

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

Efeito do raloxifeno e baixa dose de 17 β estradiol percutâneo nos sintomas climatéricos e endométrio – ensaio clínico randomizado e controlado com placebo

Beatriz Vailati

Orientadora: Prof. Dra. Maria Celeste Osório Wender
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas com requisito para obtenção do título de Mestre

Porto Alegre, dezembro de 2007.

Agradecimentos

A todas as pessoas que contribuíram para a realização desse estudo, em especial ao Edison Capp e a Maria Celeste, minha amiga de longo tempo.

Ao Paulo e ao Rodrigo, pela ajuda, afeto e compreensão.

A minha querida mãe Luiza, que nos deixou recentemente, e que me ensinou a estudar, trabalhar e, principalmente, viver com alegria e otimismo.

Sumário

Resumo	4
Lista de abreviaturas	6
Introdução	7
Revisão da literatura	9
1. Menopausa e climatério	9
2. Síndrome climatérica	9
3. Terapia de reposição hormonal	11
4. <i>Women's Health Initiative</i>	11
5. Conseqüências do <i>Women's Health Initiative</i>	12
a. As baixas doses em TRH.....	13
b. A via não oral em TRH	14
6. Osteoporose pós-menopáusia	15
7. Raloxifeno (Selective Estrogen Receptor Modulator)	16
a. Efeitos do raloxifeno.....	17
b. Efeitos adversos do raloxifeno	20
8. Associação raloxifeno/estrogênio	22
Objetivos	25
Referências bibliográficas	26
Artigo em inglês.....	30
Anexo I - Índice Menopausal de Kupperman	488
Anexo II - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	500

Resumo

Este estudo se propôs a investigar a eficácia da associação do estradiol percutâneo em baixa dose com o raloxifeno nos sintomas climatéricos e no endométrio de mulheres pós-menopáusicas.

O raloxifeno, um modulador seletivo dos receptores estrogênicos, é uma das opções terapêuticas recomendadas na prevenção e no tratamento da osteoporose pós-menopáusicas. Um dos efeitos adversos relatados da terapia com raloxifeno é o aparecimento ou a intensificação dos sintomas vasomotores. O estrogênio é a droga mais efetiva no tratamento dos fogachos.

Cinquenta e duas pacientes pós-menopáusicas, com sintomas vasomotores e sem terapia de reposição hormonal nos últimos seis meses, foram randomizadas em grupos para receber 60mg de raloxifeno, 0,5mg de estradiol percutâneo em gel associado a 60mg de raloxifeno ou placebo, por três meses.

Os resultados evidenciaram redução significativa no índice menopausal de Kupperman em todos os grupos. No grupo da associação de estradiol e raloxifeno e no grupo placebo houve diferença significativa na redução da severidade dos fogachos, comparado com o grupo que recebeu raloxifeno isolado. A espessura endometrial não sofreu variação significativa ao longo do tratamento em todos os grupos. Não foi detectado surgimento de atividade proliferativa endometrial, nas histeroscopias ou nos exames histológicos, nas pacientes que receberam estradiol em baixa dose associado ao raloxifeno.

Nessa amostra de 52 pacientes pós-menopáusicas a associação de estradiol percutâneo em baixa dose e raloxifeno provocou efeitos favoráveis na severidade dos fogachos e não causou alterações endometriais no tempo de observação.

Lista de abreviaturas

TRH	Terapia de reposição hormonal
WHI	Women's Health Initiative
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TEV	Tromboembolismo venoso
TVP	Trombose venosa profunda
ESTHER	Estrogen and Thromboembolism Risk
SERM	Selective estrogen receptor modulator
MORE	Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation
CORE	Continuing Outcomes Relevant to Evista
RUTH	Raloxifene Use for The Heart
LDL-c	low density lipoprotein - cholesterol
HDL-c	high density lipoprotein - cholesterol

Introdução

O climatério origina, com freqüência, um conjunto de sintomas que podem determinar uma queda da qualidade de vida das mulheres. Dentre os sintomas mais freqüentes e perturbadores estão os sintomas vasomotores, (fogachos e suores noturnos). Além disso, outras manifestações insidiosas e silentes, no início, são conseqüências da deficiência estrogênica: atrofia urogenital e a osteoporose.

Os fogachos são mais freqüentes e intensos nos primeiros anos pós-menopáusicos (1) mas podem se prolongar por períodos mais longos. A terapia mais efetiva no alívio desse sintoma é a reposição hormonal com estrogênios (1-3).

A osteoporose pós-menopáusicas traz limitações físicas e sofrimento, além de ser responsável por aumento de mortalidade decorrente de doenças associadas ao tratamento das fraturas osteoporóticas. Uma das formas de prevenção da osteoporose é a terapia de reposição hormonal, com efeitos definitivos na interrupção da perda de massa óssea cortical e trabecular e na diminuição de fraturas (1, 4-7).

A terapia de reposição hormonal do climatério sofreu um importante revés com a publicação dos resultados do *Women's Health Initiative*, um ensaio clínico conduzido pelo *National Institute of Health* dos Estados Unidos. Os resultados mostraram o efeito benéfico da terapia sobre perda óssea, mas uma elevação da freqüência de casos de câncer de mama, o que provocou a interrupção do braço que estudava a associação estrogênio/progestagênio (8). Mais tarde, o tratamento do grupo de mulheres histerectomizadas que usava estrogênio isolado também foi

interrompido pelo aumento das taxas de ocorrência de acidente vascular cerebral (9). Como consequência, milhões de mulheres no mundo todo interromperam o uso da terapia estroprogestativa para tratamento dos sintomas climatéricos ou prevenção de osteoporose. Atualmente é indicada para o tratamento de fogachos moderados a severos.

Para a prevenção e tratamento da osteoporose há várias opções não hormonais que podem ser utilizadas, com eficácias estabelecidas. Uma dessas opções é o raloxifeno, um modulador seletivo do receptor estrogênico, que age como antagonista do estrogênio no tecido mamário e no endométrio e é agonista estrogênico no osso (1, 3, 5-7, 10-12). Um dos efeitos adversos atribuídos ao tratamento com raloxifeno é a exacerbação ou aparecimento de fogachos; outro, é o aumento dos eventos tromboembólicos (9, 10, 13-16).

Uma possibilidade a ser mais bem investigada é a utilização de baixas doses de estrogênio concomitante com o raloxifeno, com o objetivo de aliviar os sintomas vasomotores presentes. Na atual revisão de literatura realizada só foram identificados dois artigos com a associação de estrogênio ao raloxifeno com o objetivo de avaliação dos fogachos e um avaliando o efeito da associação nos sintomas urogenitais (17-19).

Revisão da literatura

1. Menopausa e climatério

O climatério é o período de transição entre a fase reprodutiva e a não reprodutiva da vida da mulher, podendo ser acompanhado de sintomas. A menopausa é definida como a ausência de menstruação por, pelo menos, 12 meses consecutivos e divide o climatério em pré e pós-menopáusicos.

O climatério é caracterizado por mudanças fisiológicas e psicológicas. As mudanças são decorrentes da deficiência na secreção de estradiol relacionada com a depleção dos folículos ovarianos no período climatérico (3). Os receptores estrogênicos existem em diferentes concentrações em vários tecidos orgânicos, como cérebro, mama, útero, vagina, uretra, bexiga, vasos, coração, ossos. Portanto, o declínio na produção estrogênica pode afetar todos os tecidos onde há receptores estrogênicos, levando a sinais e sintomas variados (3).

2. Síndrome climatérica

Durante o período climatérico algumas mulheres podem referir sintomas intensos e outras, mínimas alterações ou ausência de sintomas. As diferenças na percepção dos diversos sintomas climatéricos estão ligados a fatores biológicos e culturais (20).

São classicamente referidos: fogachos e suores noturnos, alterações menstruais, depressão, distúrbios do sono, queixas sexuais, sintomas cognitivos, ressecamento vaginal, incontinência urinária, artralguas, dentre outros (3). Além disso, uma patologia se relaciona diretamente com o período climatérico: a osteoporose.

Os sintomas vasomotores são frequentemente relatados e determinam uma deterioração substancial da qualidade de vida (3, 21). Para a pesquisa desses sintomas, um dos instrumentos de avaliação mais empregados na prática clínica e de pesquisa na área do climatério feminino é o índice menopausal de Blatt e Kupperman (Anexo 1).

De acordo com a população estudada a prevalência de fogachos varia de 18% a 74% (22) e até 80% (23). Em estudo realizado em Pelotas (RS) em mulheres entre 40 e 69 anos, a prevalência atual e a prevalência atual ou passada de episódios de fogachos foi de 30,1% e 53,2%, respectivamente (24). No Ambulatório de Climatério do HCPA, a queixa de fogacho foi o principal motivo de primeira consulta de 27,7% das pacientes que buscaram atendimento em um período de 10 anos (25).

