

Indicações, riscos e benefícios da reposição de hormônios bioidênticos na menopausa: uma revisão narrativa

Indications, risks, and benefits of bioidentical hormone therapy in menopause: a narrative review

¹ Aléxia Alves Cabral cabralalx@gmail.com

² Vanessa Manso Torres

³ Janaína Henriques Sobrinho Ribeiro

¹ Acadêmica de Medicina. Centro Universitário de Volta Redonda - UniFOA. [Orcid: http://orcid.org/0000-0001-8136-0267](https://orcid.org/0000-0001-8136-0267)

² Acadêmica de Medicina. Centro Universitário de Volta Redonda - UniFOA. [Orcid: http://orcid.org/0000-0002-0584-5593](https://orcid.org/0000-0002-0584-5593)

³ Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia na Maternidade Carmela Dutra. Pós-graduada em Uroginecologia pela Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais. Pós-graduada em Videolaparoscopia pela Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais. Preceptora do Internato de Saúde da Mulher do Centro Universitário de Volta Redonda - UniFOA.

RESUMO

Atualmente, a terapia de reposição hormonal (TRH) na menopausa está indicada na presença de sintomas vasomotores e síndrome geniturinária da menopausa e para prevenção da perda de massa óssea e menopausa precoce. Após serem demonstrados riscos cardiovasculares e tromboembólicos em mulheres em uso da TRH, iniciaram-se novas buscas por alternativas de reposição hormonal. Esta revisão objetiva pontuar as indicações da terapêutica hormonal (TH) para mulheres na menopausa e discutir sobre a atualização das novas tecnologias de TH, tratando-se dos hormônios bioidênticos (HB). Trata-se de uma revisão narrativa, realizada no intervalo de outubro a novembro de 2020, por meio do levantamento de evidências nos bancos de dados Google Acadêmico, PubMed® e Scielo. Os riscos apresentados pelos HB advêm, em maior parte, de sua elevada variabilidade de potência, pureza e eficácia. Quanto às suas vantagens, possuem efeito diário, renovando-se a cada 24h no organismo e permitem personalização e monitoramento de dosagem para cada paciente, ao contrário dos hormônios sintéticos. Apesar da controvérsia envolvida na prescrição de HB na literatura, é irrefutável sua importância como novo método terapêutico pós-menopausa, que vem sendo alvo de discussões e detém emergente necessidade de novos ensaios clínicos bem delineados. Diante disso, nota-se que a eficácia e segurança dos HB ainda estão em estudo e que, dentre as evidências já existentes, mostram-se associados à redução de efeitos colaterais, em comparação às TRH convencionais, e apresentam boa resposta clínica para os sintomas da menopausa.

Palavras-chave:

Hormônios. Menopausa. Terapia de Reposição Hormonal.

ABSTRACT

Currently, hormone replacement therapy (HRT) in menopause is indicated in the presence of vasomotor symptoms and menopausal genitourinary syndrome and to prevent bone mass loss and early menopause. After cardiovascular and thromboembolic risks were demonstrated in women using HRT, new searches for hormone replacement alternatives were initiated. This review aims to point out the indications of HRT for women in menopause and discuss the update of the new bioidentical hormone therapy (BHT). This is a narrative review, carried out from October to November 2020, through the survey of evidence in the Google Scholar, PubMed® and Scielo databases. The risks presented by BHT involve its high variability in potency, purity and efficacy. Regarding its advantages, it has a daily effect, renewing itself every 24 hours in the body and allows personalization and monitoring of the dosage for each patient, unlike synthetic hormones. Despite the controversy involved in prescribing BHT, its importance as a new post-menopausal therapeutic method is irrefutable, which has been the subject of discussions and has an emerging need for new well-designed clinical trials. Therefore, it is noted that the efficacy and safety of BHT are still under study and that, among the existing evidence, they are associated with the reduction of side effects, compared to conventional HRT, and have a good clinical response to symptoms of menopause.

Keywords:

Hormones. Menopause. Hormone Replacement Therapy.

Como você deve citar?

CABRAL, Aléxia Alves; TORRES, Vanessa Manso; RIBEIRO, Janaína Henriques Sobrinho. Indicações, riscos e benefícios da reposição de hormônios bioidênticos na menopausa: uma revisão narrativa. *Cadernos UniFOA*, Volta Redonda (RJ), v. 17, n. 48, p. 147-152, abril, 2022.

