

## Terapia hormonal para a menopausa (TH): múltiplos interesses a considerar\*

Hormone therapy and menopause (HT):  
multiple interests to consider

Suely Rozenfeld<sup>1</sup>

**Abstract** *In 2002, the Women's Health Initiative (WHI) study was interrupted as evidence indicated that the use of hormones increased the risk of cardiovascular disease and of breast cancer. Since then scientific literature has pointed to three nuclei of interest for that issue: women, the doctor and the pharmaceutical industry. Regarding women, the following issues are emphasized: the cultural aspects of menopause, the feminist movements' struggle and the absence of enough epidemiological studies. With respect to doctors the lack of information on the safety of drugs is an important topic. Regarding the pharmaceutical industry the prevailing motivation is their economic interests.*

**Key words** *Hormone replacement therapy, Utilization, Estrogens, Menopause*

**Resumo** *Em 2002, o estudo Women's Health Initiative (WHI) foi interrompido após as estimativas revelarem que o uso dos hormônios aumentava o risco de doenças cardiovasculares e de câncer de mama. A literatura publicada após o ocorrido aponta três núcleos de interesse: a mulher, o médico e a indústria farmacêutica. Com relação à mulher, destacam-se os aspectos culturais da menopausa, a luta dos movimentos feministas, a escassez de estudos epidemiológicos. Com relação ao médico, é assinalada a precariedade de informação sobre segurança no uso dos fármacos. Com relação à indústria farmacêutica, destaca-se a motivação econômica.*

**Palavras-chave** *Terapia de reposição hormonal, Utilização, Estrogênios, Menopausa*

\* Texto apresentado originalmente no VI Congresso Brasileiro de Epidemiologia, Recife, 23 de junho de 2004

<sup>1</sup> Departamento de Epidemiologia, Escola Nacional de Saúde Pública, Fiocruz.  
Rua Leopoldo Bulhões  
1480, Manguinhos. 21041-  
210 Rio de Janeiro RJ.  
rozenfel@ensp.fiocruz.br

## Introdução

O tema Terapia Hormonal (TRH) na menopausa ganhou realce em 2002. Em julho, foram divulgados resultados parciais do estudo **Women's Health Initiative Study Group** (WHI - 2002), patrocinado pelo Instituto Nacional de Saúde norte-americano, com 16 mil mulheres. Um dos braços do estudo foi suspenso porque as estimativas indicavam que o uso dos hormônios aumentava o risco de doenças cardiovasculares e de câncer de mama. No ano seguinte, a **Food and Drug Administration/FDA** – agência norte-americana de regulamentação – recomendou que não se deveria usar os estrógenos – associados à progesterona ou não – para prevenir doenças cardíacas, mas apenas para o alívio dos sintomas vasomotores, nas menores doses possíveis, e após pesar riscos e benefícios<sup>23</sup>. No início de 2004, foi encerrado o outro braço do WHI, com 11.000 mulheres em uso de estrógeno isolado, pois as estimativas mostraram que a TRH não previne a doença cardíaca e aumenta o risco de derrame cerebral<sup>1</sup>.

No WHI, as 8.506 mulheres tratadas com estrógenos conjugados tiveram 40 eventos coronarianos, 40 derrames, 80 eventos trombo-embólicos e 40 casos de câncer de mama invasivos a mais do que as que receberam placebo. Segundo Sackett<sup>21</sup>, dada a frequência com que o tratamento vinha sendo prescrito, centenas de milhares de mulheres saudáveis, no mundo todo, foram seriamente prejudicadas.

A partir de textos e da reflexão sobre o tema, é possível distinguir três núcleos de poderosos interesses em torno a questão da TRH: a mulher, o médico e a indústria farmacêutica.

### A mulher, o médico e a indústria farmacêutica

Como mãe, esposa e dona-de-casa, a mulher é provedora das condições que permitem à família ter saúde e bem-estar. Para cumprir esse desiderato, ela adquire bens, através de meios e modos ajustados à organização social de cada espaço/tempo singular. O avanço da economia mercantil e do capitalismo trouxe os efeitos colaterais das funções femininas tradicionais. A mulher passa a ser alvo de cobiçosos interesses econômicos. De mantenedora de condições de vida saudáveis, ela vai se transformando em consumidora compulsiva e receptáculo das mais deturpadas idéias sobre beleza, envelhecimento e longevidade. Eis aí o caldo de cultura apropriado para o florescimen-

to da TRH como mercadoria e instrumento de controle sexista.