A osteoporose constitui um problema comum nas mulheres pós menopáusicas. O estrogênio tem papel central na remodelação óssea fisiológica e sua deficiência causa aumento substancial no *turnover* ósseo levando a uma progressiva perda de osso trabecular e cortical, principalmente devido ao aumento da atividade osteoclástica (6). É insidiosa e cursa sem sintomas na maioria das vezes, podendo originar dor óssea em estágios avançados, pela ocorrência das

fraturas. A consequência mais impactante são as fraturas osteoporóticas que levam a aumento da morbidade e mortalidade e diminuição da qualidade de vida. A fratura potencialmente mais grave é a de quadril, sendo que 90% delas ocorre em mulheres com mais de 50 anos, a maioria relacionada a queda. As fraturas vertebrais, na maioria das vezes não diagnosticadas clinicamente, são responsáveis por dor e cifose torácica; decorrem da atividade cotidiana, não havendo correlação com queda em 25% dos casos (6).

3. Terapia de reposição hormonal

A terapia de reposição hormonal foi considerada como terapêutica de escolha para o tratamento e prevenção das alterações decorrentes do climatério. Sua eficácia no tratamento dos sintomas e na prevenção de doenças crônicas como osteoporose e doença cardiovascular foram descritos por numerosos estudos observacionais (12, 26). Em 1995, nos Estados Unidos, 37% das mulheres com idade acima de 50 anos usavam reposição estrogênica por algum motivo (26).

A reposição hormonal é a mais efetiva das terapêuticas na redução da frequência e severidade dos fogachos (21, 27). Em revisões de estudos, são descritos 65% a 75% de resultado terapêutico comparado com placebo (23, 28).

4. *Women's Health Initiative*

O WHI (*Women's Health Initiative*) foi o primeiro grande ensaio clínico randomizado desenhado para estudar o efeito do estrogênio na prevenção primária de doenças cardiovasculares. Envolveu mais de 16 mil mulheres com idade média de 63 anos na entrada do estudo. Após cinco anos de administração contínua de 0,625mg/d de estrogênios equinos conjugados (EEC) e 2,5mg/d de acetato de medroxiprogesterona (AMP) houve 8 casos excedentes de acidente vascular cerebral, 8 de câncer de mama, 8 de tromboembolismo pulmonar e 7 casos excedentes de eventos cardiovasculares a cada 10.000 mulheres tratadas/ano. (29, 30). O WHI foi o primeiro ensaio clínico que confirmou, com dados definitivos, a eficácia do estrogênio ou da associação estroprogestativa na prevenção de fraturas osteoporóticas nas mulheres pós-menopáusicas (5 eventos a menos/10.000 mulheres/ano). Além disso, houve diminuição significativa dos casos de câncer colorretal no grupo tratado com EEC e AMP (6 eventos/10.000 mulheres/ano) (8).

O braço de estrogênio isolado do WHI (em mulheres histerectomizadas) foi interrompido devido ao aumento do risco de acidente vascular cerebral, 7 eventos a mais/10.000 mulheres/ano comparado com placebo (9).

5. Conseqüências do *Women's Health Initiative*

Após a difusão dos resultados do WHI, relatando uma relação risco/benefício desfavorável da terapia hormonal no climatério, o manejo das pacientes pós-menopáusicas mudou de forma importante no mundo inteiro (31). O aumento do risco de câncer de mama e de eventos tromboembólicos levou a uma reflexão profunda por parte de médicos e pacientes. Na França, de 2002 a 2004,

aproximadamente 40% das mulheres em tratamento interromperam o uso da reposição hormonal (12).

O impacto imediato nos Estados Unidos foi observado com a queda de 8,6% das prescrições de terapia hormonal após 3 meses da publicação do WHI, principalmente das medicações usadas no estudo. Entretanto, as prescrições de estradiol transdérmico cresceram em 5,2% (32). Rolnick e colegas, descreveram a atitude dos médicos em relação à terapia hormonal: 74% usam doses mais baixas, 73% prescrevem por períodos mais curtos e 21% evitam a via oral (33).

O *Food and Drug Administration* americano revisou as indicações do estrogênio, indicando-o somente para o tratamento de sintomas climatéricos.

A tendência atual no manejo dos sintomas climatéricos, quando a escolha for pela terapia hormonal, é a utilização da menor dose eficaz pelo menor tempo possível (2, 34).

Todos os tipos de estrogênios e vias de administração são eficazes no alívio dos sintomas vasomotores (29).

a. As baixas doses em TRH

O alívio dos sintomas vasomotores e urogenitais com uso de estradiol em baixas doses (redução de 65%) é próximo ao proporcionado com doses convencionais (redução entre 75% a 90%), e superiores ao efeito placebo (35% de redução), com preservação da densidade mineral óssea. São melhores toleradas (ocasionam menos mastalgia e menos casos de sangramento vaginal) e têm melhor risco-benefício do que as doses convencionais (2, 29). Os resultados do *Nurses'*

Health Study, estudo observacional com 121.700 mulheres, mostraram uma elevação significativa na incidência de AVC com a dose de 0,625 mg EEC (RR 1,35), efeito não observado entre as usuárias de EEC na dose de 0,3 mg (baixa dose), com RR 0,54 (35). O risco de tromboembolismo venoso, entre usuárias de estrogênios equinos conjugados, também diminui com o uso de baixas doses (36).

Alguns estudos controlados por placebo mostraram que baixas doses de estradiol transdérmico são efetivos no alívio dos sintomas vasomotores em 60 % a 70% dos casos (37, 38). Estudo comparando microdose de estradiol transdérmico (0,014mg/d) e placebo evidenciou redução de 41% na resposta à diminuição do número de fogachos moderados e severos. Na oitava semana de uso da medicação já foi possível estabelecer o efeito definitivo da medicação (39)

b. A via não oral em TRH

A principal diferença entre a administração estrogênica oral e não oral é a de que a última, ao evitar o metabolismo de primeira passagem hepática do estrogênio, acarreta mínima repercussão sobre as enzimas hepáticas e os fatores de coagulação com conseqüente menor potencial de efeitos adversos (3).

O efeito do estrogênio não oral nas taxas de tromboembolismo venoso foi estudado no estudo ESTHER (*Estrogen and Thromboembolism Risk*). Os resultados desse estudo caso–controle, que incluiu 881 pacientes, confirmaram que a via não oral não aumenta a ocorrência da patologia, o contrário do observado na via oral: razão de chance de 4,2 (95% IC, 1,5-11,6) e 0,9 (95% IC, 0,4-2,1) para a via oral e para a não oral comparadas com as não usuárias, respectivamente (31).

6. Osteoporose pós-menopáusia

A osteoporose é uma doença sistêmica, caracterizada por uma diminuição da densidade mineral óssea e deterioração da microarquitetura, levando a uma maior fragilidade óssea com conseqüente aumento do risco de fratura (40).

A prevalência da osteoporose aumenta com a idade: de aproximadamente 6% aos 50 anos para mais de 50% aos 80 anos (41). No Brasil, em estudo recente, Ragi e cols, encontraram 33,6% de osteoporose e 33,8% de osteopenia em amostra populacional de mulheres com 50 anos ou mais. A prevalência de osteoporose na região lombar avança de 16% no grupo de mulheres de 50 a 59 anos para 28%, 46% e 59% nos grupos de 60 a 69 anos, 70 a 79 anos e 80 anos ou mais, respectivamente. A região da coluna lombar foi a mais afetada em todos os grupos (40).

A fisiopatologia é multifatorial e inclui fatores genéticos, endócrinos e de estilo de vida. A deficiência estrogênica causa uma aceleração abrupta da perda óssea que persiste nos 5 a 10 anos pós-menopáusicos, período após o qual a perda se mantém com menor velocidade. Essa perda rápida é devida ao aumento da atividade osteoclástica e um aumento geral da taxa de remodelação óssea, e é observada marcadamente no osso trabecular(1, 6).

Para a prevenção da osteoporose, observa-se uma tendência ao uso de outras drogas em detrimento dos estrogênios (12). Atualmente, a prevenção e o tratamento da osteoporose são baseados, principalmente, no uso de drogas anti-

reabsortivas: bisfosfonados, raloxifeno e terapia hormonal. Também foi demonstrada eficácia no tratamento da osteoporose com uma droga formadora de osso, a teriparatida (5). Mais recentemente foi demonstrada a prevenção de fraturas vertebrais e não vertebrais com o ranelato de estrôncio, uma substância com ação de anti-reabsorção e formação óssea (41, 42).

7. Raloxifeno (Selective Estrogen Receptor Modulator)

Os moduladores seletivos dos receptores estrogênicos (SERMS - *Selective Estrogen Receptor Modulator*) são agentes sintéticos não esteróides que se ligam aos receptores estrogênicos, resultando efeitos agonista ou antagonista estrogênico de magnitudes variadas em diferentes tecidos alvos (1, 11, 43, 44). A conformação do receptor estrogênico ligado ao SERM é modificada e provoca a ativação de determinados genes; na seqüência, há produção de proteínas que regulam diferentes processos orgânicos(45).

