



Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2024/1

Jaqueline Neves Lubianca
Edison Capp
organizadores

Alunos

Affoue Prisca M. Stanislas Yao
Alexsandro M. da Silva e Silva
Angelo Croda Chies
Arthur Bogorny Fiegenbaum
Artur Fogliato Santana
Bárbara Ribeiro
Bruna de Queiroz Correia
Bruna Mielczarski
Bruna Rambo
Bruno Rabolini
Clara Krummenauer Maraschin
Débora Marques de Araújo
Douglas R. da Rosa Pinheiro
Eduarda Goldani R. Peixoto
Eduardo Artico
Eduardo Castelli Kroth
Eduardo Priesnitz Friedrich
Eric Marques Januário
Gabriel Alves Marconi
Gabriel da Silva
Gabriel Petrolli
Gabriela Figueiredo Güntzel
Gabriela Viana
Giovanna Sandi
Giulia Menegon Moura Loureiro
Graziella Nunes Peixoto
Guilherme Garcia
Guilherme Strieder de Oliveira

Marcelo do Prado Malagutti
Henrique Paz
Igor Luiz dos Santos Kessler
Jerry Eduardo de A. de Bairos
João Pedro Lubianca
Juliana da Silva Uhlmann
Juliane Leticia Miranda Cruz
Kelly Ane Pinto dos Santos
Laura Lacroix
Leonardo da Costa Meireles
Lethicia Campos Ferraro
Maikson Ferreira Mendes
Manoella Borges S. Gonçalves
Manoella Guatimuzim T. da Silva
Marcelo Bender Angst
Maria Elisa Soares Machado
Mariana de Cássia P. Monteiro
Mariana Marchezan Menezes
Marilza Vallejo Belchior
Marina Abs da Cruz Rodrigues
Matheus Tomazzoni
Mauro Henrique Lehugeur Gross
Morgana L. de Souza Carvalho
Yasmine M. Carneiro Monteiro
Natália Mainardi
Nicolas Borba de Lourenço
Paula Machado Aguiar
Pedro Carlos Fritscher Júnior
Roberto Biselo

Rochanne Figini Maciel
Ronaldo Legati Júnior
Sarah Maria dos Santos Ahne
Shanna Luiza de Castro
Sofia Pacheco
Stéfani Küster
Thalia Michele Vier Schmitz
Victoria Etchart dos Santos
Vitória Sonda Gazzi
Yasmim Santana de Almeida
Monitores PPSM 2020/1
Ana Carolina Tenório de Oliveira
Bárbara Luiza Bernardi
Giovanna Sandi Maroso
Laura Motta Belan
Letícia Zanotelli Fernandes
Professores
Adriani Oliveira Galão
Alberto Mantovani Abeche
Daniela Vanessa Vettori
Edimárlei Gonsales Valério
Jaqueline Neves Lubianca
Jorge Villanova Biazús
Márcia Luiza M. Appel Binda
Maria Celeste Osório Wender
Ricardo Francalacci Savaris
Sérgio H. A. Martins Costa
Solange Garcia Accetta
Suzana Arehart Pessini

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2024/1

Porto Alegre 2021
UFRGS

U58p Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia.
Promoção e proteção da saúde da mulher ATM 2024/1 / Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina; organizadores: Jaqueline Neves Lubianca e Edison Capp – Porto Alegre: UFRGS, 2021.

218p.

ISBN: 978-65-00-23400-8

E-Book: 978-65-00-23394-0

1. Saúde da mulher 2. Promoção da saúde 3. Ginecologia 4. Obstetrícia I. Lubianca, Jaqueline Neves, org. II. Capp, Edison, org. III. Título

NLM: WA309

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
(Bibliotecária Shirlei Galarça Salort – CRB10/1929)

Endereço:
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia
FAMED – UFRGS
Rua Ramiro Barcellos, 2400/2º andar
CEP 900035-003 – Porto Alegre – RS
E-mail: dgo@ufrgs.br

Editoração, diagramação e capa: Edison Capp

Apoio: CESGO - Centro de Estudos do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia/HCPA

Imagens da capa: www.pexels.com por Andrea Piacquadio, Ana Schvets, Christina Morillo, Dalila Dalprat, Edu Carvalho, Guilherme Almeida, Jonas Kakaroto, Jopwell, Kelvin Octa, Ketut Subiyanto, Luizmedeirosph, Mentatdgt, Picha Stock, Pixabay, Pragyán Bezbaruah, Radomir Jordanovic.

Avaliação da eficácia da reposição hormonal na prevenção/tratamento da sarcopenia em mulheres no climatério

*Débora Marques de Araújo
Gabriela Figueiredo Güntzel
Marcelo Bender Angst
Mariana de Cássia Pereira Monteiro
Mauro Henrique Lehugeur Gross
Shanna Luiza de Castro
Ana Carolina Tenório de Oliveira
Maria Celeste Osório Wender*

Menopausa e suas consequências

A menopausa é o evento fisiológico que sinaliza o término da função ovariana. Ela é um processo fisiológico decorrente do desgaste folicular que ocorre com o envelhecimento [1]. A menopausa faz parte do climatério, que abrange a transição do período reprodutivo para o não reprodutivo. O climatério é composto das seguintes fases: pré-menopausa, que é caracterizada pelo início das alterações endocrinológicas decorrentes da perda de função ovariana, a perimenopausa, que é a etapa na qual aparecem sintomas decorrentes desse processo, e a pós menopausa, que é a fase que inicia um ano após a menopausa. A menopausa é identificada por um período de 12 meses de amenorreia [2].

Ao longo da vida, a reserva folicular vai se esgotando, o que implica reduções na quantidade e qualidade dos folículos, acarretando menor responsividade às gonadotrofinas. Isso causa ciclos menstruais e ovulações inconstantes que são características do período da transição menopausal. Eventualmente, a reserva folicular será depletada até o ponto em que não haverá capacidade de produzir estradiol suficiente para gerar o pico de hormônio luteinizante (LH) necessário para a ovulação, resultando na menopausa. Isso causa um quadro de hipogonadismo hipergonadotrófico: a progesterona,

devido à ausência de corpos lúteos, não será mais produzida e os níveis de estrogênio estarão muito diminuídos, visto que o ovário produzirá uma quantidade mínima de estradiol devido à carência de uma fonte folicular e, agora, a fonte principal de estrogênios será as estronas geradas por aromatização periférica [1, 2, 3].