Essa visão corresponde a um modo de pensar típico de sociedades ocidentais norteadas pela preponderância do ter sobre o ser. Uma pesquisa realizada na Índia revela que poucas mulheres indianas têm problemas com a menopausa; esperam ansiosamente essa fase, porque já não precisam mais usar véu e viver reclusas; são consideradas sábias<sup>15</sup>.

Os sintomas vasomotores são uma constelação que atinge órgãos muito distintos; a sua intensidade é muito variada, indo de leve até intensa (e não grave); as suas combinações são múltiplas; e a sua duração, desconhecida. Neles, estão incluídos os calores, a pele seca, a secura vaginal, somados à alteração de libido e insônia, alguns sendo aliviados pelo uso da TRH, outros não<sup>25</sup>. Os hormônios sintéticos são apenas uma entre as várias ferramentas para o alívio dos sintomas, que costumam aparecer associados aos dilemas, às contradições e às angústias próprias dessa etapa de vida.

Ou seja, os sintomas da menopausa se manifestam de modo muito desigual e fazem parte de um *continuum* do processo de envelhecimento.

Em termos do número de pessoas acometidas, a magnitude do problema não é desprezível. As ondas de calor no rosto e no corpo atingem cerca de 75% das mulheres norte-americanas ou européias em algum momento da fase de transição para a menopausa. Mas, o conjunto dos sintomas vasomotores definidos como moderados a graves atingem 12,5% das mulheres na menopausa<sup>6</sup>. Ou seja, não são inevitáveis, embora acometam parcela significativa da população mundial<sup>24</sup> – 72 milhões de pessoas – e nacional<sup>11</sup> – 2 milhões de pessoas.

É espantoso observar que a menopausa não tem sido estudada com a mesma intensidade que as doenças de prevalência elevada, como as cardiovasculares, o diabetes e outras. Até hoje, não se pode fazer previsões sobre quais as mulheres mais susceptíveis de apresentar os sintomas, pouco se sabe da prevalência dos mesmos, são escassas as informações sobre os fatores de risco ou as medidas de alívio não farmacológicas. Apesar de interessar a uma imensa parcela da humanidade, a maior conquista, até aqui, são hormônios que aumentam o risco de adoecer por doenças cardiovasculares ou câncer e oferecem proteção contra osteoporose apenas durante o período de uso.

Ou seja, pouco se avançou nos últimos 75 anos, quando foi isolado o estrógeno da urina de mulheres grávidas, marco no conhecimento so-

bre hormônios femininos. E pouco se avançou nos quase quarenta anos, quando da publicação de "Feminina para sempre", de Robert Wilson<sup>15</sup>. Nele, se inaugurou, entre outras idéias bizarras, a de que as mulheres na menopausa são caricaturas do que foram!

Nesse quadro de relativo desconhecimento, é importante dar o crédito aos movimentos de mulheres, feministas, que, muito antes das revelações do estudo do WHI, em 2002, já alertavam para os aspectos negativos do tratamento com os hormônios sintéticos. Na década de 1990, a cultura médica recomendava o uso de TRH na menopausa por, no mínimo, dez anos. Em contraposição, na época, a *National Women's Health Network* (Rede Nacional de Saúde das Mulheres), entidade norte-americana independente, mobilizou-se para exigir a realização de um ensaio clínico randomizado para testar os benefícios sobre o coração. Elas alegavam que: 1- nunca haviam sido realizados testes rigorosos; 2- nunca havia sido provada a proteção dos estrógenos contra as doenças cardiovasculares; ao contrário, as evidências eram que, na verdade, a TRH poderia causar ataques cardíacos em algumas mulheres. As militantes da Rede foram mais longe e afirmavam ser "essa uma história de corrupção da comunidade médica e científica" e que "As mulheres e seus médicos (havia sido) ludibriados". Chamavam a atenção para o fato de que "as usuárias de TRH (havia sido) colocadas em situação de risco por seus médicos"<sup>5</sup>.

O papel do médico clínico não é fácil. As dificuldades persistem, mesmo para aqueles com formação sólida em epidemiologia e em farmacologia, que lhes permite compreender os aspectos metodológicos da produção científica; mesmo para os que se mantêm atualizados com a literatura de boa qualidade e independente dos interesses econômicos dos fabricantes. Mesmo para os médicos que não têm vínculo com a indústria farmacêutica, não é fácil tomar decisões clínicas. Tampouco dialogar com pacientes sobre riscos e benefícios.

