



Terapia de reposição hormonal na menopausa: evidências atuais

Lenita Wannmacher¹
Jaqueline Neves Lubianca²

Resumo

Segundo as evidências atuais, a terapia de reposição hormonal deve ser indicada por curto prazo para controle de manifestações vasomotoras e urogenitais. Terapia de reposição estrogênica fica reservada para mulheres hysterectomizadas, enquanto a associação de estrógenos e progestógenos é obrigatória em mulheres com útero in situ. A partir da publicação de ensaios clínicos randomizados de grande porte, caíram por terra as supostas vantagens da terapia de manutenção na prevenção de doença cardiovascular, osteoporose e demência. Ao contrário, estudos surgidos a partir de 2000 apontaram a discreta eficácia ou ineficácia dos hormônios naquelas condições, bem como advertiram para efeitos adversos graves, como câncer de mama, câncer de endométrio (só estrogenterapia), câncer de ovário, risco de doença coronariana, acidente vascular encefálico, trombose venosa profunda, demência e doença de Alzheimer.



Introdução

Dontemporaneamente a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) – realizada com estrógenos, progestógenos e sua associação – tem indicação no controle de manifestações vasomotoras e urogenitais decorrentes do decréscimo de produção de esteróides ovarianos, principalmente estradiol e progesterona¹. Porém a administração por tempo prolongado, objetivando prevenir outras alterações relacionadas à menopausa, está sendo vista com cautela. Essa terapia constitui uma das mais complexas decisões médicas na saúde da mulher, pois, nas últimas décadas, muitas informações desconhecidas foram veiculadas.

Nos anos 70, a TRH foi severamente condenada pelo sugerido aumento de risco de câncer de mama e endométrio em mulheres expostas. Nos anos subsequentes, criticaram-se a natureza e a magnitude desse risco, pois a maioria dos efeitos negativos relacionava-se a uso de estrógenos sem oposição de progestógenos². A partir de então, o uso da combinação foi avaliado em diversos estudos observacionais que sugeriram inúmeros benefícios da suplementação hormonal: prevenção de doença cardiovascular, osteoporose e declínio cognitivo³. As propaladas vantagens associadas à TRH levaram à ampla e irrestrita prescrição dos fármacos. Adicionalmente, a terapia substitutiva passou a ser vista como solução de muitos dos problemas da mulher em processo de envelhecimento. Atribuíram à TRH rejuvenescimento de pele,

manutenção da libido, melhora da qualidade de vida e controle da depressão associada à menopausa⁴.

No entanto, resultados provenientes de alguns desses estudos observacionais mostraram-se sujeitos a vieses de seleção, pois as mulheres incluídas apresentavam características mais favoráveis à manutenção da saúde em geral e da boa condição cardiovascular (*health user e health survivor*)⁵⁻⁷. Em outros, os desfechos eram intermediários ou substitutos, com menor relevância clínica. O fato é que estudos longitudinais são geradores de hipóteses e não devem orientar condutas.

A realização de ensaios clínicos randomizados de grande porte (*Women's Health Initiative (WHI), Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention (PEPI) Trial, Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS I e II)*) gerou novos resultados que contestaram os dos estudos observacionais, modificando a fundamentação para o uso racional da reposição hormonal na menopausa⁸.

A escolha sobre a instituição ou não de TRH por curto prazo deve ser tomada em conjunto com as pacientes, após serem informadas consistentemente da melhor evidência disponível^{9,10}.

Para que as decisões sejam mais fundamentadas, é necessário conhecer a literatura contemporânea sobre as diferentes intervenções hormonais realizadas na menopausa¹¹.

¹ Lenita Wannmacher é professora de Farmacologia Clínica, aposentada da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e atualmente da Universidade de Passo Fundo, RS. Atua como consultora do Núcleo de Assistência Farmacêutica da Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz - ENSP/FIOCRUZ para a questão de seleção e uso racional de medicamentos. É membro do Comitê de Especialistas em Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial da Saúde - OMS, Genebra, para o período 2000-2004. É autora de três livros de Farmacologia Clínica.

² Jaqueline Neves Lubianca é doutora em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Especialista em Ginecologia e Obstetria pela FEBRASGO.