O raloxifeno, um derivado benzotiofeno, faz parte da 2ª geração de SERMS e é o único atualmente aprovado para prevenção e tratamento de osteoporose (1, 14). Ele se liga aos receptores estrogênicos atuando como agonista no osso e antagonista no endométrio e tecido mamário (12).

a. Efeitos do raloxifeno

Osso : O estudo MORE (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*) avaliou o efeito do raloxifeno, comparado com placebo, na densidade mineral óssea e na frequência de fraturas vertebrais. O risco de fraturas vertebrais, detectados clínica ou radiologicamente, diminuiu de 30% a 50% no grupo de mulheres tratadas com raloxifeno por 36 meses; o aumento da densidade mineral óssea na coluna vertebral e no quadril foi de 2% a 3% após 2 a 3 anos de tratamento. Não foi observada redução significativa de fraturas não vertebrais com o uso de raloxifeno ao final do 3º ano de estudo (4).

A continuação do estudo MORE, o CORE (*Continuing Outcomes Relevant to Evista*) manteve a observação de que o raloxifeno não demonstrou redução no risco de fraturas não vertebrais após 8 anos de tratamento, mas mantém o crescimento da densidade mineral óssea no colo femural e coluna lombar(7).

O número de mulheres osteoporóticas, sem fraturas vertebrais prévias, necessário para prevenir uma fratura vertebral com dois anos e quatro anos de tratamento com raloxifeno foi 42 e 34, respectivamente; com fratura vertebral prévia, 16 e 12, respectivamente (4, 12). Em outro ensaio clínico controlado por placebo, a redução de risco de fraturas vertebrais também foi observada (RR=0,65 95%IC, 0,47-0,89), mas não houve efeito sobre fraturas não vertebrais(13).

Mama : Dentre as participantes do estudo MORE, o câncer invasivo de mama foi menos freqüente nas mulheres que receberam raloxifeno comparado com o grupo placebo (RR, 0,24:95% IC, 0,3-0,44; P<0,001). No grupo dos tumores

positivo para os receptores estrogênicos a redução chegou a 90% e não houve redução aparente no grupo de tumores com receptores negativos (46).

Considerando os oito anos totais dos estudos MORE e CORE, os riscos de câncer invasor de mama e câncer invasor estrogênio-positivo foram reduzidos em 66% e 76%, respectivamente, nas mulheres que usaram raloxifeno (47).

O raloxifeno não aumenta, ao contrário do observado com a reposição hormonal, a densidade mamária, o que constitui uma vantagem no seguimento clínico das pacientes (12, 48).

O efeito protetor do raloxifeno sobre a ocorrência do câncer de mama invasor foi confirmado no RUTH (*Raloxifene Use for The Heart*), com redução do risco absoluto de 1,2 casos/1000 mulheres tratadas/ano (HR=0,56 95% IC, 0,38-0,83) (13).

Endométrio : Uma das vantagens essenciais do raloxifeno é sua não interferência sobre o endométrio (12). Nas 1781 mulheres que realizaram ecografia transvaginal para determinação da espessura endometrial houve aumento médio de 0,01mm no grupo que usou raloxifeno e diminuição média de 0,27mm no grupo placebo ao final de três anos. Seis casos de câncer endometrial foram diagnosticados no grupo que recebeu raloxifeno e 4 no grupo placebo (RR,0,8: 95% IC, 0,2 - 2,7) (46).

Christodoulacos e cols não encontraram diferença significativa na espessura endometrial e no volume uterino de mulheres tratadas por 12 meses com 60mg de raloxifeno, comparadas com grupo placebo. Houve uma tendência, ao final do

estudo, de diminuição dos dois parâmetros estudados no grupo tratado(49). O mesmo autor, comparando o raloxifeno com placebo por 5 anos, observou sangramento em 2,9% das mulheres que usaram raloxifeno e 3,2% no grupo controle (50). O efeito de 150mg de raloxifeno também mostrou resultado semelhante sobre espessura endometrial (51).

Lipídeos : O efeito do raloxifeno no metabolismo lipídico é observado na diminuição do colesterol total e no LDL colesterol mas o HDL colesterol e os níveis de triglicerídeos não são alterados (1, 12). Uma análise do risco de acidentes cardiovasculares ao final de quatro anos do estudo MORE não mostrou diferença no número de acidentes coronarianos e cerebrais entre os grupos placebo e tratados (52).

No RUTH (*Raloxifene for The Heart*), ensaio clínico randomizado delineado para investigar a ação do raloxifeno sobre eventos cardiovasculares e câncer de mama invasor, em mulheres que apresentavam riscos aumentados de doença cardiovascular, não houve diferença entre os grupos em eventos cardiovasculares primários (HR=0,95 95%IC, 0,84 -1,07). Não foi observada diferença significativa em taxas de morte por acidente vascular cerebral, embora o raloxifeno tenha se associado ao aumento de risco significativo nos casos fatais (aumento do risco absoluto de 0,7/1000 mulheres tratadas/ano)(13).

Um estudo piloto randomizado e controlado por placebo investigou os efeitos nos lipídeos e no fibrinogênio da transição de TRH para raloxifeno diário, passando por fase de uso de estradiol transdérmico isolado seguido por doses alternadas de

raloxifeno associado a placebo ou ao estradiol, em mulheres pós-menopáusicas. A transição não alterou os níveis de lipoproteínas séricas (53).

b. Efeitos adversos do raloxifeno

Sintomas vasomotores: O principal inconveniente do raloxifeno é o fato de não tratar os sintomas vasomotores nas mulheres climatéricas sintomáticas, podendo aumentar a intensidade dos mesmos ou provocá-los nas assintomáticas (12).

Davies (15) comparou ensaios clínicos randomizados que analisaram raloxifeno 60mg/d e placebo e ocorrência de fogachos. Define que o aumento da incidência ou da severidade do sintoma no grupo do raloxifeno se limitou aos 6 primeiros meses de terapia. O aumento da incidência de fogachos atribuível ao raloxifeno (24,6%) foi de 7% comparado com placebo (18,3%). Não houve diferença significativa nas taxas de abandono do tratamento.

No estudo MORE, os fogachos foram referidos por 6.4%, 9.7% e 11.6% das mulheres que receberam placebo, 60mg e 120mg de raloxifeno, respectivamente ($p < 0.001$). Foi o efeito adverso menor que mais freqüentemente levou ao abandono do tratamento em 0.7% e 0.5% dos grupos que receberam 60mg e 120mg de raloxifeno, respectivamente, contra 0.1% no grupo placebo (4).

Cohen (14), em um ensaio clínico randomizado, comparou ocorrência, intensidade e duração dos fogachos em mulheres pós-menopáusicas que receberam raloxifeno ou placebo. Durante os 30 meses do estudo, 21% no grupo placebo e 28% no grupo tratado relataram fogachos em algum momento, uma

diferença de risco relativo de 7% (RR=1,32; 95% IC 1,04 -1,66, P=0,022). Não houve diferença entre os grupos na intensidade dos fogachos ou na taxa de abandono. As características presentes no início do estudo relacionadas ao aparecimento de fogachos em ambos os grupos foram: idade acima de 55 anos, menopausa cirúrgica e uso prévio de reposição hormonal (14).

Em outro ensaio clínico randomizado com mais de 10 mil pacientes, os fogachos foram referidos por 8% do grupo que recebeu raloxifeno contra 4,8% no grupo placebo (13).

Voss descreveu 6,7% de fogachos com uso de 60mg de raloxifeno, o sintoma adverso mais freqüente no estudo, mas somente 1,2% de abandono do tratamento por este motivo(54). Christodoulakos relatou abandono de 8% ao final de cinco anos do tratamento com raloxifeno devido a ocorrência de fogachos em mulheres pós-menopáusicas assintomáticas no início do estudo (50).

Tromboembolismo venoso : No estudo MORE as mulheres que receberam raloxifeno tiveram um aumento da incidência de eventos tromboembólicos venosos comparado com o grupo placebo (RR 3.1; 95% IC,1,5-6,2 para raloxifeno contra placebo). O risco relativo observado é comparável ao descrito para a terapia de reposição hormonal e para o tamoxifeno (4). Apesar de triplicar o risco, o excesso de risco após 3 anos de tratamento foi de 0,6% pois o tromboembolismo não é situação freqüente (46). Antecedentes de trombose venosa profunda ou de embolia pulmonar são, como para a terapia estrogênica, contra-indicações para o uso do raloxifeno (12).

O aumento do risco de tromboembolismo (aproximadamente duas vezes maior que no grupo placebo) permaneceu no estudo CORE (7, 47). Também no estudo RUTH foi constatado maior risco de trombose venosa profunda, com aumento de risco absoluto de 1,2 casos/1000 mulheres tratadas/ano. Se analisados em separado, o número de eventos adicionais de tromboembolismo venoso, trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar foram 11, 7 e 5 a cada 10.000 mulheres/ano de tratamento, respectivamente (13).