As mudanças nos níveis de hormônios sexuais geram uma gama de mudanças e sintomas associados com a menopausa em vários sistemas, uma vez que seus receptores estão presentes em diversos locais do organismo. Sintomas vasomotores, os emblemáticos "fogachos", ocorrem em até 80% das mulheres. Não se entende completamente ainda seus mecanismos, mas se acredita que são frutos de instabilidade do centro termorregulador hipotalâmico em função da queda dos níveis de estrogênio. A sensação de calor resulta de vasodilatação periférica inapropriada e aumento de fluxo sanguíneo cutâneo. Os fogachos também podem afetar a qualidade do sono visto que acontecem mais à noite, causando despertares noturnos, porém, dificuldade para dormir pode afetar também mulheres sem sintomas vasomotores [1, 2, 4]. Também há um maior risco de desenvolvimento de depressão durante o climatério [1, 2, 3].

A falta de estrogênio também acarreta a síndrome genitourinária da menopausa, que corresponde a uma constelação de sintomas envolvendo vagina, vulva e trato urinário baixo. Esses locais são ricos em receptores para estrogênio, cuja estimulação preserva o colágeno do epitélio, afetando elasticidade e espessura; promove secreção de ácido hialurônico e mucopolissacarídeos, que lubrificam a superfície; e mantém fluxo sanguíneo adequado para a área. Sem o estímulo dos hormônios ocorre atrofia vaginal e menor lubrificação em função da diminuição de secreção glandular, o que pode gerar ardência e dificuldade nas relações sexuais. O pH vaginal também fica mais alcalino e a redução de espessura do epitélio torna o local suscetível a infecções. O trato genitourinário também sofre atrofia, o que pode acarretar urgência urinária, disúria, propensão a infecções, perda de força de musculatura pélvica e suscetibilidade a prolapso [1, 2, 5].

A menopausa também determina maior risco cardiovascular, visto que o estrogênio tem efeitos protetivos sobre esse sistema. Existem receptores para estradiol no endotélio que promovem produção de óxido nítrico e prostaglandinas, assim gerando

vasodilatação e um perfil endotelial antitrombótico e anti-inflamatório, bem como os hormônios femininos inibem a oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) [1, 2, 3, 6]. Após a menopausa, os riscos de doença isquêmica e perfil lipídico se tornam iguais ao do sexo masculino.

O metabolismo ósseo também é afetado: os estrogênios antagonizam o paratormônio (PTH), inibem a síntese de interleucinas que promovem a reabsorção óssea e a produção de RANKL (que aumenta a atividade osteoclástica), promovem atividade osteoblástica por meio da síntese de fatores de crescimento, estimulam a produção de osteoprotegerina, promovem a sobrevivência de osteócitos e a apoptose de osteoclastos, bem como suprimem sua diferenciação [6, 7]. Portanto, se conclui que, com a menopausa, há um desbalanço no processo de remodelamento ósseo que favorece sua absorção. Além disso, acredita-se existir uma associação entre menopausa e sarcopenia [8].

Sarcopenia

A primeira contribuição ao termo sarcopenia surgiu em 1988, através do trabalho de Irwin Rosenberg, que associou o aumento da idade com o declínio da massa corporal magra. O autor também notou que o declínio da massa muscular era menor em homens quando comparados às mulheres, as quais demonstram um declínio acentuado quando atingem a menopausa [8, 9].

Atualmente, a sarcopenia é definida como um distúrbio muscular esquelético progressivo e generalizado que envolve não só a perda acelerada de massa muscular, mas também o declínio de sua função. Tal definição foi proposta pelo European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP), apoiado pelo Asian Working Group on Sarcopenia, e atualizado como EWGSOP2, em janeiro de 2019. Assim, na prática clínica, o EWGSOP2 sugere o diagnóstico de sarcopenia em casos de baixa massa muscular e baixa força e/ou baixa performance física [10].

O paciente sarcopênico pode ter uma apresentação clínica aguda (desenvolvida quando há uma doença aguda de base ou um cenário de imobilidade prolongada, como durante a internação hospitalar) ou crônica. Entre as comorbidades associadas à progressão da sarcopenia estão: fragilidade, declínio funcional, quedas, baixa qualidade de vida e mortalidade [10].

Em 2019, o EWGSOP2 atualizou seu algoritmo para detecção de casos, diagnóstico e determinação da gravidade da sarcopenia. As etapas desse algoritmo são representadas pelo acrônimo F-A-C-S, ou em inglês, *Find-Assess-Confirm-Severity* [11].

A letra “F” representa *find cases* (encontrando casos). O rastreio de pacientes com risco de sarcopenia envolve a suspeita clínica e a utilização do questionário SARC-F, demonstrado no Quadro 1 [11].

Quadro 1. Questionário SARC-F.

Componentes	Perguntas	Pontuação
S (Strength): Força	O quanto de dificuldade você tem para levantar e carregar 5kg?	Nenhuma: 0 Alguma: 1 Muita ou não consegue: 2
A (Assistance in walking): Ajuda para caminhar	O quanto de dificuldade você tem para atravessar um cômodo?	Nenhuma: 0 Alguma: 1 Muita, usa apoios ou é incapaz: 2
R (Rise from a chair): Levantar da cama/cadeira	O quanto de dificuldade você tem para se levantar de uma cama ou cadeira?	Nenhuma: 0 Alguma: 1 Muita ou não consegue sem ajuda: 2
C (Climb stairs): Subir escadas	O quanto de dificuldade você tem para subir um lance de escadas (10 degraus)?	Nenhuma: 0 Alguma: 1 Muita ou não consegue: 2
F (Falls): Quedas	Quantas vezes você caiu no último ano?	Nenhuma: 0 1 a 3 quedas: 1 4 ou mais quedas: 2
A pontuação dada a cada item é de 0 a 2 pontos, podendo chegar à soma de 0 a 10 pontos. Pacientes com um resultado maior ou igual a 4 são classificados como de risco para desenvolver sarcopenia. ^[12]		

A letra “A” representa *assess* (avaliar). Para buscar a presença de sarcopenia, recomenda-se o uso dos testes da força de preensão manual (grip strength) ou de levantar da cadeira (chair stand), cada um com seu respectivo ponto de corte. Em ensaios clínicos e em cenários específicos, pode-se fazer uso de outros métodos para mensuração da força muscular, por exemplo, por meio de testes de flexão ou extensão do joelho [11].