Quadro 1: Evidências sobre intervenções com estrógenos e progestógenos na menopausa

Benefício definido
Em sintomas vasomotores (e) (p) (e + p) Em sintomas urogenitais (e)
Benefício provável
Em redução de fraturas por osteoporose (e + p)
Benefício desconhecido
Em sintomas urogenitais (p)
Definidos riscos ou ineficácia
Em prevenção primária e secundária de doença cardiovascular (e + p) Em prevenção de doença de Alzheimer e demências vasculares (e) (e + p) Em prevenção primária de acidentes vasculares encefálicos isquêmicos (e + p) Em qualidade de vida (tratamento de longo prazo) (e + p) Em doença tromboembólica venosa (e+p) Em câncer de endométrio (e) Em câncer de mama (e) (e+p) Em câncer de ovário (e) (e+p)

e = estrógenos p = progestógenos

Benefício definido

Em sintomas vasomotores

Os sintomas vasomotores (fogachos) atingem cerca de 75% das mulheres no climatério. Sem tratamento, podem desaparecer em um a dois anos, o que justifica terapia por curto prazo¹. Revisão do *Clinical Evidence*¹² encontrou mais de 40 ensaios clínicos randomizados comparando estrógenos em diferentes preparações e vias com placebo. A maioria mostrou redução significativa dos sintomas em comparação ao placebo. Tratamentos combinados não diferiram significativamente do uso de estrógenos isolados, demonstrando que a associação desses a progestógenos não conferiu maior alívio dos sintomas vasomotores. MacLennan e colaboradores¹³ realizaram metanálise de 21 ensaios clínicos randomizados, com 2.511 participantes, avaliando a terapia de reposição hormonal com estrógenos isolados ou associados a progestógenos. Foi encontrada redução de 77% (IC 95%: 58,2-87,5) na frequência de fogachos no grupo tratado em comparação ao placebo. A intensidade dos sintomas também foi significativamente menor com a reposição hormonal (RR: 0,13; IC 95%: 0,08-0,22). Observou-se redução de 50,8% nos sintomas vasomotores do grupo controle, em relação aos valores basais, após três anos. Progestógenos isolados também se mostraram benéficos no tratamento dos sintomas vasomotores. Os cinco ensaios clínicos randomizados disponíveis (257 pacientes, com seguimento inferior a um ano) encontraram redução significativa desses sintomas, quando comparados ao placebo, com NNT que variou de 2 a 4^{12,14}. Não existem revisões sistemáticas sobre o assunto. É importante considerar que progestógenos raramente são empregados de forma isolada para manejo dos sintomas e, quando o são, necessitam de doses elevadas (de 20 a 400 mg/dia de acetato de medroxiprogesterona, por via oral), freqüentemente determinando ocorrência de efeitos indesejáveis.

Em sintomas urogenitais

Estrógenos têm-se mostrado úteis no controle de ressecamento da mucosa vaginal e dispareunia associados à deficiência hormonal na menopausa. Metanálise¹⁵ envolvendo seis ensaios clínicos randomizados evidenciou melhora significativa da lubrificação vaginal com a administração de estrógenos, independentemente da via empregada. A administração vaginal de estrógeno é eficaz e acarreta menos efeitos adversos.

Benefício provável

Em redução de fraturas por osteoporose

Estudos observacionais demonstraram que estrógenos aumentaram densidade mineral óssea (desfecho intermediário) e reduziram de 30% e 50% o risco de fraturas de quadril e de coluna, respectivamente⁶. Em estudos de coorte¹⁶⁻¹⁸, o benefício associou-se a uso corrente prolongado (seis anos ou mais), iniciado precocemente (antes de dez anos do início da menopausa) e com altas doses de estrógenos, isolados ou em associação com progesterona. Tais resultados geraram a recomendação de TRH para prevenção primária da osteoporose pós-menopáusicas, a ser iniciada preferencialmente logo após o início da amenorréia ou a realização de ooforectomia, com a finalidade de prevenir a perda óssea. Estudos observacionais sobre TRH na prevenção secundária produziram resultados similares. Estudo caso-controle de base populacional¹⁹ avaliou 1327 mulheres, entre 50-81 anos, com fratura de quadril prévia (casos) e 3262 controles. Usuárias correntes de TRH, quando comparadas às não usuárias, tiveram diminuição de risco de cerca de 6% para cada ano de terapia. O benefício perdeu por cinco anos após a suspensão do uso continuado, além dos quais grande parte do efeito protetor foi perdido. Dez anos após a suspensão, densidade óssea e risco de fratura mostraram-se similares entre usuárias e não-usuárias de estrógenos²⁰.

O ensaio clínico HERS²¹ avaliou os efeitos da TRH no risco de fraturas clínicas e na perda de estatura. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto aos desfechos em 10.554 pessoas-ano de seguimento. Duzentos e oitenta e seis mulheres tiveram fraturas (punho, quadril, coluna e outras): 26,3/1000 pessoas-ano no grupo tratado e 28/1000 pessoas-ano no grupo placebo (RR: 0,94; IC 95%: 0,8-1,2; P = 0,61). Também não houve diferença na perda média de altura nos grupo tratado e placebo.