1 INTRODUÇÃO

O climatério configura-se como uma transição natural do envelhecimento na vida de uma mulher, da fase reprodutiva para a não reprodutiva. Quando os ovários param de produzir óvulos, o corpo reduz a produção de estrogênios e progesterona e a menstruação se torna menos frequente, até cessar por completo, determinando a menopausa (DIAS, 2012; BABER et al., 2016). O limite etário para esse evento é definido entre 40 e 65 anos de idade (MANICA et al., 2019).

Durante esse período de readaptações, há um conjunto de sintomas que pode ser manifestado em decorrência do hipoestrogenismo, dentre eles: ondas de calor, sudorese intensa, atrofia da musculatura vaginal, quadros depressivos e alterações motores, podendo interferir significativamente na qualidade de vida da mulher (BABER et al., 2016; LEITE, 2018).

Segundo o Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa de 2018, o termo terapêutica hormonal (TH) da menopausa representa a terapia isolada com estrogênios, as terapias combinadas de estrogênios/progestogênios ou estrogênios/bazedoxifeno e o uso de tibolona, em mulheres que se encontram na peri e na pós-menopausa. Há muitas formas de vias de administração, tipos de hormônio e esquemas de doses de tratamento, que são selecionados de acordo com as necessidades e indicações de cada paciente.

Esta revisão objetiva pontuar as indicações da TH para mulheres na peri e pós menopausa e discutir sobre a atualização das novas tecnologias de TH, principalmente, tratando-se dos hormônios bioidênticos e seus riscos e benefícios.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa, realizada no intervalo de outubro a novembro de 2020, por meio do levantamento de evidências nos bancos de dados Google Acadêmico, PubMed® e Scielo. Para isso, foram utilizados os descritores “Hormônios Bioidênticos”, “Menopausa” e “Terapia de Reposição Hormonal” em português e inglês.

Utilizou-se, como critérios de inclusão, artigos publicados em português e inglês, com disponibilidade de resumos para identificação e acesso na íntegra, preenchendo as propostas para o objetivo deste estudo. A busca resultou em 22 artigos, dentre os quais foram excluídos aqueles que não abordavam a terapia de reposição hormonal na menopausa, que não estavam disponíveis na íntegra e que não foram publicados em inglês e português. A partir disso, 15 artigos e o Consenso Brasileiro referentes ao tema e ao objetivo proposto foram selecionados.

3 DISCUSSÃO

3.1 Indicações da terapia hormonal na menopausa

Segundo o Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa de 2018, os sintomas vasomotores moderados e graves permanecem como indicação primária da TH na menopausa, por ser o tratamento mais efetivo na peri e pós-menopausa. Além dessa indicação, a terapia estrogênica é capaz de prevenir perda de massa óssea e fraturas por fragilidade e de tratar sintomas da síndrome genitourinária da menopausa, sendo a via vaginal mais eficaz. Ademais, mulheres com insuficiência ovariana prematura apresentam maior morbidade e mortalidade em decorrência do hipoestrogenismo prolonga-

do; portanto, na ausência de contraindicações, elas devem usar TH até, no mínimo, a média etária em que entrariam na menopausa normalmente. A dose, a via, a duração e o regime de administração da TH para o tratamento dos sintomas devem ser individualizados (POMPEI et al., 2018; MANICA et al., 2019).

Em função das diferentes doses e vias de administração, atualmente, as contraindicações são muito poucas. Entretanto, já se pode considerar câncer de mama, câncer de endométrio, tromboembolismo agudo, hepatopatia descompensada, porfiria, doenças coronariana e cerebrovascular cardiopatia grave e sangramento uterino sem causa diagnosticada como importantes contraindicações ao uso de TH (POMPEI et al., 2018).

A Terapia de Reposição Hormonal (TRH) é disponibilizada via oral, vaginal, transdérmica, cremes ou géis com estrógenos isolados ou combinados com progestogênios. Desde o início de sua comercialização, na década de 1960, a TRH tem revelado resultados significativos na qualidade de vida das mulheres. Contudo, vem sendo alvo de controvérsias, devido às suas complicações com uso a longo prazo e seus efeitos colaterais (PARDINI, 2014; LEITE, 2018).