A letra “C” representa *confirm* (confirmar). Testes confirmatórios de sarcopenia envolvem exames de imagem que detectam baixa quantidade e qualidade muscular. No contexto clínico, pode-se utilizar a densitometria óssea (DEXA) e a

bioimpedância elétrica (BIA). Já em ensaios clínicos, a tomografia computadorizada (TC) ou a ressonância magnética (RM) também podem ser incluídas no diagnóstico [11]. Tanto a TC quanto a RM conseguem distinguir os diferentes tipos de gordura, por exemplo, a visceral da subcutânea. Contudo, um benefício da RM é o não uso de radiação ionizante, sendo, portanto, mais segura [13].

A letra "S" representa *severity* (determinar a gravidade). Essa última etapa visa aferir a gravidade da sarcopenia através de testes de desempenho que envolvam velocidade de marcha (*gait speed* - a sarcopenia grave é identificada por uma velocidade de corte menor ou igual a 0,8 m/s), bateria curta de performance física (*short physical performance battery*: SPPB - uma pontuação igual ou abaixo de 8 indica baixo desempenho físico), teste cronometrado de levantar e ir (*timed-up-and-go*: TUG - um tempo total acima de 20 segundos é sugestivo de sarcopenia) e teste de caminhada de 400 m (se a pessoa não completar o teste ou demorar 6 ou mais minutos para fazê-lo, há evidências de fraqueza muscular) [11].

O tratamento para sarcopenia envolve tanto medidas não-medicamentosas quanto farmacológicas. De acordo com diretrizes de prática clínica, a terapia de primeira linha consiste na realização de atividades físicas, especialmente exercícios de resistência, que vêm evidenciando benefícios quanto ao aumento da força e da massa muscular esquelética [9].

Quando comparadas às atividades físicas, as evidências relacionadas às intervenções nutricionais em pacientes com sarcopenia em geral demonstraram-se menos consistentes. Contudo, a suplementação nutricional de alta proteína pode beneficiar pacientes com sarcopenia e desnutrição [9].

No que tange às intervenções farmacológicas, atualmente não existe nenhum medicamento aprovado para o tratamento da sarcopenia. Todavia, há diversos fármacos sendo estudados, como vitamina D, combinação de estrogênio-progesterona (isto é, terapia de reposição hormonal [TH] pós-menopausa), fator de crescimento semelhante à insulina-1, hormônio do crescimento, testosterona, hormônio liberador do hormônio do crescimento, combinação de testosterona-hormônio do crescimento, deidroepiandrosterona, pioglitazona e inibidores da enzima conversora de angiotensina [9].

Relação entre tecido ósseo e muscular

Frequentemente, sarcopenia e osteoporose coexistem, originando o termo osteossarcopenia. Um ensaio clínico realizado no Reino Unido constatou que a prevalência de sarcopenia foi de 50% em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose [14]. Ademais, corroborando tal achado, um estudo conduzido na Itália observou que mulheres sarcopênicas com fratura de quadril tinham 80% de chance de possuir osteoporose de acordo com o T-score medido pela DEXA (IC de 95% para odds ratio entre 1,07 e 3,02) [14].

Desse modo, alguns fatores de risco são comuns para essas duas disfunções - como idade avançada, sedentarismo e queda dos níveis de estrogênio. A diminuição dos níveis deste hormônio, característica da menopausa, foi associada à acelerada perda muscular, existindo maior risco de desenvolvimento ou piora da sarcopenia, e à osteoporose nessa etapa da vida [15].

No entanto, apesar da relação dos níveis séricos de estrogênio com osteoporose ser bem reportada na literatura, o mesmo não ocorre com a sarcopenia, apesar de os músculos esqueléticos apresentarem receptores para o estrogênio [16]. De acordo com o Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa, a eficácia da TH em reduzir o número de fraturas e prevenir a perda óssea associada à osteoporose foi confirmada [17]. Portanto, a fisiopatologia em comum entre essas duas condições respalda a TH como um possível tratamento para sarcopenia na pós-menopausa [18].

Dessa forma, esta monografia é destinada à revisão da literatura para avaliar a eficácia da TH na prevenção e no tratamento da sarcopenia em mulheres no climatério.

Revisão da literatura

Esta revisão da literatura foi realizada a partir de ensaios clínicos randomizados encontrados no Pubmed por meio dos seguintes descritores: terapia de reposição de estrogênio E climatério E sarcopenia ou terapia de reposição de estrogênio E climatério E músculo.

Effects of hormone replacement therapy on muscle performance and balance in post-menopausal women [19]

Trata-se de um ensaio clínico randomizado duplo-cego realizado no Reino Unido e publicado na revista "Clinical Science" em 1996. As participantes foram 116 mulheres caucasianas na faixa etária de 45 a 70 anos. Um importante critério de inclusão foi a presença de fratura prévia na porção distal do rádio ocorrida em algum momento das sete semanas anteriores ao início do estudo. As mulheres recrutadas eram pacientes das clínicas de fraturas do Hospital Universitário de Nottingham, no Reino Unido.

A intervenção foi feita com Prempak C® (composto por estrogênios naturais conjugados) nas participantes histerectomizadas ou Premarin® (constituído de estrogênios conjugados de equinos e medroxiprogesterona) nas pacientes não histerectomizadas. Esses fármacos foram administrados diariamente na dose de 0,625 mg. Além da reposição hormonal, as mulheres alocadas para o grupo intervenção (57 no total) receberam 1g de cálcio diário. Já o grupo controle (composto por 59 participantes) recebeu apenas 1g de cálcio por dia.