O ensaio WHI²² avaliou 16.608 mulheres pós-menopáusicas pelo período de 5 anos com o objetivo de verificar se a TRH combinada reduziria a incidência de algumas doenças crônicas (prevenção primária). Esse estudo evidenciou redução significativa nas fraturas de quadril (RR: 0,66; IC95%: 0,45-0,98), o que corresponde à redução de risco absoluto de 5 casos a menos de fratura por 10.000 pessoas/ano.

Enfatiza-se que a prevenção de osteoporose deve ater-se a mudanças comportamentais (exercícios regulares, aeróbicos e com sobrecarga, e dieta com teor de 1.000 a 1.500 mg de cálcio ao dia)³. Pacientes com osteoporose estabelecida devem fazer tratamento específico.

Benefício desconhecido

Em sintomas urogenitais (com progestógenos)

Revisão no *Clinical Evidence*¹² não encontrou ensaios clínicos randomizados avaliando o efeito de progestógeno isolado nos sintomas urogenitais da menopausa.

Definidos riscos ou ineficácia

Em prevenção primária de doença cardiovascular

Vários estudos epidemiológicos sugeriram que a estrogoterapia de reposição hormonal (ETR) fosse benéfica na prevenção da doença cardiovascular. Na coorte de enfermeiras americanas (*The Nurses' Health Study*)²³ - observou-se redução de 31% na incidência de doença coronariana, após ajuste para idade. Durante esse período, houve aumento em uso de reposição hormonal e mudança de estilo de vida dessas mulheres (redução do tabagismo, adequação da dieta, atividade física regular). Apesar de seu delineamento observacional, esse estudo foi um dos que mais influenciou a decisão de empregar TRH na prevenção primária da doença coronariana. O aparente benefício diminuiu com uso prolongado (10 anos ou mais) e não foi tão evidente nas que tinham baixo risco para doença coronária²⁴. Logo, a proteção estava associada ao uso corrente e diminuía após a suspensão. Vários outros estudos observacionais indicaram redução no risco de doença cardiovascular em mulheres pós-menopáusicas tratadas com estrógenos em relação às não-tratadas. Metanálise²⁵ de 25 desses estudos mostrou risco relativo de 0,70 para doença coronariana em usuárias de estrógenos. Em sete deles, associaram-se progestógenos a estrógenos, estimando-se o risco em 0,66. A partir desses resultados, houve uma onda de entusiasmo em relação à proteção cardiovascular. O ensaio clínico PEPI²⁶ também mostrou proteção, mas empregou desfechos intermediários (níveis de lipoproteínas) em vez de desfechos primordiais, como morbimortalidade cardiovascular. Análise agregada de 22 ensaios clínicos randomizados que avaliaram outros efeitos da hormonioterapia de reposição mostrou envolvimento de pequeno número de participantes, duração média que pouco excedeu a um ano e desfechos cardiovasculares não suficientemente claros³³, não produzindo convincente evidência em nenhum sentido. A eficácia definitiva da TRH na prevenção primária da doença coronariana foi avaliada pelo ensaio WHI²². Os desfechos primários foram infarto do miocárdio não-fatal e morte cardiovascular. O risco de doença coronariana foi 29% maior nas usuárias de TRH, correspondendo ao risco absoluto de sete eventos coronarianos por 10.000 pessoas/ano. O resultado desse estudo contra-indica o emprego de TRH na prevenção primária de doença cardiovascular.

Em prevenção secundária de doença cardiovascular

O ensaio clínico randomizado HERS²⁷ avaliou por 4,1 anos o efeito da associação estrógeno-progestógeno em comparação a placebo na prevenção secundária da doença cardiovascular em 2763

mulheres pós-menopáusicas. Os desfechos principais foram infarto do miocárdio não-fatal (IM) e mortalidade por doença coronariana. A taxa combinada desses eventos não diferiu entre grupos tratado e placebo (12,5% versus 12,7%; RR = 0,99; IC95%: 0,80-1,22). Entretanto aumentou em 52% o risco de doença cardíaca isquêmica (28-42,5/1000 pessoas/ano) no primeiro ano do estudo nas mulheres expostas a hormonioterapia. O seguimento do estudo - HERS II²⁸ - confirmou que o risco persistia com o uso prolongado. HERS foi o primeiro estudo experimental de qualidade que avaliou desfechos primordiais²⁹, embora seus resultados possam não ser aplicáveis para as usuárias de estrógenos isolados (ETR), de diferentes regimes de HRT ou de diferentes progestógenos.

Frente às evidências atuais, a Associação Americana de Cardiologia está alertando contra a prescrição de hormonioterapia combinada para a prevenção secundária de doença cardíaca. Ainda está recomendando suspender a TRH e instituir profilaxia para trombose venosa em mulheres que desenvolveram evento coronariano agudo durante o uso da terapia³⁰.