Hodis, comparando os resultados do estudo RUTH e do braço de estrogênio isolado do WHI, amostras semelhante no tamanho, idade média e tempo de observação, destaca que os riscos com o uso de raloxifeno ou estrogênio isolado são muito similares (55).

Barrett-Connor, analisando os resultados do estudo MORE sobre o índice global de doença após quatro anos de tratamento (1,39% no grupo tratado e 1,83% no grupo placebo), conclui que a relação risco-benefício da droga é favorável (10).

8. Associação raloxifeno/estrogênio

Pinkerton e colegas realizaram um ensaio clínico randomizado e duplo cego para estudar a interferência do raloxifeno na ação do estradiol, em anel vaginal, em mulheres pós-menopáusicas com sintomas urogenitais. A incidência de efeitos adversos não diferiu entre o grupo tratado e o grupo placebo; houve diminuição do número e severidade dos fogachos após seis meses em ambos os grupos, apesar de ser significativa apenas no grupo placebo. Não houve diferença na espessura

endometrial e nos resultados das amostras endometriais entre os grupos. Concluíram que o raloxifeno não interferiu nos efeitos estrogênicos do anel vaginal (18).

Também com o objetivo de avaliar os efeitos da associação de raloxifeno com estrogênios conjugados em creme vaginal nos sintomas e sinais de atrofia urogenital, Parsons e colegas acompanharam 187 mulheres pós-menopáusicas por três meses. Os sinais e sintomas de atrofia vaginal melhoraram em todos os grupos (60mg de raloxifeno + 0,5mg estrogênios conjugados tópico, placebo + 0,5mg estrogênios conjugados tópico, 60mg de raloxifeno + placebo tópico e placebo via oral + placebo tópico). Concluíram que a associação de baixa dose de creme vaginal de estrogênios conjugados ou creme de placebo podem ser usados associados ao raloxifeno para alívio dos sintomas de atrofia vaginal(56).

Davis e colegas realizaram um estudo piloto randomizado e controlado por placebo para observar se o uso de estradiol transdérmico em baixa dose, associado ou não ao raloxifeno em dias alternados, seria uma alternativa viável para a transição de TRH para raloxifeno diário em mulheres pós-menopáusicas. Os desfechos pesquisados foram a espessura endometrial, qualidade de vida e aceitação da terapia. Na segunda fase do estudo, em que as pacientes recebiam 60mg de raloxifeno em dias alternados associados com placebo ou estradiol transdérmico em baixa dose, no grupo que recebeu placebo houve aumento significativo dos fogachos (50% contra 36% com placebo). Nessa fase de comparação, houve diferença significativa entre os grupos na espessura endometrial, com redução no grupo que associou placebo (-0,9mm) e crescimento

no grupo que associou estradiol transdérmico (0,8mm) ($P=0,021$). Mas, ao final dos 24 meses, não houve diferença significativa nas medidas de espessura endometrial entre os grupos. Os autores concluíram que a associação de estradiol transdérmico em baixa dose melhorou os sintomas vasomotores e sugeriram que o raloxifeno pode prevenir a proliferação endometrial induzida pelo estrogênio isolado. Finalmente, destacam que o uso de estrogênio em baixa dose pode facilitar a transição da terapia com raloxifeno em dias alternados para diária, sendo uma opção terapêutica para as mulheres pós-menopáusicas potencialmente sintomáticas(17).

Stoval e colegas, em um ensaio clínico randomizado e duplo cego, comparam os efeitos do raloxifeno isolado ou associado com 1mg de estradiol por via oral, por 52 semanas, sobre os sintomas vasomotores e o endométrio em mulheres pós-menopáusicas que estavam previamente em tratamento com reposição estroprogestativa. O número médio de fogachos não mudou no grupo do raloxifeno isolado e diminuiu significativamente no grupo que associou estradiol. Quanto ao endométrio, não houve mudança na espessura endometrial ($3,67 \pm 0,19$ mm na entrada e $-0,16 \pm 0,25$ mm ao final, $P=0,66$) ou casos de hiperplasia no grupo do raloxifeno, mas houve aumento significativo no grupo com estradiol ($3,62 \pm 0,21$ mm na entrada e $0,74 \pm 0,28$ mm ao final, $P<0,01$) e dois casos hiperplasia endometrial(19).

Objetivos

O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos da associação do 17β -estradiol percutâneo em baixa dose ao raloxifeno nos sintomas climatéricos e no endométrio de mulheres pós-menopáusicas.

Referências bibliográficas

1. Lobo R. Treatment of the Postmenopausal Woman : Basic and Clinic Aspects. 3rd ed. New York: Academic Press; 2007.
2. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2007 Mar-Apr;14(2):168-82.
3. Blake J. Menopause: evidence-based practice. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006 Dec;20(6):799-839.
4. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *Jama*. 1999 Aug 18;282(7):637-45.
5. Lippuner K. Medical treatment of vertebral osteoporosis. *Eur Spine J*. 2003 Oct;12 Suppl 2:S132-41.
6. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet*. 2006 Jun 17;367(9527):2010-8.
7. Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A, et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res*. 2005 Sep;20(9):1514-24.
8. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama*. 2002 Jul 17;288(3):321-33.
9. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, Howard BV, Kooperberg C, Rossouw JE, et al. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation*. 2006 May 23;113(20):2425-34.
10. Barrett-Connor E, Cauley JA, Kulkarni PM, Sashegyi A, Cox DA, Geiger MJ. Risk-benefit profile for raloxifene: 4-year data From the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial. *J Bone Miner Res*. 2004 Aug;19(8):1270-5.
11. Delaney MF. Strategies for the prevention and treatment of osteoporosis during early postmenopause. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Feb;194(2 Suppl):S12-23.
12. Tremollieres F, Ribot C. [Raloxifene in postmenopausal women]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2006 Feb;34(2):147-53.
13. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2006 Jul 13;355(2):125-37.
14. Cohen FJ, Lu Y. Characterization of hot flashes reported by healthy postmenopausal women receiving raloxifene or placebo during osteoporosis prevention trials. *Maturitas*. 2000 Jan 15;34(1):65-73.
15. Davies GC, Huster WJ, Lu Y, Plouffe L, Jr., Lakshmanan M. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene. *Obstet Gynecol*. 1999 Apr;93(4):558-65.
16. Ettinger B. Vasomotor symptom relief versus unwanted effects: role of estrogen dosage. *Am J Med*. 2005 Dec 19;118 Suppl 12B:74-8.

17. Davis SR, O'Neill SM, Eden J, Baber R, Ekangaki A, Stocks JM, et al. Transition from estrogen therapy to raloxifene in postmenopausal women: effects on treatment satisfaction and the endometrium—a pilot study. *Menopause*. 2004 Mar-Apr;11(2):167-75.
18. Pinkerton JV, Shifren JL, La Valleur J, Rosen A, Roesinger M, Siddhanti S. Influence of raloxifene on the efficacy of an estradiol-releasing ring for treating vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause*. 2003 Jan-Feb;10(1):45-52.
19. Stovall DW, Utian WH, Gass ML, Qu Y, Muram D, Wong M, et al. The effects of combined raloxifene and oral estrogen on vasomotor symptoms and endometrial safety. *Menopause*. 2007 May-Jun;14(3 Pt 1):510-7.
20. Gold EB, Block G, Crawford S, Lachance L, FitzGerald G, Miracle H, et al. Lifestyle and demographic factors in relation to vasomotor symptoms: baseline results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol*. 2004 Jun 15;159(12):1189-99.
21. Haimov-Kochman R, Hochner-Celnikier D. Hot flashes revisited: pharmacological and herbal options for hot flashes management. What does the evidence tell us? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005 Oct;84(10):972-9.
22. Tang GW. The climacteric of Chinese factory workers. *Maturitas*. 1994 Oct;19(3):177-82.
23. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(4):CD002978.
24. Sclowitz IK, Santos Ida S, Silveira MF. [Prevalence and factors associated with hot flashes in climacteric and post-climacteric women]. *Cad Saude Publica*. 2005 Mar-Apr;21(2):469-81.
25. Wender MCO. Ten years of the Menopause Clinic. *Climacteric*. 2007;8(2):166.
26. Keating NL, Cleary PD, Rossi AS, Zaslavsky AM, Ayanian JZ. Use of hormone replacement therapy by postmenopausal women in the United States. *Ann Intern Med*. 1999 Apr 6;130(7):545-53.
27. Hickey M, Davis SR, Sturdee DW. Treatment of menopausal symptoms: what shall we do now? *Lancet*. 2005 Jul 30-Aug 5;366(9483):409-21.
28. MacLennan AH, Sturdee DW. Whi, Whi, Whi? *Climacteric*. 2004 Sep;7(3):221-4.
29. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *Jama*. 2004 Apr 7;291(13):1610-20.
30. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003 Aug 7;349(6):523-34.
31. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Levesque H, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007 Feb 20;115(7):840-5.
32. Blumel JE, Castelo-Branco C, Chedraui PA, Binfa L, Dowlani B, Gomez MS, et al. Patients' and clinicians' attitudes after the Women's Health Initiative study. *Menopause*. 2004 Jan-Feb;11(1):57-61.
33. Rolnick SJ, Jackson J, Kopher R, Defor TA. Provider management of menopause after the findings of the Women's Health Initiative. *Menopause*. 2007 May-Jun;14(3 Pt 1):441-9.
34. Recommendations for estrogen and progestogen use in peri-and postmenopausal women: October 2004 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2004 Nov-Dec;11(6 Pt 1):589-600.

35. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2000 Dec 19;133(12):933-41.
36. Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, Reiner AP, Lumley T, Weiss NS, et al. Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis. *Jama.* 2004 Oct 6;292(13):1581-7.
37. Simon JA, Boucharad C, Waldbaum A, Utian W, Zborowski J, Snabes MC. Low dose of transdermal estradiol gel for treatment of symptomatic postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2007 Mar;109(3):588-96.
38. Shulman LP, Harari D. Low-dose transdermal estradiol for symptomatic perimenopause. *Menopause.* 2004 Jan-Feb;11(1):34-9.
39. Bachmann GA, Schaefers M, Uddin A, Utian WH. Lowest effective transdermal 17beta-estradiol dose for relief of hot flushes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2007 Oct;110(4):771-9.
40. Ragi S. Prevalence of Osteoporosis in Brazilian Women. *Osteoporos Int.* 2004;15(suppl 1):S53.
41. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2004 Jan 29;350(5):459-68.
42. Borgstrom F, Jonsson B, Strom O, Kanis JA. An economic evaluation of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in a Swedish setting: based on the results of the SOTI and TROPOS trials. *Osteoporos Int.* 2006 Dec;17(12):1781-93.
43. Purdie DW. Selective oestrogen receptor modulation: HRT replacement therapy? *Br J Obstet Gynaecol.* 1997 Oct;104(10):1103-5.
44. Goldstein SR. Selective estrogen receptor modulators: a new category of therapeutic agents for extending the health of postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Dec;179(6 Pt 1):1479-84.
45. Brown JP, Fortier M, Frame H, Lalonde A, Papaioannou A, Senikas V, et al. Canadian consensus conference on osteoporosis, 2006 update. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006 Feb;28(2 Suppl 1):S95-S112.
46. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *Jama.* 1999 Jun 16;281(23):2189-97.
47. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Dec 1;96(23):1751-61.
48. Jackson VP, San Martin JA, Secrest RJ, McNabb M, Carranza-Lira S, Figueroa-Casas P, et al. Comparison of the effect of raloxifene and continuous-combined hormone therapy on mammographic breast density and breast tenderness in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Feb;188(2):389-94.
49. Christodoulacos G, Panoulis C, Botsis D, Rizos D, Kassanos D, Creatsas G. Transvaginal sonographic monitoring of the uterine effects of raloxifene and a continuous combined replacement therapy in postmenopausal women. *Maturitas.* 2002 May 20;42(1):77-84.

50. Christodoulakos GE, Botsis DS, Lambrinouadaki IV, Papagianni VD, Panoulis CP, Creatsa MG, et al. A 5-year study on the effect of hormone therapy, tibolone and raloxifene on vaginal bleeding and endometrial thickness. *Maturitas*. 2006 Mar 20;53(4):413-23.
51. Fugere P, Scheele WH, Shah A, Strack TR, Glant MD, Jolly E. Uterine effects of raloxifene in comparison with continuous-combined hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Mar;182(3):568-74.
52. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hosszowski K, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *Jama*. 2002 Feb 20;287(7):847-57.
53. O'Neill SM, Eden J, Baber R, Ekegaki A, Stocks JM, Wolthers T, et al. Transition to raloxifene with and without low-dose estrogen therapy in postmenopausal women: effects on serum lipids and fibrinogen - a pilot study. *Climacteric*. 2003 Dec;6(4):347-53.
54. Voss S, Quail D, Dawson A, Backstrom T, Aguas F, Erenus M, et al. A randomised, double-blind trial comparing raloxifene HCl and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women: effects on compliance and quality of life. *Bjog*. 2002 Aug;109(8):874-85.
55. Hodis HN, Mack WJ. Postmenopausal hormone therapy in clinical perspective. *Menopause*. 2007 Sep-Oct;14(5):944-57.
56. Parsons A, Merritt D, Rosen A, Heath H, 3rd, Siddhanti S, Plouffe L, Jr. Effect of raloxifene on the response to conjugated estrogen vaginal cream or nonhormonal moisturizers in postmenopausal vaginal atrophy. *Obstet Gynecol*. 2003 Feb;101(2):346-52.

Effect of raloxifene and low-dose percutaneous 17 β - estradiol on menopause symptoms and endometrium - a randomized and placebo-controlled trial

Beatriz Vailati^{1,2}, Edison Capp^{1,2,3,4}, Maria Isabel Edelweiss^{1,5}, Maria Celeste Osório Wender^{1,2,4}

¹Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, ²Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, ³Laboratório de Ginecologia e Obstetrícia Molecular, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, ⁴Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, ⁵Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Correspondence to:

Maria Celeste Osório Wender

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350/11º andar - sala 1125

CEP: 90 035-903 - Porto Alegre, RS

FAX: 0055 51 2101.8148

E-mail:mceleste@ufrgs.br

Abstract

Objective: To investigate the efficacy on climacteric symptoms and endometrial safety of percutaneous low-dose 17β -estradiol associated with raloxifene in postmenopausal women. Design: In this randomized placebo-controlled study, a total of 52 women (mean age = 53 years), who reported moderate to severe hot flushes, were randomized to receive either 60 mg of raloxifene (RLX; n = 20), 0.5 mg of percutaneous 17β -estradiol associated to 60 mg of raloxifene (RLX+E2; n = 16) or placebo (PLC; n = 16). Exclusion criteria included: contra-indication for estrogen or use in the 6 previous months of hormone replacement therapy (HRT), a history of cardiovascular, thromboembolic, metabolic, endocrinologic and premalignant or malignant disease. For 3 months, climacteric symptoms were evaluated using the menopausal Kupperman index. Vaginal bleeding occurrence was also assessed. At baseline and at the end of the study endometrial thickness was measured and endometrial samples were collected for histological study. Hysteroscopy was done at the end of treatments. The t-test, Wilcoxon test and ANOVA were used in the statistical analysis. Results: At baseline, the mean Kupperman index was 23.7 ± 1.8 in RLX group, 22.9 ± 1.9 in RLX + E2 group and 22.6 ± 1.9 in the placebo group (NS). After 3 months, there was a significant reduction in Kupperman index mean values in both groups, but no statistical difference was observed between groups. However, RLX + E2 and placebo were significantly superior to RLX in reducing hot flush severity ($p < 0.05$). Endometrial thickness did not change in both groups. The association of percutaneous low-dose 17β -estradiol to raloxifene was not associated with proliferation of endometrium neither in hysteroscopies nor in endometrial biopsies at the third month of treatment. No vaginal bleeding was reported during the

study. Conclusions: The association of percutaneous low dose of 17β -estradiol with raloxifene exerted favorable effects on hot flushes severity of post menopausal women, providing a safe profile in endometrium at least in short term therapy.

Keywords: hot flushes, raloxifene, estradiol, endometrium.

Introduction

The effects of hormone replacement therapy (HRT) have been studied and the benefits over urogenital atrophy (1), bones (postmenopausal osteoporosis prevention) (2), climacteric symptoms (hot flushes) (3) and improvement of depressive symptoms (4, 5), are well determined. HRT have been used as an association of estrogen and progestin to avoid endometrial hyperplasia and adenocarcinoma, which have been described after long term use of unopposed estrogens (6, 7). An elevation in breast cancer risk after long term HRT (more than 5, 10 or 15 years of use) have been described in some epidemiologic studies (8, 9).

Raloxifene is a second generation selective estrogen receptor modulator, with effect similar to estrogen in bones and serum lipid profile, but with antagonist effects in the breast tissue and endometrium. It does not relieve vasomotor symptoms nor urogenital atrophy symptoms (10-13), however it reduces the breast cancer incidence, in osteoporotic women without HRT with positive estrogen receptor (10, 14).

Combined use of RLX and percutaneous 17β -estradiol has not been studied in prospective clinical trials. No significant increase from placebo in uterine bleeding, endometrial hyperplasia, or endometrial cancer was found with up to 8 years of RLX treatment in clinical trials(10). Hence, it was postulated that the association of RLX with low-dose percutaneous 17β -estradiol might antagonize the endometrial stimulation caused by the use of unopposed low-dose estrogen therapy, in a manner similar to progestin coadministered with estrogen. The choice for a non oral route of

the estradiol was to avoid potential somatory effect of raloxifene and oral estrogen (increased risk of tromboembolism) (16, 17).