O estudo teve duração de um ano e seu desfecho primário foi: efeito da TH sobre o equilíbrio, a performance muscular e as quedas em mulheres na pós-menopausa. Esse desfecho foi avaliado por meio de cinco fatores: potência máxima de extensão da perna, equilíbrio, velocidade de caminhada, força de preensão manual e quedas.

Nos resultados, não foram encontradas diferenças significativas nas variações dos parâmetros neuromusculares entre o grupo intervenção e o grupo controle. A exceção foi em relação à força extensora da perna: houve aumento significativo na força das pernas nas participantes do grupo controle de 4,2% (intervalo de confiança de 95% 0,7-7,6%) em comparação ao grupo que recebeu TH, no qual a força das pernas permaneceu inalterada.

Com base nos resultados, os autores concluíram que a reposição de estrogênio ou estrogênio + medroxiprogesterona não foi uma medida eficaz para manter ou aumentar a força muscular de mulheres no climatério.

HRT and exercise: effects on bone density, muscle strength and lipid metabolism. A placebo controlled 2-year prospective trial on two estrogen-progestin regimens in healthy postmenopausal women [20]

Trata-se de um ensaio clínico randomizado duplo-cego realizado na Finlândia e publicado na revista "Maturitas" em 1997. As participantes foram 78 mulheres na pós-menopausa na faixa etária de 49 a 55 anos; com 76 integrantes compondo a análise de eficácia. Os critérios de inclusão eram ser saudável, estar de 6 meses a 3 anos na pós-menopausa (confirmada pelos níveis de hormônio folículo estimulante [FSH]) e não ter feito tratamento prévio com TH, mas sem ter contraindicações para esta terapia.

As participantes foram randomizadas em três grupos: o grupo de tratamento I recebeu comprimidos de 2 mg de valerato de estradiol (E2V) por 11 dias, seguidos de 2 mg de E2V + 10 mg de medroxiprogesterona (MPA) por 10 dias e placebo por mais 7 dias; o grupo de tratamento II, 2 mg de E2V por 70 dias, 2 mg de E2V + 20 mg de MPA por 14 dias e placebo por 7 dias; e o grupo controle, placebo continuamente. Além disso, cada grupo foi subdividido para realizar ou não atividades físicas. A duração do estudo foi de 2 anos.

Através deste regime, os autores buscaram avaliar o efeito de combinações sequenciais de 1 ou 3 meses de E2V e nos sintomas do climatério, na densidade óssea, na força muscular e no metabolismo lipídico em mulheres na pós-menopausa.

Para avaliar a força muscular, foram realizados testes de limiar anaeróbico (através de prova de bicicleta ergométrica, na qual a carga era aumentada e os níveis de lactato sanguíneo aferidos) e medidas de força isométrica máxima para os músculos extensores e flexores das costas (avaliadas através do Aparelho Muskeli®), no início e aos 12 e 24 meses de estudo.

No que diz respeito aos resultados do estudo, observou-se que em ambos os grupos de intervenção houve aumento da contração isométrica em relação ao grupo controle. No grupo de tratamento II, as mulheres inicialmente possuíam menor força isométrica extensora e flexora em relação ao grupo I. Porém, ao término do seguimento, foi constatado maior aumento da força muscular no grupo II em relação ao grupo I. Dessa forma, quanto menor a contração isométrica no início do estudo, maior foi o

seu aumento ao final. É interessante perceber que a resposta principal ocorreu durante o primeiro ano. Quanto ao limiar anaeróbico, houve redução significativa ao longo dos 2 anos de acompanhamento, não sendo possível provar nenhum efeito da TH ou do exercício para este parâmetro.

Em síntese, os autores relataram um efeito benéfico da TH sobre a musculatura esquelética. Contudo, vale ressaltar que, apesar do aumento da contração isométrica das costas, houve redução do limiar anaeróbico. Além disso, a amostra participante do estudo era pequena e foram feitas múltiplas análises, o que pode comprometer a leitura dos resultados.

Obesity and sarcopenia after menopause are reversed by sex hormone replacement therapy [21]

Os autores do estudo publicado na revista "Obesity Research" em 2001 avaliaram, a partir de um ensaio clínico randomizado duplo-cego, o efeito da TH combinada na pós-menopausa sobre a distribuição total e regional da massa magra e gordura corporal. Para tanto, foram estudadas 16 mulheres (média de idade: $55 \pm 2,6$ anos) cuja menopausa ocorrera há pelo menos 12 meses antes da inclusão no estudo, excluindo mulheres que tivessem história de doença debilitante, se houvesse contraindicação ao uso de estrogênios, ou se houvessem sido prescritos hormônios sexuais 3 meses antes da inclusão.

As participantes foram randomizadas em dois grupos definidos de acordo com a ordem do tratamento. Cada grupo recebeu três ciclos de TH, compostos por 17-beta estradiol (4 mg por 22 dias e 1 mg por 6 dias) e por acetato de noretisterona cíclico (1 mg por 10 dias de cada ciclo de 28 dias), durante um período de 12 semanas de tratamento, recebendo placebo em outro período de 12 semanas, sendo a diferença entre os dois grupos referente à ordem desses períodos, os quais foram intercalados por um período de 3 meses de "lavagem". Composição corporal (total e regional) foi medida por DEXA antes do início de tratamento (na linha de base e depois do período de "lavagem") e na 10ª semana antes do início da terapia combinada nos dois períodos de tratamento.

As alterações estatisticamente significantes foram a elevação da concentração de estradiol durante a TH em relação

ao placebo; redução da massa corporal magra durante o uso de placebo e elevação durante TH (-1,00 kg vs. + 0,35 kg, $p < 0,01$); e elevação da massa de gordura abdominal no grupo placebo e redução no grupo TH (+0,25 kg vs. -0,19 kg, $p < 0,04$), do mesmo modo como se identificou na porcentagem de gordura (+1,24% vs. -0,50%, $p < 0,01$); não sendo significantes diferenças concernentes ao peso corporal. Os autores, desse modo, concluíram que a TH se associou à reversão da obesidade e da perda de massa magra associadas à menopausa, sem, entretanto, alterar o peso corporal.