Em doença de Alzheimer

Resultados de poucos estudos^{31,32} sugeriram que a TRH protegesse contra o desenvolvimento da demência, havendo inclusive melhora da cognição. Metanálise³³ de dez estudos observacionais mostrou proteção para doença de Alzheimer, com estimativa de risco de 0,71, mas resultados de oito ensaios não-controlados não foram convincentes. Ensaio clínico randomizado e controlado por placebo³⁴ avaliou o papel dos estrógenos em duas dosagens, por um ano, em 97 mulheres histerectomizadas com doença de Alzheimer de leve a moderada. Não houve diferença significativa na progressão da demência entre os grupos experimentais e o controle. Josefson³⁵ chama a atenção para os resultados de ensaio clínico randomizado e controlado por placebo³⁶ que investigou o efeito da TRH na preservação da memória em 4532 mulheres em pós-menopausa, com 65 anos ou mais, sem sinais de demência prévia, durante seis anos. Ao final, 61 mulheres tiveram o diagnóstico provável de demência: 40 no grupo TRH e 21 no grupo placebo (HR=2,05; IC95%: 1,21-3,48; P= 0,01). A doença de Alzheimer predominou em ambos os grupos (20 versus 12, respectivamente). Tais achados contradizem os resultados de estudos observacionais e epidemiológicos. Portanto, em mais um aspecto, o suposto benefício da TRH foi revertido por meio de avaliação metodologicamente mais adequada.

Em acidente vascular encefálico

Dentro do estudo WHI foi avaliado o papel da TRH na incidência de acidentes vasculares encefálicos isquêmicos e hemorrágicos. Houve 50% a mais de chance de eventos isquêmicos (RR=1,44; IC95%: 1,09-1,90) nas usuárias de TRH combinada³⁷.

Em qualidade de vida

Hays e colaboradores³⁸ avaliaram o efeito da TRH combinada na qualidade de vida de mulheres pós-menopáusicas que participaram do *Women's Health Initiative*. Dados sobre qualidade de vida foram coletados no início do estudo e ao final do primeiro ano em todas as mulheres (n= 16.608) e ao final do terceiro ano de estudo em 1.511 pacientes. Após um ano de uso de TRH combinada, observou-se pequeno benefício em termos de padrão de sono, funcionamento

físico e dor corporal, apesar de não ser clinicamente significativo. Apenas mulheres com média de idade de 54 anos e sintomas vasomotores de moderados a graves apresentaram benefício clinicamente significativo na qualidade do sono, secundário à redução daqueles sintomas. Ao final de três anos, não houve melhora em nenhum dos critérios de qualidade de vida avaliados no grupo que recebeu TRH combinada em comparação ao placebo.

Em doença tromboembólica venosa

O estudo HERS²⁷ encontrou risco praticamente três vezes maior de tromboembolismo venoso (RR= 2,89; IC 95%:1,50- 5,58) em usuárias de TRH combinada em comparação a não-usuárias, e tendência para maior risco de embolia pulmonar. Posteriormente, o ensaio WHI encontrou risco duas vezes maior (RR =2,13; IC 95%: 1,39 - 3,25) de embolia pulmonar em usuárias de TRH combinada, representando oito casos a mais de embolia pulmonar em 10.000 pessoas/ano. Esse risco foi atribuído à combinação de estrógeno e progestógeno²².

Câncer de endométrio

O emprego de estrógenos sem oposição de progesterona determina risco 2 a 3 vezes maior de câncer de endométrio em relação a não-usuárias^{26,39}. Quando aquele uso é superior a 10 anos, o risco é oito a dez vezes maior, representando 46 casos a mais de neoplasia de endométrio em 100.000 mulheres/ano. Várias publicações demonstraram efeito protetor de progesterona sobre o endométrio, determinando risco similar entre usuárias e não-usuárias²⁷.

