, mostrou que os efeitos da divulgação do WHI e do Hers não foram pequenos. Os cálculos apontam: o número de prescrições de terapia hormonal nos Estados Unidos subiu de 58 milhões, em 1995, para 90 milhões, em 2002. Mas despençou em seguida à publicação dos estudos, atingindo um patamar inferior ao inicial, cerca de 57 milhões de receitas.

Como era de esperar, as quedas mais representativas ocorreram com as formulações indicadas com mais frequência nos Estados Unidos e, por essa razão, adotadas no WHI: o Premarin (estrogênios conjugados de origem equina) e o Prempro (estrogênios equinos e progesterona), ambos produzidos pelo laboratório Wyeth.

O temor despertado parece ser excessivo. Nos comunicados em que anunciaram a suspensão das pesquisas, os coordenadores do WHI deixam claro: não é possível generalizar os dados. “Esse estudo não tinha por objetivo analisar os riscos e os benefícios do uso desses hormônios por períodos curtos para tratar os sintomas da menopausa”, informa o texto, disponível na página da Internet do Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue, um dos 27 centros dos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos. Ambos os experimentos foram planejados com a finalidade de dimensionar, caso existam, os benefícios desse tratamento contra as doenças cardiovasculares, uma aplicação bem distinta da indicação principal dessa terapia – abrandar os sintomas da menopausa. Como objetivo secundário, tentou-se ainda verificar se o consumo de hormônios femininos por períodos superiores a cinco anos (longo prazo) influencia de modo positivo a saúde dos ossos e do sistema nervoso.

No artigo sobre o uso dos estrogênios, publicado em abril no *Journal of the American Medical Association*, os autores do estudo afirmam: “Os dados corroboram as recomendações atuais da Food and Drug Administration (FDA, a agência norte-americana de controle de medicamentos) para as mulheres que já passaram pela menopausa: devem-se utilizar os estrogênios conjugados apenas para aliviar os sintomas da menopausa, na dosagem mais baixa e pelo menor tempo possível”. Na realidade, a FDA indica ainda o uso da terapia para prevenir a osteoporose.

Além disso, houve exageros de parte a parte. Os artigos e as notícias destacaram os riscos relativos. “Na área clínica, o mais importante é saber o risco absoluto”, comenta o ginecologista Aarão Mendes Pinto Neto, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Um exemplo ajuda a compreender a diferença. No estudo com estrogênios e progesterona, as mulheres que receberam a terapia hormonal correram um risco 26% maior de desenvolver câncer de mama do que as que tomaram placebo – eis o dado relativo, que indica uma proporção elevada. Em termos absolutos, esse número representa oito casos a mais de câncer de mama em um grupo de 10 mil mulheres por ano de

tratamento. Ou seja, enquanto a cada ano foram detectados 31 casos de câncer por grupo de 10 mil mulheres que usaram placebo, no mesmo período essa taxa foi de 40 casos por 10 mil entre as tratadas com hormônios. “O risco absoluto não é tão elevado assim”, comenta Baracat, da Unifesp.

A epidemiologista Deborah Grady, da Universidade da Califórnia em São Francisco, uma conceituada especialista na análise de riscos e benefícios da terapia hormonal, publicou no *New England Journal of Medicine* de 8 de maio um comentário comedido sobre os resultados do WHI. Segundo Deborah, o balanço entre as perdas e os ganhos se equilibram. Os riscos proporcionados por esse tratamento com o objetivo de prevenir doenças crônicas, como a osteoporose, são pequenos. Mas também o são os benefícios, que não justificam sua indicação para mulheres saudáveis que não apresentam fogachos, por exemplo. Na essência, Deborah reforça a posição da FDA – o uso da terapia hormonal apenas para combater os sintomas da menopausa.

Por sorte, os incômodos físicos e psicológicos da menopausa são os principais motivos que levam as mulheres no climatério ao ginecologista – ao menos no Brasil. Pesquisadores da Unicamp entrevistaram em domicílio 456 mulheres de Campinas, interior de São Paulo, com idade entre 45 e 60 anos. O objetivo era descobrir por que iam ao médico. Publicado em 2002 na *Revista de Saúde Pública*, o trabalho revelou que os sintomas da menopausa haviam levado 63% delas ao ginecologista. Do total, 82% afirmaram sentir nervosismo, 70% fogachos, 68% dor de cabeça e 59% suores intensos, segundo outro artigo, publicado em dezembro de 2003 na mesma revista. Uma em cada cinco mulheres na menopausa disse ainda sentir redução do desejo sexual.