Effects of hormone replacement therapy and high-impact physical exercise on skeletal muscle in post- menopausal women: a randomized placebo-controlled study [22]

Esse ensaio clínico randomizado duplo-cego, realizado na Finlândia em 2001, buscou avaliar os efeitos da TH e dos exercícios de alto impacto na performance, composição e área de secção transversal muscular (ASM). Os participantes consistiram em mulheres de 50 a 55 anos que deveriam ter tido sua última menstruação há no mínimo 6 meses e no máximo 5 anos, FSH sérico superior a 30 UI l-1, sem contraindicação para exercício ou TH, sem doenças prévias importantes e que não tivessem tomado medicações que incluíssem estrogênio, calcitonina, bifosfonatos, esteroides e fluoreto. Tais mulheres foram recrutadas por meio de questionários enviados por correio e por meio de anúncio procurando voluntários no jornal local, o que culminou em 80 participantes que chegaram a ser randomizados. Não houve cálculo de tamanho de amostra necessária para conseguir poder estatístico.

A intervenção consistiu em 4 grupos: um controle, um que faria somente exercício, um que receberia somente TH e um que combinaria TH com exercício. Os participantes foram distribuídos igualmente entre os grupos. A TH consistiu em estradiol (2mg) + acetato de noretisterona (1mg) uma vez ao dia, durante um ano. Houve controle com placebo. O exercício consistiu em um programa de treinamento supervisionado duas vezes por semana e treino em casa 4 vezes por semana. Em relação aos desfechos, realizaram antropometria, que avaliou porcentagem de massa magra e composição corporal. Além

disso, a performance muscular foi mensurada por meio da variação do centro de gravidade em pulos verticais, para avaliar força explosiva, e também por meio do torque obtido através da força máxima de extensão do joelho em uma cadeira extensora equipada com um dinamômetro. Também foi avaliada a ASM por meio de TC da coxa, bem como proporção de gordura no quadríceps femoral e músculos inferiores da perna. Foram feitas medições iniciais e depois 6 e 12 meses após início do estudo.

No grupo controle, exercício, TH e TH + exercício, respectivamente, 15, 12, 15 e 10 participantes completaram o estudo. Os autores destacaram os seguintes resultados: houve aumento de massa magra em todos os grupos quando comparados com controle, do torque de extensão do joelho no grupo de intervenção mista em relação ao controle e da altura do pulo no grupo TH e de intervenção mista em relação ao controle. Houve incremento da ASM do quadríceps no grupo da intervenção mista em relação ao controle e, também, em relação ao grupo do exercício isolado. Dessa forma, os autores concluíram que tanto a TH quanto o exercício foram capazes de aumentar a ASM, força muscular e performance muscular explosiva e que tais incrementos foram maximizados combinando as intervenções.

Six months of hormone replacement therapy does not influence muscle strength in postmenopausal women [23]

Trata-se de um ensaio clínico randomizado duplo-cego realizado na Suécia e publicado na revista "Maturitas" em 2002. As participantes foram 40 mulheres na pós-menopausa na faixa etária de 60 a 78 anos; com 34 delas completando o estudo. Os critérios de inclusão eram ter 60 anos ou mais, não possuir doenças que pudessem alterar os resultados do estudo e não ter realizado TH nos últimos 6 meses.

As participantes foram randomizadas em dois grupos: o grupo intervenção recebeu Menorest® 50 µg (estradiol 4,3 mg) e Gestapuran® 2,5 mg (medroxiprogesterona) diariamente, enquanto o grupo controle, placebo. A duração do estudo foi de 6 meses.

Os fatores - avaliados na análise por protocolo - foram: força de preensão manual (por meio de um dinamômetro

manual hidráulico JAMAR), contração isocinética dos músculos isquiotibiais e quadríceps (utilizando um dinamômetro Cybex II com braço de alavanca modificado) e grau de atividade física (avaliada através de um questionário autorreferido).

Os resultados demonstraram aumento significativo da força de preensão manual da mão direita em ambos os grupos (TH $P < 0,001$ e placebo $P < 0,01$) e da mão esquerda apenas no grupo intervenção (TH $P < 0,01$).

No entanto, não houve diferença significativa quanto à força muscular entre os dois grupos em nenhum dos casos. Em relação à força dos músculos isquiotibiais e quadríceps, nenhuma mudança significativa foi observada em nenhum dos grupos após 6 meses de estudo. Houve monitoramento da atividade física para controle de fatores confundidores. Dessa forma, como não houve alteração na rotina de exercícios das mulheres, esse fator não interferiu nos resultados.

Considerando-se os resultados desse estudo, os autores chegaram à conclusão de que a TH por 6 meses não exerceu efeito significativo quanto à força muscular em comparação com o placebo. Limitações deste artigo incluem a idade avançada das participantes, o que se reflete em um período prolongado de baixos níveis de estrogênio, e o tempo reduzido de intervenção. Além destas questões, vale a pena ressaltar o reduzido tamanho de amostra, o que pode ter contribuído para a ausência de efeitos significativos entre os dois grupos.

The effect of hormone replacement therapy and/or exercise on skeletal muscle attenuation in postmenopausal women: a yearlong intervention [24]

Trata-se de um ensaio clínico randomizado duplo-cego realizado na Finlândia e publicado na revista "Clinical Physiology and Functional Imaging" em 2005. A hipótese conceitual baseava-se na teoria de que a TH poderia ter uma ação anabólica indireta sobre o músculo ao estimular a lipólise através do aumento do hormônio de crescimento. Outro mecanismo envolveria a estimulação da oxidação lipídica por poupar glicogênio muscular, uma vez que o estrogênio influencia o metabolismo. Dessa forma,

com a TH poderia haver um aumento da atenuação do músculo esquelético, devido a redução da quantidade de lipídios dentro dos compartimentos musculares, resultando na preservação ou aumento do desempenho muscular em mulheres na pós-menopausa.

As participantes foram 80 mulheres na pós-menopausa na faixa etária de 50 a 57 anos; com 51 delas completando o estudo. Os critérios de inclusão eram: não possuir doenças cardiovasculares ou locomotoras sérias, não fazer uso por mais de 6 meses de medicamentos como estrogênio, flúor, calcitonina, bisfosfonatos ou esteroides ou ter cessado o uso destes pelo menos 2 anos antes do estudo, ter apresentado a última menstruação há mais de 6 meses, mas há menos de 5 anos, ter um índice de massa corporal (IMC) menor do que 33 kg/m², não ter contraindicações para atividades físicas e possuir um nível de FSH maior que 30 UI l-1.