Câncer de mama

O aumento do risco de câncer de mama nas usuárias de estrógenos foi observado na maioria dos estudos iniciais. Metanálise⁴⁰ de estudos longitudinais e de casos e controles, envolvendo mulheres com menopausa natural ou cirúrgica e sem história prévia de câncer de mama, mostrou que o risco não aumentava até 5 anos de uso de estrógenos (RR = 0,015/ano). Após 15 anos de uso, entretanto, houve aumento de 30% nesse risco (RR = 1,3; IC 95%: 1,2-1,6), em parte devido à inclusão de mulheres pré-menopáusicas e usuárias de estrógenos com ou sem progestógeno. Pacientes com história familiar de câncer de mama e usuárias de estrógenos apresentaram o dobro de risco (RR = 3,4) de desenvolver a doença quando comparadas às que tinham apenas a primeira condição. *The Nurses Health Study*⁴¹, coorte de enfermeiras norte-americanas, demonstrou aumento de risco bastante similar em usuárias por 5 anos ou mais de reposição estrogênica (RR = 1,32) ou combinada (RR = 1,41). O ensaio clínico randomizado WHI²² confirmou esses achados. Em maio de 2002, após 5,2 anos de seguimento, o comitê de segurança em pesquisa recomendou a suspensão do estudo porque o teste estatístico para câncer de mama invasor excedia o limite para esse efeito adverso, e as estatísticas demonstravam que os riscos globais excediam os benefícios. O excesso de risco absoluto foi de 8 casos a mais de câncer de mama por 10.000 pessoas/ano, atribuível a TRH combinada (RR = 1,26; IC 95%: 1,00 - 1,59). Em 2003, o *The Million Women Study*⁴² investigou os efeitos de tipos específicos de TRH na incidência de câncer de mama invasor e na mortalidade pela doença, em 1.084.110 mulheres inglesas entre 50 e 64 anos.

Foram diagnosticados 9.364 casos de câncer de mama e 637 mortes por câncer de mama no período de seguimento (média 2,6 e 4,1 anos, respectivamente). Demonstrou-se que usuárias de TRH têm 66% de chance a mais de desenvolver câncer de mama (RR =1,66; IC 95%: 1,58-1,75; $P<0,0001$), e que o emprego de estrógenos associado a progestógenos dobra o risco para a neoplasia (RR= 2,0; IC 95%: 1,88 - 2,12; $P<0,0001$). O risco se modifica pouco quando se comparam estrógenos e progestógenos específicos, diferentes doses ou tipos de regime (seqüencial ou contínuo). Em relação à via de administração, implantes de estrógenos isolados determinaram maior risco (65%), seguidos das vias oral (32%) e transdérmica (24%). O risco aumenta com a duração total de uso de qualquer TRH. O uso estrógeno mais progestógeno por dez anos resulta em 19 casos a mais de câncer de mama em 1000 mulheres/ano. Usuárias no passado não apresentaram maior risco.

Câncer de ovário

Uma coorte⁴³ avaliou morte por câncer de ovário em 211.581 mulheres pós-menopáusicas, encontrando 944 mortes por essa causa em 14 anos. Usuárias de TRH apresentaram risco 50% maior de morte por essa neoplasia quando comparadas a não-usuárias (RR = 1,51; IC 95%: 1,16- 1,96). A taxa anual de mortes por câncer de ovário em 100.000 mulheres, ajustada para idade, foi de 64,4 para usuárias correntes por dez anos ou mais, 38,3 para usuárias no passado por dez anos ou mais e 26,4 para não-usuárias. Os autores concluíram que o uso de estrógeno por mais de dez anos na pós-menopausa aumenta significativamente o risco de morte por câncer de ovário, persistindo até 29 anos após suspensão do uso. Metanálise⁴⁴ de onze estudos realizados em 4392 mulheres com câncer de ovário demonstrou estar o tipo invasor epitelial associado ao uso de TRH (RR = 1,15; IC 95%: 1,05 - 1,27). Com mais de dez anos de TRH (seis estudos), houve tendência a maior risco (RR = 1,27; IC 95% : 1,00 - 1,61), demonstrando que a duração de uso é fator importante para ocorrência da neoplasia.

Em conclusão, frente aos riscos estabelecidos, terapia de reposição hormonal só deve ser indicada em tratamento de curto prazo (até 5 anos) para controle sintomático de alterações vasomotoras e geniturinárias. Os resultados dos estudos contemporâneos, abaixo resumidos, fundamentam tal decisão.

Referências Bibliográficas

1. OPPERMANN-LISBÔA, K; WANNMACHER, L. Reposição hormonal na menopausa: benefícios e riscos. *Reprodução e Climatério*, São Paulo, n. 16, p. 11-19, 2001.
2. WANNMACHER, L; REINEHR, R. L. Reposição hormonal na menopausa: questão ainda polêmica. *Boletim Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos*, [S.I.], n. 30, p. 5-8, 1998. [\[Link\]](#)
3. NEVES, J. M. et. al. Reposição hormonal no climatério: avaliação de uma questão polêmica. *J Bras Ginecol*, Rio de Janeiro, n. 104, p. 121-128, 1994.
4. KHAW, K. T. Hormone replacement therapy again. Risk-benefit relation differs between populations and individuals. *BMJ*, London, v. 316, p. 1842-1844, 1998. [\[Link\]](#)
5. JOHNSON, S. R. Menopause and hormone replacement therapy. *Med Clin N Am*, [S.I.], v. 82, p. 297-320, 1998.
6. BARRETT-CONNOR, E. Hormone replacement therapy. *BMJ*, London, v. 317, p. 457-461, 1998. [\[Link\]](#)
7. ETTINGER, B. Overview of estrogen replacement therapy: a historical perspective. *Proc Soc Exp Biol Med*, Maywood, v. 217, p. 2-5, 1998.