The primary objectives of this study were to compare the short-term effects of raloxifene versus the association of RLX + low dose percutaneous 17- β -estradiol on Kupperman index, vaginal bleeding occurrence and to assess the safety of this combination treatment in endometrium of postmenopausal women.

Methods

Study design

A randomized and placebo-controlled trial was performed.

Patients

Fifty-two symptomatic postmenopausal women (complaining of moderate to severe hot flushes) were selected at the Gynecology Service of Hospital de Clinicas de Porto Alegre. Participants were 45 to 65 years of age, had blood pressures below 160/100 mm Hg, and had a body mass index of 35 kg/m² or less. Postmenopausal status was defined as more than 12 months of amenorrhea.

Participants had not received HRT within 6 months before randomization, neither drugs known to influence estrogen metabolism or menopausal symptoms. Exclusion criteria included a contra-indication for HRT or a history of cardiovascular, thromboembolic, metabolic, endocrinologic (except for thyroid disease in a stable phase), and premalignant or malignant disease.

Study protocol

Eligible women were randomly assigned to receive a raloxifene (60 mg/d) tablet (RLX, N = 20), a raloxifene (60 mg) tablet and a percutaneous 17 β -estradiol (0.5 mg/d) (RLX + E2, N = 16) and placebo tablet (PLC, N = 16). Tablets were taken daily, and 17 β -estradiol was applied in gel form everyday. All tablets were identical in appearance.

All patients were randomly assigned in three groups using the table of random numbers. Computerized randomization was done. The placebo and raloxifene (60 mg) tablets were kindly provided by Lilly, and percutaneous 17 β -estradiol (0.5 mg) in form of gel was provided by Organon. Before receiving the drugs, all patients were referred for height and weight measurements, blood pressure, Kupperman index, Pap smear, endometrial aspiration biopsy, and blood was collected for TSH, lipid profile and glucose. A mammogram and a transvaginal ultrasound completed the initial routine. The Kupperman index was applied by the same observer. At the end of each month, patients were instructed to attend the clinic to answer Kupperman index, check eventual changes perceived or vaginal bleeding and to get the drug for the following month, objecting continuous research supervision and improved adherence to treatment. Transvaginal ultrasound and the endometrial biopsy during hysteroscopy were repeated at the end of the third month of treatment. The study protocol was approved by the local Ethics Committee, and written informed consent was obtained from all subjects (00.226).

Laboratory Assessment

Enzyme method (Cobas® Integra, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) was used for serum determinations of glucose, total cholesterol and its fractions (HDL and LDL), and triglycerides. Intra and interassay were less than 10% for all assays. Transvaginal ultrasound aimed at assessing total endometrial thickness was carried out with an Aloka equipment (real time, mode B model SSD-248 with gray scale and electronic calibrators). A 5 MHz sector transducer was used. After visualization of the endometrium, the image was frozen and endometrial thickness was measured longitudinally at the largest anteroposterior diameter, between the myometrium in the two uterine walls. All ultrasonographic exams were performed at the Hospital's Gynecology and Obstetrics Service by the same operator, who was blinded to information concerning participant groups.

Hysteroscopy was carried out with a type II Hamou microcolpohysteroscope. Anesthesia was not used in most cases, and the procedure was seldom done under sedation. After visualization of the uterine cavity, an endometrial sample was collected with a Novak curette for posterior histological examination. Formalin-fixed endometrial samples were stained with hematoxylin-eosin. The material was analyzed twice by two pathologists, who were also blinded to participant information.

Statistical Analysis

The databank comparisons among groups were calculated for quantitative variables as mean \pm SD. In asymmetric situations, median and interquartile range was employed. All categorical variables were described in percentages. Quantitative data were compared within groups through Student's *t* test for independent samples

or Mann Whitney for non-Gaussian variables. In categorical variables, contingency tables and chi-square were used to determine the level of significance. All data was processed and analyzed with the aid of EXCEL 2000, EPI-Info v. 6.04C, SPSS for Windows v. 8.0 and PEPI v. 3.0 software. Data were considered to be significant at $p < 0.05$.

Results

Mean (\pm SD) age of the patients was 53.0 ± 5.79 years, and age at menopause of 47.3 ± 4.5 years. Baseline characteristics are reported in Table 1. All baseline variables were similar among the groups.

The analysis of the Kupperman Menopausal Index mean values showed a significant reduction in both groups, but without significant difference between groups (Fig 1). We attributed scores for hot flush severity (one of the Kupperman index items), light = 1; moderate = 2 and severe = 3. When hot flush severity was separately evaluated, a significant reduction was observed in the groups RLX + E₂ and placebo compared with RLX group. In RLX+ E₂ group, hot flush severity was statistically different between basal and first ($P = 0.038$), second ($P = 0.010$) and third ($P = 0.010$) months. In placebo group, hot flushes severity was statistically different between basal and second ($P = 0.013$) and third ($P = 0.002$) months (Fig 2).

Mean (\pm SD) values of the endometrial thickness at baseline and after 3 months of treatments are in Figure 3. No statistically significant difference between baseline and after treatments was identified.

The histological diagnoses of endometrial samples at baseline and after 3 months of treatments are presented in table 2. The endometrial histology after treatments showed an atrophic endometrium in all the patients of the RLX group, and in 78% of the 17 β -estradiol associated with raloxifene (RLX + E₂) group and in 80% of the placebo (PLC) group. After the third month of treatment, proliferative endometrium was observed in 2 women of the PLC group and in 3 from RLX + E₂ group. In all cases of the RLX + E₂ group the proliferation was already present in the baseline biopsy.

A total of 33 hysteroscopies were performed after 3 months of treatments: 12 in the RLX group (description of atrophic endometrium in 100%), 11 in the RLX + E₂ group (atrophy in all except one case of slightly proliferative aspect), and 10 in the placebo group (proliferative endometrium in one case, and description of atrophy in the others). Hysteroscopy was not carried out when the patients refused to undergo the procedure or due to stenosis of the internal cervical orifice.

No patient from the 3 treatment groups presented with vaginal bleeding during the study.

Discussion

The association of 0.5 mg percutaneous 17 β -estradiol with raloxifene 60 mg/day significantly decreased the severity of hot flushes from the first to the third month, compared with raloxifene treatment alone. Placebo was also associated with a decrease in hot flushes severity, as it was expected from literature (15).

The low dose (0.5 mg/day) of 17 β -estradiol was chosen because it was considered to have efficacy for treatment of hot flushes and at the same time, present less risks, specially related to VTE and low rate of unacceptable side effects(15, 16).

Concomitant use of either a 2mg 17 β -estradiol vaginal ring (17) or a 0.5g conjugated estrogen vaginal cream (18) with raloxifene had no effect on vasomotor symptoms associated with raloxifene in postmenopausal women. Women taking transdermal 17 β -estradiol with raloxifene had lower vasomotor symptoms scores than women taking raloxifene alone (19) similar to what occurred with percutaneous 17 β -estradiol in our study, demonstrating that either administration regimen can produce systemic effects.

The use of raloxifene or the association of RLX + low dose 17 β -E₂ was not associated with significant difference in endometrial thickness after 3 months of therapy, different from the study of Stovall et al (17), where the dose of estrogen associated was twice of the present study, and two cases of endometrial hyperplasia were reported after 1 year of treatment. The histological exams of the endometrial samples collected after the use of the association of RLX + low dose percutaneous 17 β -E₂ revealed no proliferative action at least in short-term use of this combination.

The effects of unopposed estrogen on increased risks of endometrial hyperplasia and endometrial cancer are well documented (6). In previous clinical studies, RLX treatment had no stimulatory effects on the endometrium, as determined by endometrial thickness and histological analysis of biopsy samples, and did not significantly change the risk of endometrial cancer (18, 19). Endometrial thickness

was significantly greater when transdermal estrogen was given concomitantly with RLX than with RLX alone(20). In the present study, use of RLX, RLX + low-dose E₂, or placebo produced no increase in endometrial thickness. The association of low-dose 17β-estradiol with raloxifene was not related to stimulatory effects on the endometrium, as observed in histology of the endometrial samples collected at the end of 3 months treatment. There was not modification on the histology of all women in RLX + E₂ group when compared with the baseline endometrium.

In this study, no women reported vaginal bleeding. It probably reflects the no stimulatory effect with the low-dose 17β-estradiol associated with raloxifene on the endometrium. RLX coadministered with a 17β-estradiol-releasing vaginal ring also resulted in a low incidence of vaginal bleeding and no increase in endometrial thickness (21).

This study has some limitations. Although we used a randomized treatment allocation, it was not double-blinded, as the gel was used only in the RLX + percutaneous 17β estradiol. On the other hand, we had a placebo group, who used tablets exactly with the same appearance of RLX tablets. Another limitation of our study was the small sample size, which may have precluded the detection of effects.