As participantes foram randomizadas em quatro grupos: um grupo recebeu estradiol 2 mg e acetato de noretisterona 1 mg diariamente (grupo TH); outro, além da TH, também praticou exercícios físicos (grupo ExTH); um terceiro grupo apenas realizou exercícios físicos (grupo Ex); e o último grupo, o controle, recebeu placebo (grupo Co). A duração do estudo foi de 1 ano.

Os autores avaliaram vários parâmetros, que incluíam massa corporal magra, percentual de gordura corporal (ambos medidos por BIA), ASM dos quadríceps e músculos posteriores (analisada através da TC), atenuação do músculo esquelético em unidades Hounsfield (HU) (afetada por TC) e desempenho muscular (avaliado através de testes como força extensora do joelho, altura do salto vertical e velocidade de corrida por 20 m).

Quanto aos resultados encontrados no estudo, observou-se aumento significativo da massa corporal magra nos três grupos de intervenção quando comparados ao grupo Co; no entanto, não houve efeito sobre o percentual de gordura corporal em nenhum dos grupos. Em relação à ASM do quadríceps, houve aumento nos grupos TH e ExTH em comparação aos grupos Ex e Co. Já a ASM dos músculos posteriores apresentou aumento nos grupos TH e ExTH em relação aos grupos Co e Ex, respectivamente.

No que tange à atenuação muscular, ocorreu aumento significativo do HU para os compartimentos do quadríceps e os músculos quadríceps nos grupos intervenção quando comparados

ao Co. Já para o compartimento posterior notou-se aumento do HU para os grupos TH e ExTH em relação com o grupo Co; ao passo que, para os músculos posteriores, o HU do grupo ExTH foi significativamente maior do que para o grupo Co.

No que concerne ao desempenho muscular, não houve efeito significativo para força extensora do joelho. Porém, observou-se aumento da altura do salto vertical e da velocidade de corrida por 20m nos grupos TH e ExTH em comparação com o grupo Co. Cabe salientar que o único parâmetro que foi correlacionado com a atenuação muscular foi a velocidade de corrida de 20m para o compartimento posterior.

Os autores chegaram à conclusão de que um ano de TH, com ou sem prática de atividades físicas, em mulheres na pós-menopausa, resulta em um aumento significativo, mas modesto, da atenuação do músculo esquelético em comparação aos grupos que não receberam os hormônios.

Uma vez que a atenuação está correlacionada ao conteúdo lipídico das fibras musculares, a menor atenuação dos músculos posteriores indica um maior conteúdo de lipídios intramuscular. Assim, foi possível observar o HU maior para o quadríceps e músculos posteriores do que para os respectivos compartimentos.

Outro quesito a ser considerado é o HU mais alto nos músculos do quadríceps, o que pode ser explicado por uma demanda funcional maior exercida nos extensores do joelho nas atividades diárias.

Apoiando a hipótese conceitual, constatou-se que houve diminuição de 1 a 2% da atenuação para quadríceps e músculos posteriores e seus respectivos compartimentos nas mulheres do grupo controle ao final do estudo. Em contrapartida, a atenuação aumentou ou foi preservada especialmente no compartimento do quadríceps e tecido muscular nos grupos de intervenção.

Algumas limitações desse estudo são: pequeno tamanho de amostra, o que refletiu em uma população pouco heterogênea; estreita faixa etária das participantes, não sendo possível avaliar a eficácia da TH numa população pós-menopáusicas mais velha; e a incapacidade de determinar se o agente ativo era o estrogênio ou o progestagênio ou se resultados semelhantes seriam observados apenas com o uso de estrogênio.

Effects of ultra-low-dose estrogen therapy on muscle and physical function in older women [25]

O artigo publicado em 2005 é um ensaio clínico randomizado duplo-cego que investiga os efeitos da TH de dose ultrabaixa na massa muscular esquelética e desempenho físico em mulheres idosas na pós-menopausa. As participantes (critérios de inclusão e exclusão foram definidos em estudos prévios) foram aleatoriamente designadas para receber tratamento com 0,25mg de 17-beta estradiol, compondo o grupo intervenção (83 participantes), ou placebo (84 participantes), por 36 meses, sendo associada progesterona micronizada (100 mg/d por 2 semanas a cada 6 meses) a ambos os grupos.

Os fatores analisados por intenção de tratar incluíram massa muscular esquelética apendicular, massa corporal magra e porcentagem de gordura corporal, cujas medições foram realizadas por meio de DEXA. A sarcopenia, cuja prevalência no estudo foi de 13%, foi definida como massa muscular esquelética (massa muscular esquelética apendicular/altura²) igual a pelo menos 2 desvios-padrão menor do que a média da população de referência jovem e saudável. A atividade física foi definida a partir da “Escala de Atividade Física em Idosos” (PASE), sendo o desempenho físico e a função dos membros inferiores avaliados com a SPPB e o tempo de apoio unipodal.

Não houve mudanças estatisticamente significantes em massa muscular esquelética apendicular, massa corporal magra, porcentagem de gordura corporal ou desempenho físico após 3 anos de terapia com estrogênio em comparação ao grupo que recebeu placebo. Dessa forma, os autores do estudo concluíram que a TH em dose ultrabaixa não melhorou nem prejudicou a massa muscular esquelética apendicular, indicando a segurança de doses mais baixas de estrogênio em mulheres mais idosas na pós-menopausa, em contraposição à possibilidade aventada pelos autores de que a dose usual de estrogênio poderia acelerar a perda muscular, possivelmente pela diminuição dos níveis de testosterona.