Evidências contemporâneas sobre a terapia de reposição hormonal

- A indicação de TRH limita-se ao controle de sintomas climatéricos, mesmo assim quando o benefício (alívio dos sintomas vasomotores e melhoria em trofismo e lubrificação da mucosa vaginal) suplantar o risco.
- A TRH deve ser empregada preferencialmente por curto prazo.
- O discreto benefício da TRH na redução de fraturas de quadril por osteoporose pós-menopáusia deve ser cotejado com os riscos associados a essa intervenção, principalmente por se tratar de medida preventiva.
- O resultado do estudo WHI contra-indica o emprego de TRH na prevenção primária de doença cardiovascular (evidência de nível I).
- TRH é contra-indicada na prevenção secundária de cardiopatia isquêmica, pelo maior risco de eventos mórbitos coronarianos encontrado nas mulheres expostas (evidência de nível I).
- TRH não protege de doença de Alzheimer e demências vasculares (evidência de nível I).
- Mulheres com sintomas vasomotores de moderados a graves apresentam benefício clinicamente significativo na qualidade do sono após um ano de uso de TRH, mas o benefício é temporário.
- TRH combinada aumenta o risco de tromboembolismo venoso e embolia pulmonar (evidência de nível I).
- Terapia de reposição hormonal é fator de risco estabelecido para câncer de mama (evidência de nível I).

8. MANSON, J. E.; MARTIN, K. A. Postmenopausal hormone-replacement therapy. *N Engl J Med*, Boston, v. 345, p. 34-40, 2001.
9. MORT, E. A. Clinical decision-making in the face of scientific uncertainty: hormone replacement therapy as an example. *J Fam Pract*, New York, v. 42, p. 147-151, 1996.
10. NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY. Achieving long-term continuance of menopausal ERT/HRT: consensus opinion of the North American Menopause Society. *Menopause*, New York; v. 2, p. 69-76, 1998.
11. LUBIANCA, J. N. Terapia de reposição hormonal. In: BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. ENSP/FIOCRUZ. Fundamentos Farmacológico-clínicos dos Medicamentos de Uso Corrente. Rio de Janeiro: ENSP/FIOCRUZ: 2002. [CD-ROM].
12. RYMER, J; MORRIS, E. P. Extracts from "Clinical Evidence" - Menopausal symptoms. *BMJ*, London, v. 321, p. 1516-1519, 2000. [\[full text\]](#)
13. MACLENNAN, A.; LESTER, S. V. Moore. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes (Cochrane Review). In: THE COCHRANE Library. Oxford: Update Software. 2001. Issue 1.
14. MORRIS, E. P.; RYMER, J. Menopausal symptoms. *Clinical Evidence*, [S.l.], p. 1706-1715, 2001.
15. CARDOZO, L. et al. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the hormones and urogenital therapy committee. *Obstet Gynecol*, Hargenstown, v. 2, p. 722-727, 1998.
16. WEISS, N. S.; URE, C. L.; BALLARD, J. H. Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with postmenopausal use of estrogen. *N Engl J Med*, Boston, v. 303, p. 1195-1198, 1980.
17. NAESSEN, T.; PERSSON, I.; ADAMI, H. O. Hormone replacement therapy and the risk for first hip fracture. A prospective population-based cohort study. *Ann Intern Med*; Philadelphia, v. 113, p. 95-103, 1990.
18. CAULEY, J. A.; SEELEY, D. G.; ENSRUD, K. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med*, Philadelphia, v. 122, p. 9-16, 1995.
19. MICHAELSSON, K. et al. Hormone Replacement Therapy and risk of hip fracture: population based case-control study. *BMJ*, London, v. 316, p. 1858-1863, 1998. [\[full text\]](#)
20. SCHNEIDER, D. L.; BARRETT-CONNOR, E. L.; MORTON, D. J. Timing of postmenopausal estrogen for optimal bone mineral density. The Rancho Bernardo study. *JAMA*, Chicago, v. 277, p. 543-547, 1997.
21. CAULEY, J. A.; BLACK, D. M.; BARRETT-CONNOR, E. Effects of hormone replacement therapy on clinical fractures and height loss: the heart and estrogen/progestin replacement study (HERS). *Am J Med*, New York, v. 110, p. 442-450, 2001.
22. WRITING GROUP FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS. Risks and benefits of oestrogen plus progestin in health postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, Chicago, v. 288, p. 321-333, 2002.
23. GRODSTEIN, F. et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*, Boston, v. 335, p. 453-461, 1996.
24. GRODSTEIN, F. et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med*, Boston, v. 336, p. 1769-1775, 1997.
25. BARRETT-CONNOR, E.; CRADY, D. Hormone replacement therapy, heart disease, and other considerations. *Annu Rev Public Health*, Palo Alto, v. 19, p. 55-72, 1998.
26. THE WRITING GROUP FOR THE PEPI TRIAL. Effects of Estrogen or Estrogen/Progestin Regimens on Heart Disease Risk Factors in Postmenopausal Women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA*, Chicago, v. 273, p. 199-208, 1995.
27. HULLEY, S. et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women - HERS Study. *JAMA*, Chicago, v. 280, p. 605-613, 1998.
28. GRADY, D. et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA*, Chicago, v. 288, p. 49-57, 2002.
29. ESTROGEN plus progestin was not effective for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *ACP Journal Club*, Philadelphia, v. 130, p. 8, 1999.
30. JOSEFSON, D. Heart Association advises against HRT for heart protection. *BMJ*, London, v. 323, p. 252, 2001. [\[full text\]](#)
31. HENDERSON, V. W. et al. Estrogen replacement therapy in older women: comparisons between Alzheimer's disease cases and nondemented control subjects. *Arch Neurol*, Chicago, v. 51, p. 896-900, 1994.
32. TANG, M. X. et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet*, London, v. 348, p. 429-432, 1996. [\[full text\]](#)
33. YAFFE, K. et al. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA*, Chicago, v. 279, p. 688-695, 1998.
34. MULNARD, R. A. et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease. A randomized controlled trial. *JAMA*, Chicago, v. 283, p. 1007-1015, 2000.
35. JOSEFSON, D. Latest HRT trial results show risk of dementia. *BMJ*, London, v. 326, p. 1232, 2003. [\[full text\]](#)
36. SHUMAKER, A. S. et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*, Chicago, v. 289, p. 2651-2662, 2003.
37. WASSERTHEIL-SMOLLER, S. et al. Effect of Estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*, Chicago, v. 289, p. 2673-2684, 2003.
38. HAYS, J. et al. Women's Health Initiative Investigators. *N Engl J Med*, Boston, v. 348, p. 1839-1854, 2003.
39. GRADY, D. et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet & Gynecol*, Baltimore, v. 85, p. 304-313, 1995.
40. STEINBERG, K. K. et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA*, Chicago, v. 265, p. 1985-1989, 1991.
41. COLDITZ, G. A. et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*, Boston, v. 332, p. 1589-1593, 1995.
42. MILLION WOMEN STUDY COLLABORATORS. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*, London, v. 362, p. 419-427, 2003.
43. RODRIGUEZ, C. et al. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA*, Chicago, v. 285, p. 1460-1465, 2001.
44. POSTMENOPAUSAL hormone replacement therapy is associated with increased invasive ovary cancer, especially after long-term use. *ACP Journal Club*, Philadelphia, v. 130, p. 23, 1999.