Inúmeras críticas surgiram sobre a terapia de reposição hormonal após a publicação dos estudos de *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)* e da *Women's Health Initiative (WHI)*, em 1998 e 2002, respectivamente, que demonstravam aumento de risco de acidente vascular cerebral e tromboembolismo, além do aumento na predisposição de câncer de mama e ovariano. Tais resultados reduziram em quase 70% as prescrições médicas de TRH e alimentaram a busca por alternativas que fossem consideradas mais seguras e eficazes para o manejo da menopausa (PARDINI, 2014; LEITE, 2018; POMPEI et al., 2018).

3.2 Hormônios bioidênticos

No cenário atual, há o surgimento de uma maior preocupação, por parte de médicos e pacientes, quanto aos efeitos colaterais advindos da reposição hormonal. A fim de encontrar meios de reduzi-los, coloca-se em evidência a reposição hormonal com hormônios bioidênticos (HB), que consiste na administração de hormônios que sejam bem aceitos pelo corpo, por serem equivalentes aos hormônios produzidos pelo organismo, sendo assim, possível obter uma resposta orgânica integral e mais próxima do natural (ROMANCINI et al., 2016; FRAZÃO, 2016).

Os HB recebem essa denominação por apresentarem a mesma estrutura química e molecular dos hormônios sintetizados pelo organismo humano (LEITE, 2018; POMPEI et al., 2018). Quanto à modulação hormonal bioidêntica, encontra-se baseada no metabolismo dos hormônios sexuais femininos, em que o folículo ovariano sintetiza os hormônios 17 β -estradiol e a estrona e o estriol é produto de uma reação de hidroxilação dos estrogênios sintetizados no ovário (LEITE, 2018).

Os HB foram inseridos no Brasil há cerca de 10 anos e, hoje, estão indicados antes e após a menopausa, de acordo com a necessidade de cada paciente, visando ao ajuste hormonal, biológico e metabólico, de forma que se tornem semelhantes ao de mulheres com idade entre 25 e 35 anos de idade (ROMANCINI et al., 2016; LEITE, 2018).

Embora seu uso seja ainda controverso, estudos têm demonstrado que os HB são seguros e eficazes na prevenção dos sintomas vasomotres, das alterações causadas pelo hipoestrogenismo e, também, na proteção contra doenças cardíacas, osteoporose, câncer e declínio mental, quando comparados a hormônios sintéticos e se manipulados da maneira correta (ROMANCINI et al., 2016; THOMPSON et al., 2017).

3.3 Riscos e benefícios da terapia hormonal bioidêntica

Devido à pouca quantidade de estudos controlados, randomizados e específicos para responder às questões de segurança dos HB como terapia hormonal, ainda existem muitas discussões acerca de seu uso, sendo ainda refutado por muitos profissionais (THOMPSON et al., 2017; POMPEI et al., 2018).

Os riscos apresentados pela terapia hormonal bioidêntica (THB) advêm, em maior parte, de sua elevada variabilidade de potência, pureza e eficácia, por permitirem formas de preparações manipuladas (FRAZÃO, 2016). Como todo medicamento, há um percentual de risco relacionado à dose e real necessidade de uso, considerando que representa uma novidade em nível nacional e requer comprovações mais precisas e atualizações constantes (ROMANCINI et al., 2016).

Tal escassez de evidências sólidas consiste no principal risco relacionado à utilização da THB, de forma que ainda não há protocolos bem definidos para dosagens, aplicações e indicações, sendo, portanto, uma terapia muito individualizada, quando adotada pelo médico (MCBANE et al., 2014; ROMANCINI et al., 2016). Por isso, estão sujeitos a erros de prescrição, com sub/sobredosagens que, associado ao risco já existente de falhas na adesão pela paciente, levam a dúvidas sobre a sua segurança. Entretanto, tais riscos ainda são menores do que a utilização dos hormônios clássicos da TRH, se indicados corretamente e por um profissional atualizado, considerando-se, então, a THB como mais eficaz e segura que a TRH convencional (SIYAM e YUKSEL, 2013; FRAZÃO, 2016).