Conclusão

A revisão dos sete ensaios clínicos randomizados selecionados leva à conclusão de que há heterogeneidade na literatura em relação

à eficácia da TH na prevenção/tratamento da sarcopenia em mulheres no climatério. Entre os artigos revisados, quatro (Heikkinen et. al, Sørensen et. al, Sipilä et. al e Taaffe et. al) encontraram benefício da TH sobre a manutenção da força e função muscular. Por outro lado, três estudos (Armstrong et al, Kenny et al e Ribom et al.) concluíram que a TH não impede a redução da massa, força e performance muscular e, portanto, não previne a sarcopenia. Destaca-se ainda que a maioria dos ensaios clínicos incluiu mulheres saudáveis, à exceção de Armstrong et. al, que selecionou participantes com fratura prévia de rádio distal e, por conseguinte, mais vulneráveis a quedas e fraturas. Por fim, o tempo de seguimento foi relativamente pequeno em todos os sete estudos - a maioria teve um ano de duração.

No que concerne aos resultados dos ensaios clínicos, alguns fatores podem explicar o porquê eles foram heterogêneos. Um deles é a faixa etária das participantes. Os três estudos que não verificaram benefício da TH na prevenção da sarcopenia incluíram mulheres no período pós-menopausa tardio - envolvendo participantes com mais de 60 anos. Em contrapartida, os ensaios clínicos cuja conclusão foi benefício da TH sobre a musculatura incluíram mulheres em período pós-menopausa inicial.

Além da diferença nas faixas etárias, o número de participantes também variou entre os estudos. Os dois ensaios clínicos com maior quantidade de participantes foram Kenny et al. (dados de 136 mulheres foram analisados) e Armstrong et al. (116 participantes); ambos não encontraram benefício da TH. Entre os que verificaram eficácia da TH, os de maior número de participantes foram Sipilä et al. e Taaffe et al. (ambos com 80 mulheres). Já Sørensen et al., no qual também encontraram benefício, foi o com menor quantidade de participantes (16 mulheres).

Ademais, a maneira como os desfechos foram medidos e os grupos musculares avaliados diferiram entre os ensaios clínicos. Armstrong et al. e Ribom et al. incluíram a medida da força de preensão manual e da potência máxima de extensão da perna (no caso de Armstrong et al.) e da força de extensão e de flexão dos joelhos (em Ribom et al.). Já Kenny et al. e Sørensen et al. avaliaram a composição corporal por meio de DEXA e a variação gerada pela TH no valor da massa muscular esquelética. Heikkinen et al. avaliaram mudança na força muscular de músculos da região dorsal. Finalmente,

Sipilä *et al.* e Taaffe *et al.* usaram como medida a atenuação muscular no quadríceps e em músculos da região posterior da perna.

A terapia utilizada é outro fator que variou entre os estudos. É interessante detalhar dois dos sete ensaios clínicos: Kenny *et al.* e Sørensen *et al.* O primeiro deles, Kenny *et al.*, teve como intervenção dose ultra-baixa de 17-beta-estradiol associado a progesterona micronizada. Já no ensaio clínico de Sørensen *et al.*, as participantes também receberam 17-beta-estradiol, mas combinado a acetato de noretisterona. Esses dois estudos, embora tenham usado o mesmo tipo de terapia estrogênica (17-beta-estradiol), alcançaram resultados diferentes: Kenny *et al.* não encontraram benefício da TH na prevenção da sarcopenia e Sørensen *et al.* concluiu que a TH aumenta massa muscular. Nesse sentido, diferenças na dose, no tempo de seguimento (três anos no Kenny *et al.* e um ano no Sørensen *et al.*), na faixa etária das participantes (pós-menopausa tardia em Kenny *et al.* e pós-menopausa inicial em Sørensen *et al.*), além da quantidade de participantes incluídas (167 em Kenny *et al.* e 16 Sørensen *et al.*) são características que podem auxiliar a explicar os resultados diversos.

Os ensaios clínicos que avaliaram atividade física (Sipilä *et al.* e Taaffe *et al.*) concluíram que a combinação de exercício com TH potencializa a prevenção da sarcopenia. Acerca da massa e da DMO - que foram incluídas na medida de desfecho de três estudos (Armstrong *et al.*, Heikkinen *et al.* e Sørensen *et al.*) - observou-se que a TH aumentou a DMO (em Armstrong *et al.* e Sørensen *et al.*) e que ela preveniu perda de massa óssea (em Heikkinen *et al.*). Em um desses estudos (Armstrong *et al.*) a TH aumentou a DMO, porém não beneficiou a massa muscular. Os outros dois verificaram que a TH beneficiou tanto a massa óssea quanto a massa muscular.

Somado à heterogeneidade dos ensaios clínicos revisados, nota-se que os estudos selecionados para esta revisão são relativamente antigos (com datas de publicação variando entre 1996 e 2005). Nesse sentido, encontramos duas revisões sistemáticas com metanálise[18][26] cujos resultados vêm ao encontro da nossa constatação de que provavelmente poucos ensaios clínicos acerca do tema abordado foram publicados recentemente. A primeira delas - cuja publicação ocorreu em 2019 no "The Journal of the American Medical Association" (JAMA) - incluiu doze ensaios

clínicos randomizados. Entre eles, os publicados mais recentemente tiveram os anos de 2007 (Thornycroft *et al.*) e 2011 (Bea *et al.*) como momento de publicação. A metanálise desses estudos concluiu que a TH não gera benefício nem prejuízo significativos em mulheres na pós-menopausa. Já a segunda revisão - publicada no "The Journal of The North American Menopause Society" em 2020 - incluiu nove ensaios clínicos randomizados e concluiu que a reposição hormonal não está associada à melhoria da massa muscular em mulheres no climatério. Dos estudos incluídos nessa metanálise, os mais recentemente publicados têm como ano de publicação 2010, 2011 e 2012. Dois desses três estudos - diferentemente dos ensaios clínicos mais antigos - não consideraram como intervenção TH com estrogênio isolado ou associado a progestagênios. Um deles (Ribom *et al*, 2011) utilizou Tibolona como intervenção e o outro (Jacobsen *et al*, 2012), Tibolona e Raloxifeno.