Condutas baseadas em evidências:

Definições

Na presente década, surgiu novo modelo de pensamento - a **medicina baseada em evidência** - que reforça a experiência clínica por meio da aplicação da melhor informação científica disponível (evidência externa), valorizando o paciente quanto a suas peculiaridades e expectativas (experiência clínica individual) e objetivando atendimento mais correto, ético e cientificamente embasado¹.

O paradigma foi conceituado como **“o uso consciente, explícito e judicioso da melhor evidência disponível para a tomada de decisão sobre o cuidado de pacientes individuais”**².

Para David Sackett¹, a maneira de pôr em prática a conduta baseada em evidência é integrar experiência e evidência clínica externa.

A **experiência** engloba proficiência e julgamento oriundos da prática clínica, em que, a partir de diagnóstico eficiente, identificam-se situações, direitos e preferências dos pacientes, influenciando as tomadas de decisão sobre condutas a lhes serem oferecidas.

A **evidência externa** provém de pesquisa clínica sistemática e relevante que define acurácia de testes diagnósticos, poder de marcadores prognósticos e eficácia e segurança de medidas preventivas, terapêuticas e reabilitadoras. É visualizada a partir de informações científicas que devem ter relevância e validade³.

Por **relevância** entende-se a avaliação de desfechos importantes para os pacientes, derivada de fatos, em vez de provir de “autoridade” ou “impressões” da experiência clínica.

A **validade** da informação provém da qualidade dos estudos que a geraram.

Há uma hierarquia entre os estudos que orientam condutas em farmacologia clínica⁴, proveniente de sua tipologia, qualidade de seu delineamento, controle de vieses sistemáticos e erros aleatórios e adequação das conclusões ante os resultados obtidos. Assim, há diferentes níveis de qualificação dos estudos farmacológico-clínicos, como pode ser visto no Quadro I⁵.