Quanto às suas vantagens, os HB possuem efeito diário, renovando-se a cada 24h no organismo e permitem a personalização e o monitoramento de dosagem para cada paciente, ao contrário dos hormônios sintéticos, cujas dosagens são formuladas igualmente para todas e com duração por períodos mais prolongados, até 180 dias, podendo levar ao acúmulo de toxinas prejudiciais (ROMANCINI et al., 2016). A principal recomendação para a prescrição desses hormônios é a menor dosagem pelo menor tempo de tratamento possível (MCBANE et al., 2014).

Dentre seus benefícios clínicos, observa-se a melhora dos sintomas advindos da oscilação hormonal, a prevenção de doenças cardiovasculares, a diminuição na predisposição para desenvolvimento de câncer de mama, além de melhorias nos quadros de insônia e depressão, comparativamente ao uso da TRH clássica (PEREIRA, 2013; LEITE, 2018).

Estudos clínicos mostram que a THB foi bem tolerada e promoveu alívio dos sintomas vasomotores e psicológicos, além de se tornar uma alternativa para mulheres que não toleram ou não desejam realizar a TRH convencional (MOSKOWITZ, 2006; RUIZ et al., 2011; POMPEI et al., 2018).

Outros ensaios clínicos randomizados, comparando os efeitos do uso de estriol, estradiol e progesterona natural micronizada com TH clássica com estrogênio conjugado equino e progestagênios em geral, relatou menor ou nenhum efeito dos HB no risco de câncer de mama e efeito positivo da progesterona bioidêntica na prevenção de eventos cardiovasculares (HOLTORF, 2009; POMPEI et al., 2018).

Embora seja clara a carência de evidências sólidas de sua segurança e a necessidade de novos ensaios clínicos bem delineados para tal comprovação, o Colégio Americano de Farmácia Clínica, em 2014, recomendou o uso de THB manipulada como uma opção mais segura que a TH convencional (FILES et al., 2016; POMPEI et al., 2018). Além disso, a *Food and Drug Administration*, em 2016, e a Sociedade Norte-Americana de Menopausa, em 2017, declararam que a escolha pela THB deve se justificar apenas em mulheres que apresentem intolerância à TRH convencional ou que esta seja insuficiente à sua condição clínica. Referem, também, que a indicação de uso da THB deve ser devidamente documentada (POMPEI et al., 2018).

4 CONCLUSÃO

Apesar da controvérsia envolvida na prescrição de THB na literatura, é irrefutável que representa importante novo método terapêutico pós-menopausa, que vem sendo alvo de discussões e detém emergente necessidade de novos ensaios clínicos bem delineados. Diante disso, nota-se que a eficácia e segurança da THB ainda estão em estudo e que, dentre as evidências já existentes, mostram-se associados à redução de efeitos colaterais, em comparação às TRH convencionais, apresentando boa resposta clínica para os sintomas da menopausa. Todavia, esses benefícios são mais evidentes, quando a THB é prescrita por profissional capacitado e atualizado, para definir dosagens e tempo de tratamento adequados e realizar o devido acompanhamento, de forma a evitar repercussões negativas de altas doses hormonais no organismo. Ademais, é de extrema importância que os médicos, ao prescreverem a THB, orientem a paciente em relação às suas vantagens e desvantagens, divergências de opiniões e recente comercialização, a fim de que a decisão seja compartilhada e alinhada às necessidades e desejos da paciente.

REFERÊNCIAS

BABER, R. J.; PANAY, N.; FENTON, A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. **Climacteric**, v. 19, n. 2, p. 109-150, 2016. Disponível em: <https://www.imsociety.org/manage/images/pdf/4429e3dd302aac259ad68c3be7f60599.pdf>. Acesso em: 15 nov. 2020.

DIAS, I. M. Menopausa. **Revista Brasileira de Odontologia**, v. 69, n. 1, p. 6-7, 2012. Disponível em: <http://revodonto.bvsalud.org/pdf/rbo/v69n1/a03v69n1.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2020.

FILES, J. A.; KRANSDORF, L. N., KO, M. et al. Bioidentical hormone therapy: an assessment of provider knowledge. **Maturitas**, v. 94, p. 46-51, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27823744/>. Acesso em: 18 nov. 2020.