Conclusions

Thus, the results reported herein, suggest that the association of low-dose percutaneous estradiol to raloxifene produced a good response on vasomotor severity and does not affect the endometrium. It could be a good alternative for

osteoporosis treatment of symptomatic postmenopausal women. That association can provide the combined skeletal benefits of both agents, and a possible neutral or preventive action on breast cancer as well.

References

1. Waetjen LE, Brown JS, Vittinghoff E, Ensrud KE, Pinkerton J, Wallace R, et al. The effect of ultralow-dose transdermal estradiol on urinary incontinence in postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 2005 Nov;106(5 Pt 1):946-52.
2. Komulainen M, Kroger H, Tuppurainen MT, Heikkinen AM, Alhava E, Honkanen R, et al. Prevention of femoral and lumbar bone loss with hormone replacement therapy and vitamin D3 in early postmenopausal women: a population-based 5-year randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Feb;84(2):546-52.
3. Bachmann GA, Schaefers M, Uddin A, Utian WH. Lowest effective transdermal 17beta-estradiol dose for relief of hot flushes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2007 Oct;110(4):771-9.
4. Ancelin ML, Scali J, Ritchie K. Hormonal therapy and depression: are we overlooking an important therapeutic alternative? *J Psychosom Res.* 2007 Apr;62(4):473-85.
5. Panay N, Studd JW. The psychotherapeutic effects of estrogens. *Gynecol Endocrinol.* 1998 Oct;12(5):353-65.
6. Lethaby A, Suckling J, Barlow D, Farquhar CM, Jepson RG, Roberts H. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(3):CD000402.
7. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *Jama.* 1996 Feb 7;275(5):370-5.
8. Magnusson C, Baron JA, Correia N, Bergstrom R, Adami HO, Persson I. Breast-cancer risk following long-term oestrogen- and oestrogen-progestin-replacement therapy. *Int J Cancer.* 1999 May 5;81(3):339-44.
9. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama.* 2002 Jul 17;288(3):321-33.
10. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *Jama.* 1999 Aug 18;282(7):637-45.
11. Draper MW, Flowers DE, Huster WJ, Neild JA, Harper KD, Arnaud C. A controlled trial of raloxifene (LY139481) HCl: impact on bone turnover and serum lipid profile in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 1996 Jun;11(6):835-42.

12. Heaney RP, Draper MW. Raloxifene and estrogen: comparative bone-remodeling kinetics. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Oct;82(10):3425-9.
13. Boss SM, Huster WJ, Neild JA, Glant MD, Eisenhut CC, Draper MW. Effects of raloxifene hydrochloride on the endometrium of postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Dec;177(6):1458-64.
14. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *Jama.* 1999 Jun 16;281(23):2189-97.
15. Ettinger B. Vasomotor symptom relief versus unwanted effects: role of estrogen dosage. *Am J Med.* 2005 Dec 19;118 Suppl 12B:74-8.
16. Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet.* 1996 Oct 12;348(9033):981-3.
17. Stovall DW, Utian WH, Gass ML, Qu Y, Muram D, Wong M, et al. The effects of combined raloxifene and oral estrogen on vasomotor symptoms and endometrial safety. *Menopause.* 2007 May-Jun;14(3 Pt 1):510-7.
18. Grady D, Ettinger B, Moscarelli E, Plouffe L, Jr., Sarkar S, Ciaccia A, et al. Safety and adverse effects associated with raloxifene: multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Obstet Gynecol.* 2004 Oct;104(4):837-44.
19. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Dec 1;96(23):1751-61.
20. Davis SR, O'Neill SM, Eden J, Baber R, Ekangaki A, Stocks JM, et al. Transition from estrogen therapy to raloxifene in postmenopausal women: effects on treatment satisfaction and the endometrium—a pilot study. *Menopause.* 2004 Mar-Apr;11(2):167-75.
21. Parsons A, Merritt D, Rosen A, Heath H, 3rd, Siddhanti S, Plouffe L, Jr. Effect of raloxifene on the response to conjugated estrogen vaginal cream or nonhormonal moisturizers in postmenopausal vaginal atrophy. *Obstet Gynecol.* 2003 Feb;101(2):346-52.

Table 1 – Patients baseline characteristics

	RLX	RLX + E2	PLC
Age (years)	52.7 ± 5.7	54.2 ± 5.5	51.8 ± 6.2
Age at menopause (years)	46.2 ± 4.6	49.2 ± 4.7	46.8 ± 3.6
Weight (kg)	72.7 ± 14.1	68.6 ± 7.6	69.1 ± 10.9
BMI (kg/m ²)	28.3 ± 6.3	27.6 ± 3.9	28.1 ± 4.3
Kupperman index	23.6 ± 6.4	22.9 ± 9.1	22.6 ± 7.9
Endometrial thickness (mm)	5.0 ± 2.1	5.3 ± 2.4	4.9 ± 1.9

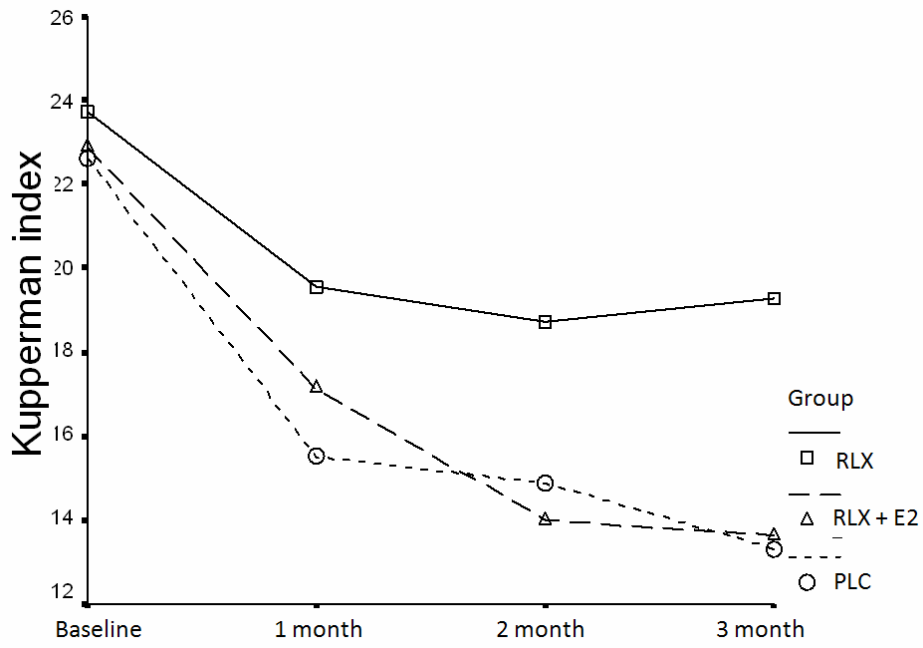
Data are expressed as mean ± standard deviation. BMI, body mass index;

p> 0.05 between groups (ANOVA)

Table 2 – Endometrial histology at baseline and after 3 months

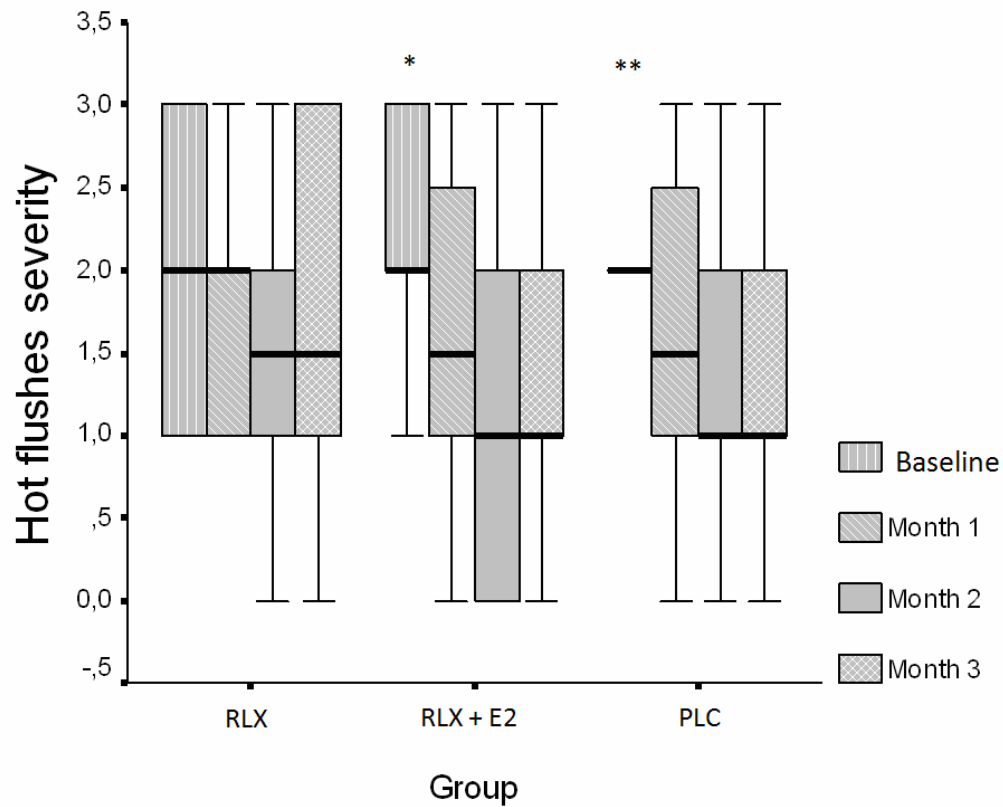
	Patient	Initial	Final
Group RLX	ZT	atrophic	atrophic
	CF	atrophic	atrophic
	AF	atrophic	atrophic
	VN	atrophic	atrophic
	MP	atrophic	atrophic
	MG	atrophic	atrophic
	MN	atrophic	atrophic
	MR	atrophic	atrophic
	RV	atrophic	atrophic
	EM	atrophic	atrophic
	LJ	atrophic	atrophic
	ES	atrophic	atrophic
Group RLX+E2	MF	atrophic	atrophic
	LF	atrophic	atrophic
	WM	atrophic	atrophic
	GF	proliferative	proliferative
	ER	atrophic	atrophic
	LS	proliferative	proliferative
	TS	atrophic	atrophic
	TA	atrophic	atrophic
	TM	atrophic	atrophic
	MP	atrophic	atrophic
	CF	proliferative	proliferative
Group PLC	NP	atrophic	atrophic
	AW	atrophic	atrophic
	SA	atrophic	atrophic
	MF	atrophic	atrophic
	JC	proliferative	proliferative
	AS	proliferative	atrophic
	AV	atrophic	atrophic
	LC	atrophic	atrophic
	IG	atrophic	atrophic
	GO	atrophic	proliferative