Como explicar a uma mulher em uso de TRH que a sua probabilidade de apresentar doenças coronarianas é quase 1/3 maior do que a de uma mulher que não usa TRH? Como explicar que esse valor representa uma estimativa média do risco para o grupo e não uma probabilidade individual? Como dizer que não se trata de uma loteria, na qual há uma chance, ao acaso, de 1 em 3? Como dizer que esse risco pode ser maior ou menor que 29%, a depender de outros fatores que, coadjuvantes, poderão protegê-la ou, ao contrário, co-

locá-la numa situação de risco ainda maior? Enfim, como tornar essa informação útil para tomar uma decisão sobre a saúde? Isso, por si só, é um desafio.

Mas, além disso, há barreiras relacionadas à atividade terapêutica, cuja superação depende de uma mudança cultural profunda. A maior delas é a precariedade do acompanhamento da literatura científica por parte dos profissionais, o que os deixa à mercê da influência dos fabricantes de medicamentos.

Em revisão recente, Barros<sup>4</sup> analisou o papel do prescritor como alvo privilegiado das estratégias promocionais da indústria farmacêutica. Ao avaliar os anúncios dos fabricantes de medicamentos em revistas conceituadas, ele observou elevada frequência de omissões sobre reações adversas, contra-indicações e advertências. Ao analisar publicações nacionais e internacionais, Barros destaca: o descumprimento de recomendações da OMS e do FDA em material publicitário dirigido a médicos brasileiros; o uso dos resultados dos ensaios clínicos como estratégia de conquista da preferência dos médicos; o emprego distorcido dos resultados dos ensaios randomizados nos textos dos anúncios; a tendência maior à publicação dos resultados positivos dos ensaios clínicos; a assimetria, nas comunicações dos pesquisadores, entre o que é publicado em revistas médicas ou escrito ao se dirigir diretamente aos clínicos, enfatizando, nesse último caso, os resultados favoráveis dos tratamentos; a influência da indústria farmacêutica na elaboração de guias terapêuticos.

No que se refere à TRH, várias publicações da década de 1990 alertavam para a possibilidade de os seus benefícios no sistema cardiovascular serem decorrentes de distorções presentes nos estudos observacionais, que apontavam os hormônios como fator de proteção para doenças cardiovasculares. Isso seria causado pela incapacidade de, nesses estudos, se controlar completamente o efeito de outros fatores protetores. Assim, a proteção observada não seria relacionada à medicação, mas fruto de um viés de seleção, segundo o qual as usuárias de hormônios seriam potencialmente diferentes das não usuárias; elas seriam pessoas mais propensas a empregar medidas dietéticas e a ter estilo de vida mais saudável<sup>6,20,12</sup>. Esse tipo de viés não é incomum em estudos epidemiológicos relacionados à prevenção de doenças; sabe-se, por exemplo, que as pessoas que usam suplementos vitamínicos são as mais propensas a ter uma dieta melhor e a fazer exercícios físicos regulares<sup>16</sup>.

Mas, mesmo assim, é comum os médicos se manterem, ou se comportarem, como desinformados.

Entre nós, Álvaro Atallah, diretor do Centro Cochrane do Brasil, diz que “muitos (profissionais) fazem de conta que não ouvem ou procuram defeitos em estudos feitos com a melhor metodologia existente”. O diretor do Hospital Pérola Byington, José Antônio Marques, tem opinião semelhante; ele afirma que um estudo com 48 mil mulheres norte-americanas (HERS) apontava, já em 1999, riscos maiores de câncer de mama, derrame, trombose e embolia pulmonar para as usuárias de TRH. Segundo ele, mesmo assim, parte dos profissionais passou a prescrever o tratamento como uma panacéia, sem alertar para os possíveis riscos<sup>11</sup>.