Sackett propôs que o desenho dos estudos, a intensidade dos efeitos observados e a possibilidade de ocorrência de erros aleatórios qualificassem a tomada de decisão terapêutica em diferentes graus de certeza⁶.

Quadro I. Qualificação dos estudos que fundamentam os graus de recomendação.

Nível do Estudo	Caracterização
I	Ensaio clínico randomizado com desfecho e magnitude de efeito clinicamente relevantes, correspondentes à hipótese principal em teste, com adequado poder e mínima possibilidade de erro alfa. Metanálises de ensaios clínicos de nível II, comparáveis e com validade interna, com adequado poder final e mínima possibilidade de erro alfa.
II	Ensaio clínico randomizado que não preenche os critérios do nível I. Análise de hipóteses secundárias de estudos de nível I.
III	Estudo quase-experimental com controles contemporâneos selecionados por método sistemático independente de julgamento clínico. Análise de subgrupos de ensaios clínicos randomizados.
IV	Estudo quase-experimental com controles históricos. Estudos de coorte
V	Estudos de casos e controles
VI	Séries de casos

REFERÊNCIAS

1. SACKETT, D. L. et al. Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM. New York: Churchill Livingstone, 2000. 250 p.
2. SACKETT, D. L. Evidence-based medicine. Semin Perinatol, New York, v. 21, n. 1, p. 3-5, feb 1997.
3. SLAWSON, D. C.; SHAUGHNESSY, A. F. Obtaining useful information from expert based sources. BMJ, London, v. 314, p. 947-949, mar 1997. [full text].
4. GREENHALGH, T. Getting your bearings (deciding what the paper is about). BMJ, London, v. 315, p. 243-246, 1997. [full text].
5. FUCHS, S. C.; FUCHS, F. D. Métodos de investigação farmacológico-clínica. In: Fuchs, F. D.; Wannmacher, L.; Ferreira, M. B. C. (eds.). Farmacologia clínica: Fundamentos da terapêutica racional. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. [no prelo]
6. SACKETT, D. L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest, Park Ridge, v. 95, n. 2, Suppl, p. 2S-4S, Feb 1989.

Nº 7 - Manejo racional da osteoporose: onde está o real benefício?

© Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde - Brasil, 2003. Todos os direitos reservados.

É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que seja citada a fonte e não seja para venda ou qualquer fim comercial.

As opiniões expressas no documento por autores denominados são de sua inteira responsabilidade.

Endereço: SEN lote 19, Brasília - DF, CEP 70800-400

Site: <http://www.opas.org.br/medicamentos>

E-mail: webmaster.hse@bra.ops-oms.org

Responsável pelo projeto de Medicamentos e Tecnologias:

Nelly Marin Jaramillo - OPAS/OMS

Diretor do Departamento de Assistência Farmacêutica:

Norberto Rech - Ministério da Saúde

Coordenação da publicação: Adriana Mitsue Ivama - OPAS/OMS

Texto e pesquisa: Lenita Wannmacher

Revisão de Texto: Ana Beatriz Marinho de Noronha

Consultor de Comunicação: Carlos Wilson de Andrade Filho - OPAS/OMS

Normalização: Centro de Documentação (CEDOC) - OPAS/OMS

Layout e Diagramação: Formatos Design

Conselho Editorial:

Antonio de Pádua Python Cyrino (UNESP), Cláudia Osório de Castro (NAF/ENSP/FIOCRUZ), Paulo Picon (UFRGS), Paulo Sérgio Dourado Arrais (UFC), Rogério Hoefler (CEBRIM).

Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados

é uma publicação do Projeto de Medicamentos e Tecnologias da Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde - Representação do Brasil e do Departamento de Assistência Farmacêutica, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde.



**Organização
Pan-Americana
da Saúde**
Escritório Regional para as Américas da
Organização Mundial da Saúde

Ministério
da Saúde



ISSN 1810-0791

Este Boletim é direcionado aos profissionais de saúde, com linguagem simplificada, de fácil compreensão. Representa a opinião de quem capta a informação em sólidas e éticas pesquisas disponíveis, analisa e interpreta criticamente seus resultados e determina sua aplicabilidade e relevância clínica no contexto nacional. Tal opinião se guia pela hierarquia da evidência, internacionalmente estabelecida e aceita. Assim, revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos de muito bom padrão metodológico são mais considerados que estudos quase-experimentais, estes, mais do que estudos observacionais (coortes, estudos de casos e controles, estudos transversais), e ainda estes, mais do que a opinião de especialistas (consensos, diretrizes, séries e relatos de casos). É pela validade metodológica das publicações que se fazem diferentes graus de recomendação de condutas.