Conclusão

Portanto, a revisão dos sete ensaios clínicos selecionados - uma vez que revelou resultados diversos entre os estudos - indica a manutenção de incertezas a respeito da associação entre TH e força muscular. Embora a presente revisão deixe dúvidas em relação à possibilidade de a TH prevenir a sarcopenia, duas recentes revisões sistemáticas com metanálise concluíram que a TH em mulheres no climatério não melhora a força e a função muscular. Por conseguinte, esses resultados - ainda que desanimadores no atual contexto de envelhecimento populacional - indicam que, além da TH, outras terapias necessitam ser pesquisadas para a prevenção da sarcopenia em mulheres no climatério.

Referências

1. Coney, P. Menopause. Medscape. Acessado em 23 de fevereiro de 2021. <https://emedicine.medscape.com/article/264088-overview>.
2. Wender MCO, Freita F, Castro JAS, Agno MLD, Zandoná J. Capítulo 29: Climatério. In Passos EP, Ramos JGL, Martins-Costa SH, Magalhães JA, Menke CH, Freitas F. Rotinas em ginecologia. 7ed. Porto Alegre: Artmed; 2017.

3. Casper, RF. Clinical manifestations and diagnosis of menopause. Uptodate. Atualizado em 20 de março de 2020. Acesso em 23 de fevereiro de 2021. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-menopause>.
4. Santen, RJ, Loprinzi, CL, Casper, RF. Menopausal hot flashes. Atualizado em 27 de abril de 2020. Acesso em 23 de fevereiro de 2021. https://www.uptodate.com/contents/menopausal-hot-flashes?search=menopause&topicRef=7395&source=see_link.
5. Bachmann, G, Santen, RJ. Genitourinary Syndrome of menopause (vulvovaginal atrophy): Clinical manifestations and diagnosis. Atualizado em 30 de novembro de 2020. Acesso em 23 de fevereiro de 2021. https://www.uptodate.com/contents/genitourinary-syndrome-of-menopause-vulvovaginal-atrophy-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=genitourinary%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=de_fault&display_rank=2#H2.
6. Aires, MM. Fisiologia. 4ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013.
7. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends EndocrinolMetab.* 2012;23(11):576- 581.
8. H Rosenberg, Irwin. "Summary comments". *The American Journal of Clinical Nutrition* vol. 50 (1989): 1231-1233. doi: 10.1093/ajcn/50.5.1231.
9. Drew, L. (2018). Fighting the inevitability of ageing. *Nature*, 555(7695).
10. Cruz-Jentoft, A. J., & Sayer, A. A. (2019). Sarcopenia. *The Lancet*, 393(10191), 2636-2646.
11. Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., & Zamboni, M. (2019). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing*, 48(1), 16-31.
12. Parra, Bruna Fernanda Camargo Silva et al. SARCPRO: Proposta de protocolo para sarcopenia em pacientes internados. *Braspen Journal*, [S. l.], v. 34, p. 58-63, 2 abr. 2019.
13. Hu F. Measurements of Adiposity and Body Composition. In: Hu F, ed. *Obesity Epidemiology*. New York City: Oxford University Press, 2008; 53-83.

14. Clynes, M. A., Gregson, C. L., Bruyère, O., Cooper, C., & Dennison, E. M. (2021). Osteosarcopenia: where osteoporosis and sarcopenia collide. *Rheumatology*, 60(2), 529-537.
15. Kaunitz, A. M., Pinkerton, J. V., & Manson, J. E. (2020). Hormone therapy and sarcopenia: implications for the prevention of frailty as women age. *Menopause*, 27(5), 496-497.
16. Yakabe, M., Hosoi, T., Akishita, M., & Ogawa, S. (2020). Updated concept of sarcopenia based on muscle–bone relationship. *Journal of bone and mineral metabolism*, 38(1), 7-13.
17. Pompei, Luciano de Melo; Machado, Rogério Bonassi; Wender, Maria Celeste Osório; Fernandes, César Eduardo Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa - Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC) - São Paulo: Leitura Médica, 2018.
18. Javed, A. A., Mayhew, A. J., Shea, A. K., & Raina, P. (2019). Association between hormone therapy and muscle mass in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *JAMA network open*, 2(8), e1910154-e1910154.
19. Armstrong, A. L., Osborne, J., Coupland, C. A., MacPherson, M. B., Basse, E. J., & Wallace, W. A. (1996). Effects of hormone replacement therapy on muscle performance and balance in postmenopausal women. *Clinical Science*, 91(6), 685-690.
20. Heikkinen, J., Kyllönen, E., Kurttila-Matero, E., Wilén-Rosenqvist, G., Lankinen, K. S., Rita, H., & Väänänen, H. K. (1997). HRT and exercise: effects on bone density, muscle strength and lipid metabolism. A placebo controlled 2-year prospective trial on two estrogen-progestin regimens in healthy postmenopausal women. *Maturitas*, 26(2), 139-149.
21. Sorensen MB, Rosenfalck AM, Højgaard L, Ottesen B. Obesity and sarcopenia after menopause are reversed by sex hormone replacement therapy. *Obes Res*. 2001 Oct;9(10):622-6.
22. Sipilä, S., Taaffe, D. R., Cheng, S., Puolakka, J., Toivanen, J., & Suominen, H. (2001). Effects of hormone replacement therapy and high-impact physical exercise on skeletal muscle in post-menopausal women: a randomized placebo-controlled study. *Clinical science*, 101(2), 147-157.

23. Ribom, E. L., Piehl-Aulin, K., Ljunghall, S., Ljunggren, Ö., & Naessén, T. (2002). Six months of hormone replacement therapy does not influence muscle strength in postmenopausal women. *Maturitas*, 42(3), 225-231.
24. Taaffe, D. R., Sipilä, S., Cheng, S., Puolakka, J., Toivanen, J., & Suominen, H. (2005). The effect of hormone replacement therapy and/or exercise on skeletal muscle attenuation in postmenopausal women: a yearlong intervention. *Clinical physiology and functional imaging*, 25(5), 297-304.
25. Kenny, A. M., Kleppinger, A., Wang, Y., & Prestwood, K. M. (2005). Effects of ultra-low-dose estrogen therapy on muscle and physical function in older women. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(11), 1973-1977.
26. Xu, Y., Deng, K. L., Xing, T. F., Mei, Y. Q., & Xiao, S. M. (2020). Effect of hormone therapy on muscle strength in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*, 27(7), 827-835.