Há vários estudos pós-2002, publicados em revistas científicas acessíveis, cujos achados trazem sérias restrições ao uso da TRH. Um estudo com centenas de milhares de mulheres concluiu que o efeito protetor dos hormônios sintéticos sobre a perda óssea não funciona como prevenção, permanece apenas durante o período de tratamento e cai após cessado o uso<sup>3</sup>. No estudo WHI, as estimativas mostraram que o uso de estrógenos e progestágenos associados dobra o risco de demência, principalmente a Doença de Alzheimer<sup>22</sup>. Quanto à alegada proteção contra o câncer colorretal, a doença, entre as usuárias, é diagnosticada numa etapa mais avançada do que entre as não usuárias<sup>8</sup>.

Mesmo antes de 2002, especialistas de Oxford já haviam analisado quatro ensaios randomizados, com 20.000 mulheres, e concluído que os danos associados ao uso de TRH superavam os benefícios, pois havia um excesso de risco de as usuárias saudáveis apresentarem câncer, derrame e embolia pulmonar<sup>17</sup>.

Finalmente, os resultados de duas meta-análises com ensaios randomizados (sendo uma delas da década de 1990) alertaram para o possível aumento do risco de doenças cardiovasculares<sup>13</sup> e para a ausência de proteção de eventos cardiovasculares<sup>14</sup> com o uso da TRH.

Em eloquente texto sobre a TRH, o médico David Sackett<sup>21</sup> se pergunta quem foram os vilões dessa história, e responde: “Eu culpo diretamente os especialistas médicos que, para auferir lucros privados (provenientes dos seus compromissos com a indústria), para satisfazer uma necessidade narcisista de aclamação ou numa equivocada tentativa de fazer o bem, advogam medidas “preventivas” que nunca foram validadas em ensaios randomizados rigorosos.”

O terceiro e último ator social interessado, e muito, na questão da TRH é a indústria farmacêutica. Sua função explícita é: produzir remédios para curar doenças e diminuir o sofrimento humano, ao passo que sua função implícita, na cadeia econômica, lucrar cada vez mais, pautando-se por códigos de ética inaceitáveis. As duas funções se articulam com o predomínio da econômica e prejuízo da saúde pública. No caso da TRH, transformou-se um produto de uso eventual, temporário, útil para aliviar sintomas intensos, numa etapa da vida, de uma parcela da população feminina, num produto de uso contínuo, na receita para rejuvenescer, na “vacina” que previne doenças cardiovasculares.

Para ilustrar o peso da dimensão econômica, é suficiente citar que, nos EUA, em 2000, a combinação estrógeno mais progestágeno foi a segunda medicação mais receitada; em 2001, a venda de produtos rendeu US\$ 2 bilhões. Mas, após a divulgação da pesquisa WHI, as ações do laboratório Wyeth, fabricante do Premarin e do Prempro, cairiam 19%<sup>19</sup>. Não é por acaso que a Wyeth Ayerst, diante da exigência de realização de ensaios randomizados para testar a alegada proteção cardiovascular, dizia serem eles inviáveis<sup>5</sup>. Não é por acaso que a Wyeth, usando procedimento não usual, comunicou, secretamente, às sociedades médicas, antes da publicação, os resultados do estudo que mostrava que o risco de demência em usuárias de TRH dobrava em cinco anos<sup>18</sup>.

## Perspectivas

O panorama atual das relações entre fabricantes e sociedade parece estar se alterando.

O papel de alguns periódicos científicos frente ao poderio da indústria farmacêutica vem se tornando mais ativo. O *British Medical Journal*<sup>6</sup>, em editorial, denunciou a publicação enviesada, por ser incompleta, dos resultados da pesquisa financiada pela empresa Pharmacia, apontando melhores resultados para o seu produto anti-inflamatório, em relação aos tradicionais. *The Lancet*<sup>10</sup>, em editorial, apresentou uma nota com acusações à segunda maior empresa farmacêutica, Astra Zeneca, de patrocinar e de divulgar uma campanha anti-ética, recomendando o uso do antilipêmico rosuvastatina sem que houvesse dados de eficácia e segurança.

Por outro lado, há o comportamento mais agressivo dos fabricantes. Numa iniciativa inédita, a *Merck, Sharp and Dohme* processou, re-

centemente, um professor de uma universidade espanhola por haver divulgado irregularidades em ensaios clínicos com o antiinflamatório rofecoxib<sup>7</sup>. A empresa foi derrotada judicialmente e cancelou a comercialização do seu produto Vioxx.