FRAZÃO, A. F. C. **Sistemas Terapêuticos para a Administração de Hormonas Bioidênticas**. 2016. Monografia (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde, Porto, 2016. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/5980>. Acesso em: 15 nov. 2020.

HOLTORF, K. The bioidentical hormone debate: are bioidentical hormones (estradiol, estriol and progesterone) safer or more efficacious than commonly used synthetic versions in hormone replacement therapy? **Postgraduate Medicine**, v. 121, n. 1, p. 73-85, 2009. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3810/pgm.2009.01.1949>. Acesso em: 18 nov. 2020.

LEITE, G. Q. **Análise térmica de hormônios bioidêntico: uma abordagem quantitativa**. 2018. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufrn.br/jspui/handle/123456789/28144>. Acesso em: 15 nov. 2020.

MANICA, J.; BELLAVER, E. H.; ZANCANARO, V. Efeitos das terapias na menopausa: uma revisão narrativa da literatura. **Revista de Saúde e Ciências Biológicas**, v. 7, n. 1, p. 82-88, 2019. Disponível em: <https://periodicos.unichristus.edu.br/jhbs/article/view/2064>. Acesso em: 15 nov. 2020.

MCBANE, S. E.; BORGELT, L. M.; BARNES, K. N. et al. Use of compounded bioidentical hormone therapy in menopausal women: an opinion statement of the women's health practice and research network of the American College of Clinical Pharmacy. **Pharmacotherapy**, v. 34, n. 4, p. 410-423, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24390902/>. Acesso em: 18 nov. 2020.

MOSKOWITZ, N. D. A comprehensive review of the safety and efficacy of bioidentical hormones for the management of menopause and related health risks. **Alternative Medicine Review**, v. 11, n. 3, p. 208-223, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17217322/>. Acesso em: 18 nov. 2020.

PARDINI, Dolores. Terapia de reposição hormonal na menopausa. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 2, p. 172-181, 2014. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0004-27302014000200172&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 15 nov. 2020.

PEREIRA, T. M. M. **Caracterização térmica (TG/DTG, DTA, DSC, DSC-fotovisual) de hormônios bioidênticos (estriol e estradiol)**. 2013. 104f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2013. Disponível em: <https://repositorio.ufrn.br/jspui/handle/123456789/13478>. Acesso em: 18 nov. 2020.

POMPEI, L. M.; MACHADO, R. B.; WENDER, M. C. O.; FERNANDES, C. E. **Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa** – Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC) – São Paulo: Leitura Médica, 2018. Disponível em: http://sobrac.org.br/consenso_brasileiro_de_th_da_menopausa_2018.html. Acesso em: 15 nov. 2020.

ROMANCINI, C. M. P.; BARBOSA, G. R.; TIYO, R. A relevância clínica no tratamento com hormônios bioidênticos. **Revista Uningá Review**, v. 28, n. 3, p.158-163, 2016. Disponível em: <http://34.233.57.254/index.php/uningareviews/article/view/1881>. Acesso em: 15 nov. 2020.

RUIZ, A. D., DANIELS, K. R., BARNER, J. C. et al. Effectiveness of compounded bioidentical hormone replacement therapy: an observational cohort study. **BMC Women's Health**, v. 11, n. 27, p. 11-27, 2011. Disponível em: [https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6874-11-27#:~:text=Effectiveness%20of%20Compounded%20BHRT%20to,6%25%20\(48%25%20vs.](https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6874-11-27#:~:text=Effectiveness%20of%20Compounded%20BHRT%20to,6%25%20(48%25%20vs.) Acesso em: 18 nov. 2020.

SIYAM, T.; YUKSEL, N. Beliefs about bioidentical hormone therapy: A cross-sectional survey of pharmacists. **Maturitas**, v. 74, n. 2, p. 196-202, 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378512212003763>. Acesso em: 18 nov. 2020.

THOMPSON, J. J.; RITENBAUGH, C.; NICHTER, M. Why women choose compounded bioidentical hormone therapy: lessons from a qualitative study of menopausal decision-making. **BMC Women's Health**, v. 17, n. 1, p. 1-18, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5625649/>. Acesso em: 18 nov. 2020.