Figure 1 – Kupperman index after 1, 2 and 3 months



Significantly decrease in Kupperman Index in both groups, no difference between groups (ANOVA)

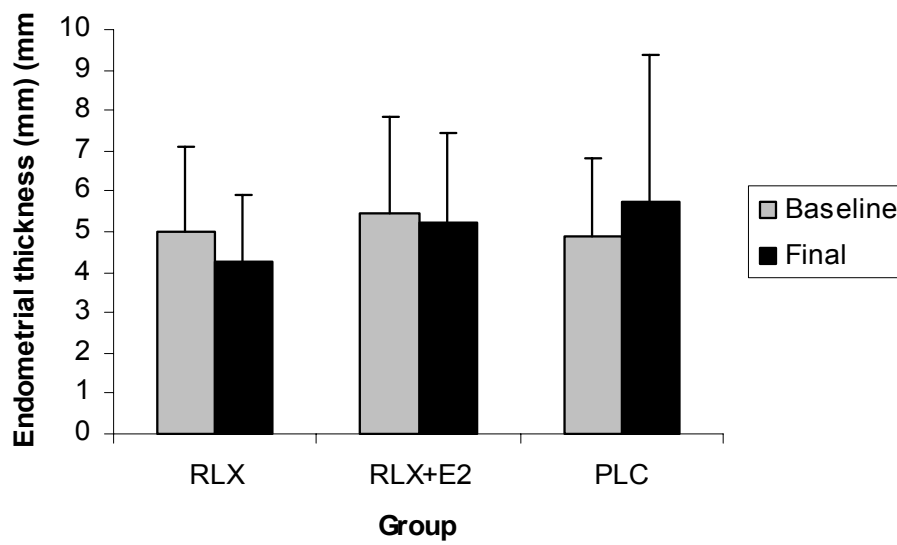
Figure 2 - Hot flushes frequencies after 1, 2 and 3 months



* Significantly different from month 1 ($p=0.038$), month 2 ($p=0.010$) and month 3 ($p=0.010$)

** Significantly different from month 2 ($p=0.013$) and month 3 ($p=0.002$) (ANOVA)

Figure 3 – Endometrial thickness at baseline and after 3 months



No difference in mean endometrial thickness in time or groups (ANOVA)

Formatado: Título 1,
Espaçamento entre linhas:
simples

Anexo I - Índice Menopausal de Kupperman

Nome da paciente: _____

Paciente #: _____

Examinador: _____

Data: _____

<i>Tipos de sintomas</i>	<i>Leve</i>	<i>Moderado</i>	<i>Grave</i>	<i>Score</i>
Vasomotores	4 (1 a 3 por dia)	8 (4 a 9 por dia)	12 (>10 por dia)	
Parestesia	2	4	6	
Insônia	2	4	6	
Nervosismo	2	4	6	
Tristeza	1	2	3	
Vertigem	1	2	3	
Fraqueza	1	2	3	
Artralgia / Mialgia	1	2	3	

Cefaléia	1	2	3	
Palpitação	1	2	3	
Formigamento	1	2	3	
TOTAL				

Número de fogachos por dia (média da última semana): _____

QUESTIONÁRIO SOBRE SEXUALIDADE

Secura vaginal	
Dispareunia	
Libido	
Satisfação sexual	

1 = Não 2 = Sim

1 = Ausente

2 = Leve

3 = Moderado

4 = Intenso

Anexo II - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Como você sabe, a reposição dos hormônios femininos é importante no período pós-menopáusicos por vários motivos. Os hormônios melhoram os sintomas da menopausa como os “calorões”, nervosismo, tristeza, ressecamento vaginal e dor durante a relação sexual. Além disso, eles protegem a mulher contra a osteoporose. Apesar de todos os benefícios que os hormônios propiciam às mulheres após a menopausa, alguns estudos sugerem que eles possam aumentar a chance de ocorrência do câncer de mama quando utilizados por longo período de tempo (5 ou mais anos).

Foram desenvolvidas algumas substâncias que são parecidas com o hormônio em certos órgãos, e contrárias ao hormônio em outros locais do organismo. O raloxifeno é uma dessas substâncias. Ele previne contra a osteoporose, parece proteger contra certos tipos de câncer de mama, porém não aliviam os calorões da menopausa (podendo até aumentá-los).

Neste estudo nós queremos comparar o efeito de três tipos de tratamento para a menopausa durante 3 meses sobre os calorões e outros sintomas do climatério. Os três tratamentos são: o hormônio estrogênio (que será usado na forma de gel transdérmico), o raloxifeno (comprimido) e ainda a associação das duas substâncias (hormônio + raloxifeno). Para que os resultados não sofram interferências, um sorteio definirá qual tratamento cada paciente irá receber. Todas as pacientes receberão o comprimido para usarem diariamente, mas para algumas pacientes o comprimido conterá hormônio, para outras o comprimido não conterá o raloxifeno (e sim somente uma substância inativa). Além disso, algumas pacientes

receberão o gel transdérmico com hormônio. Isto é muito importante para que os resultados sejam realmente verdadeiros. Portanto, durante os três meses do estudo, nem você e nem o médico que atendê-la diretamente saberá exatamente a qual grupo de tratamento você pertence. Um outro grupo de médicos saberá exatamente qual é seu tratamento, e, se necessário poderá antecipar o nome dos seus remédios. É fundamental que você saiba que os tratamentos são seguros e usados aqui no Brasil e no exterior há bastante tempo. Caso você aceite participar deste estudo, antes de iniciar o tratamento, além dos exames rotineiros (preventivo do câncer do colo uterino, mamografia, biópsia de endométrio e ecografia pélvica transvaginal, dosagem de gorduras do sangue e, se houve necessidade, uma histeroscopia que é o exame que possibilita ao médico olhar o útero por dentro), você irá responder a um questionário sobre os sintomas da menopausa. Após esta avaliação, você será sorteada para entrar em um dos três grupos de tratamento. Você receberá um vidro com comprimidos e poderá ou não receber um gel.. O gel deverá ser aplicado sobre a pele todos os dias e o comprimido ingerido pela boca, diariamente. Você retornará para o Ambulatório algumas vezes para que possamos saber como você está se adaptando ao tratamento e atualizar os questionários. Após 3 meses de uso do tratamento será feita uma nova ecografia transvaginal e biópsia de endométrio, além de dosagens de gordura no sangue e histeroscopia, se necessário). A seguir, dependendo da sua adaptação e do tipo de tratamento que você tiver recebido, os tratamentos serão reajustados individualmente, o estudo estará concluído, e o seu atendimento seguirá como de rotina no Ambulatório de Climatério. Caso você tenha qualquer dúvida ou efeito indesejado durante o tratamento, a nossa equipe estará sempre à disposição. Caso você não deseje

permanecer no estudo após iniciar o tratamento, nós continuaremos a atendê-la como sempre. É importante que você saiba que todas as informações contidas na sua pasta de atendimento serão mantidas em sigilo, e somente serão utilizadas com objetivo de estudo científico.

Porto Alegre, ____ de _____ de 2003.

Eu, _____ aceito participar deste estudo sobre tratamento da menopausa.

Paciente

Dra. Beatriz Vailati - 33168103