“A amostra estudada é representativa das regiões Sul e Sudeste do país”, afirma Aarão Pinto Neto, um dos autores da pesquisa. Mas não se aplica a todas, pois as características das mulheres do Norte e do Nordeste são distintas. A análise do perfil das mulheres que fa-

zem terapia hormonal, realizada por Renata Aranha e Eduardo Faerstein, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, mostrou: em geral, elas estudaram mais tempo, pertencem a classes sociais mais altas e cuidam melhor da vida reprodutiva do que as que não o fazem.

Em um ponto todos parecem concordar. As pesquisas do WHI responderam a questões importantes, mas não são a palavra final. Dúvidas permanecem, e o principal mérito desses estudos talvez seja também seu ponto frágil. O WHI é a maior avaliação sobre o impacto do uso dos hormônios femininos após a menopausa feita com amostra e tratamento tão homogêneos – Premarin comparado com placebo, e Prempro *versus* placebo.

Mas os questionamentos surgem ao se examinar a idade das participantes. Dois terços delas tinham mais de 60 anos quando começaram a tomar os hormônios, idade considerada avançada. Em geral, a menopausa ocorre por volta dos 50 anos, quando os riscos de problemas cardiovasculares são menores e seus sintomas duram dois ou três anos. Além disso, 35% das voluntárias eram obesas, fator que eleva ainda mais a probabilidade de surgirem doenças cardíacas e vasculares.

Estudos com animais de laboratório sugerem que os estrogênios podem exercer um efeito protetor sobre o sistema nervoso central se administrados o mais cedo possível após a menopausa, como observaram Edmund Baracat, Ivaldo Silva e Luiz Eugenio Mello, todos da Unifesp, em um artigo publicado no final de 2003 na revista *Menopause*. Mas os dados ainda não permitem conclusões, pois as pesquisas com seres humanos mostram resultados controversos. Uma amostra menor dos dados do WHI, analisada em artigo do *Journal of the American Medical Association* de 23 de junho, por exemplo, não recomenda a terapia hormonal para prevenir doenças no sistema nervoso central, pois aumenta o risco de demência e do mal de Alzheimer.

Na *Science* de 28 de maio especialistas norte-americanos publicaram um artigo de revisão sobre terapia hormonal no qual chamam a atenção para outro detalhe do WHI. Nesse projeto, os pesquisadores avaliaram apenas um tipo de formulação. As mulheres sem útero receberam 0,625 miligrama de

estrogênios eqüinos, enquanto aquelas com o útero preservado tomaram 0,625 miligrama de estrogênios eqüinos e 2,5 miligramas de acetato de medroxiprogesterona – níveis elevados para a idade das voluntárias.

Outro ponto importante: os estrogênios do Premarin e do Prempro são de origem animal, extraídos de éguas, que, de acordo com os especialistas, podem funcionar no corpo humano de modo diferente dos estrogênios femininos. Acredita-se ainda que a forma como os hormônios são administrados interfiram na sua eficácia. Nos testes do WHI, os hormônios foram consumidos por via oral e, por esse motivo, são processados pelo fígado antes de cáirem na corrente sanguínea – diferentemente do que ocorre naturalmente no organismo.

Em busca de alternativas - A equipe da endocrinologista Poli Mara Spritzer, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, testou em 20 mulheres com níveis moderados de pressão alta outra forma de administração de progesterona e de estrogênios ao longo de um ano. Descrito em 2003 em dois artigos – um na *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* e outro na *Gynecological Endocrinology* –, o experimento mostrou que a terapia hormonal pode ser segura para tratar mulheres com hipertensão por esse período, desde que se usem hormônios naturais, mais semelhantes aos produzidos pelas mulheres dos que os eqüinos, em doses menores e aplicados por outras vias. Em vez de comprimidos, a equipe gaúcha usou estrogênios na forma de gel, espalhado na pele, e progesterona aplicada na vagina.

Alternativas para combater os sintomas da menopausa, como o uso de isoflavona, composto extraído da soja, ou de medicamentos que agem sobre o sistema nervoso central, como os antidepressivos, ainda não se mostraram muito eficazes contra os fogachos. Além disso, nenhum outro tratamento foi tão estudado quanto a terapia hormonal. Enquanto isso, os pesquisadores afirmam: é necessário planejar estudos mais apropriados para avaliar a terapia hormonal em mulheres mais jovens, com menores riscos de doenças em geral, além de, claro, buscar novos tratamentos. •