Esses fatos devem ser analisados à luz do contexto internacional. Há desregulamentação, há hegemonia da idéia de Estado mínimo predominando concepções e práticas do neoliberalismo nas relações econômicas. Como contrapartida, a sociedade se organiza para substituir o Estado omissor, multiplicando os agentes capazes de vi-

giar e “anunciar” as irregularidades cometidas em nome de interesses econômicos que sobrepujam os de saúde.

Há, inegavelmente, uma luta que se trava toda vez que algum estudo aponta riscos ou ausência de benefícios, relacionados aos medicamentos, com acusações de ideologização do debate. Entretanto, os aspectos mencionados acima transcendem o plano das idéias. Eles estão ancorados em artigos científicos publicados em revistas com credibilidade.

Finalizando, é preciso afirmar, com Batt<sup>5</sup>, “*get drug companies out of medical education*”!

### **Agradecimentos**

A Dora Chor, pela revisão dos originais.

## Referências

1. Anônimo. *British Medical Journal* 2004; 328:540.
2. Barret-Connor E. Postmenopausal estrogen and prevention bias. *Annals of Internal Medicine* 1991;115:455-456.
3. Barret-Connor E, *et al*. Recency and duration of postmenopausal hormone therapy: effects on bone mineral density and fracture risk in the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) study. *Menopause* 2003;10:412-419.
4. Barros JAC. Políticas farmacêuticas: a serviço dos interesses da saúde. Brasília:ANVISA/UNESCO; 2004. p.36-42.
5. Batt S. Prescriptive politics. *Canadian Medical Association Journal* 2003; 168:319-320.
6. Barrett-Connor E, Grady D, Stefanick ML. The rise and fall of menopausal hormone therapy. *Annual Reviews of Public Health* 2005; 26:115-14.
7. Bosch X. Spanish editor sued over rofecoxib allegations. [acessado 2004 Jan 01]. Disponível em: <http://www.thelancet.com/journal/vol363/iss9405/contents>
8. Chlebowski RT, *et al*. *New England Journal of Medicine* 2004; 350:991-1004.
9. Editorial. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ* 2002; 324:1287:1288.
10. Editorial. The statin wars: why AstraZeneca must retreat. *Lancet* 2003; 362:1341.
11. Formenti L. Pesquisa que aponta tendência de câncer divide ainda mais opinião de brasileiros. *Boletim Mulher e Saúde* 2004. [acessado em 2004 Mar 29]. Disponível em: <http://www.that.com.br/sof/abre.htm>
12. Grodstein F. Invited commentary: can selection bias explain the cardiovascular benefits of estrogen replacement therapy? *Am J Epidemiol* 1996; 143:979-982.
13. Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *BMJ* 1997; 315:149-153.
14. Humphrey LL, Chan BKS, Sox HC. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2002; 137:273-284.
15. Instituto de defesa do consumidor/Idec. Menopausa não é doença. *Consumidor S.A* 2003; p. 33.
16. Lile BJ, Mares-Perlman JA, Klein BEK, Klein R, Greger JL. Supplement users differ nonusers in demographic, lifestyle, dietary and health characteristics. *J Nutr* 1998; 128:2355-2362.
17. Mayor S. Review warns that risks of long term HRT outweigh benefits. *BMJ* 2002; 325:673.
18. Moynihan R. Drug company secretly briefed medical societies on HRT. *BMJ* 2003; 326:1161.
19. *O Globo* 2002 Jul 10; p. 34.
20. Petitti DB. Coronary heart disease and estrogen replacement therapy. Can compliance bias explain the results of observational studies? *Ann Epidemiol* 1994; 4:115-118.
21. Sackett DL. The arrogance of preventive medicine. *Can Med Assoc J* 2002; 167:363-364.
22. Shumaker SA, *et al*. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *Journal of American Medical Association* 2003; 289:2651-2662.
23. Stephenson J. FDA orders estrogen safety warnings: agency offers guidance for HRT use. *Journal of American Medical Association* 2003; 289:537-8.
24. United Nations Population Fund. [acessado em 2004 Jun 14]. Disponível em: <http://www.fnuap.org.br>
25. Vestergaard P, *et al*. Effects of 5 years of hormonal replacement therapy on menopausal symptoms and blood pressure - a randomized controlled study. *Maturitas* 2003; 46:123-132 .
26. Women's Health Initiative Study Group. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *Journal of American Medical Association* 2002; 288:321-333.

Artigo apresentado em 18/08/2005

Aprovado em 30/10/2005

Versão final apresentada em 25/01/2006