



COMITÊ NACIONAL DE CLIMATÉRIO

O NOVO ESTROGÊNIO ESTETROL E OS RESULTADOS NO CLIMATÉRIO

Autores: Sorpreso ICE, Soares Júnior JM, Bruno RV, Postigo S, Mendes MC, Baccaro LFC, Costa LOBF, Rodrigues MAH, Orcesi-Pedro A, Wender MCO - Comitê de Climatério da SBRH

A Transição menopausal e a Pós-menopausa são períodos da vida da mulher associados a um conjunto de sintomas sinais e sintomas (vasomotores, geniturinários, etc.) que podem causar um impacto negativo no bem-estar físico, sexual e psicossocial e, conseqüentemente, na qualidade de vida geral de muitas mulheres. Os sintomas vasomotores, em particular os fogachos e os suores noturnos, são relatados como os mais incômodos. Eles podem ocorrer no final da Transição menopausal e no início da Pós-menopausa e são uma razão importante pela qual as mulheres procuram os cuidados com o ginecologista de sua confiança.

Os sintomas característicos desse período são a manifestação de insuficiência ovariana fisiológica, progressiva e permanente, com surgimento, em 3-4 anos, da menopausa (último período menstrual) e podem perdurar, principalmente, nos primeiros anos da Pós-menopausa, perfazendo um total de 8-10 anos. O alívio dos sintomas está associado à terapia hormonal, principalmente com a ação do estrogênio. O Estetrol (E4), um novo estrogênio, surge como uma nova possibilidade para o alívio dos sintomas e os principais resultados estão descritos abaixo.

O E4 é um estrogênio nativo com atividade tecidual seletiva (NEST). Atua como um estrogênio no núcleo, ativando o receptor nuclear de estrogênio α (ER α), recrutando os mesmos ativadores e repressores co-reguladores do estradiol (E2) ou estriol (E3), em um padrão muito diferente dos moduladores seletivos do receptor de estrogênio, como o tamoxifeno ou raloxifeno.

Nos ossos, no trato genital inferior - vagina, no endométrio, no cérebro e no sistema vascular, o E4 atua em sinergia com os estrogênios endógenos e proporciona efeitos semelhantes. O E4, entretanto, exerce muito menos efeitos no fígado e na mama do que o E2 e isso pode reduzir alguns efeitos colaterais indesejados dos estrogênios endógenos. Ainda, E4 ativa o receptor nuclear de estrogênio α (ER α), porém antagoniza a via de sinalização de esteróides iniciada pela membrana dependente de ER α do estradiol. As distintas propriedades farmacológicas do E4 poderiam explicar seu baixo impacto na homeostasia.

O E4 tem alta disponibilidade oral, superior a 70%. Sua meia-vida de eliminação é de aproximadamente 28 horas, o que é um pré-requisito importante para seu desenvolvimento como medicamento oral e de administração única diária. Além disso, em contraste com o E2, o E4 não é metabolizado em outros metabólitos ativos do estrogênio.

Coelingh Bennink *et al* (2017), em estudo multicêntrico, com o objetivo de verificar a farmacocinética do E4 em diferentes marcadores, demonstraram efeitos estrogênicos dependentes da dose nos parâmetros endócrinos, marcadores de renovação óssea e lipídios e

lipoproteínas. O efeito nos triglicerídeos foi pequeno, assim como os efeitos nas variáveis hemostáticas. Estes resultados apoiaram a investigação adicional do E4 como candidato à terapia hormonal.

Gaspard *et al* (2020), em estudo prospectivo multicêntrico randomizado duplo-cego e controlado por placebo, que teve como objetivo selecionar a dose mínima eficaz do E4 para o tratamento e alívio de sintomas vasomotores em mulheres na Pós-menopausa. Foram acompanhadas 257 mulheres pós-menopáusicas, com idade entre 40 e 65 anos, com queixas de sintomas moderados a intensos. Elas receberam E4 na dosagem de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg e 15 mg de E4 ou placebo, uma vez ao dia, por um período de 12 semanas. A eficácia foi avaliada registrando a frequência e a gravidade dos fogachos. A segurança geral foi avaliada registrando eventos adversos, aferindo a espessura endometrial e monitorando os padrões de sangramento. Os resultados mostraram redução dos sintomas com todas as doses de E4. A diferença na variação percentual da frequência semanal dos fogachos foi significativa na dose de 15 mg E4 versus placebo, tanto na semana 4 (S4) (-66% vs -49%, $p=0,032$), quanto na S12 (-82% vs -65%, $p=0,022$). A diminuição na gravidade dos fogachos foi significativamente mais pronunciada com a dose de 15 mg E4 do que para placebo, tanto na S4 (-0,59 vs -0,33, $P=0,049$), quanto na S12 (-1,04 vs -0,66, $P=0,049$). Não foi observada hiperplasia endometrial. A dose de 15 mg do E4 é considerada a dose oral diária mínima eficaz para o tratamento de sintomas vasomotores. Seu atual perfil de segurança aparentemente favorável, ainda será confirmado na fase 3 do desenvolvimento clínico.

Morimont *et al* (2024) realizaram um estudo multicêntrico, randomizado, placebo-controlado (NCT02834312), cujo objetivo foi avaliar o efeito do E4 na coagulação em mulheres na pós-menopausa. Com a administração de 15 mg de E4 de mulheres na Pós-menopausa, durante 12 semanas, não teve alterações significativas e nem clinicamente relevantes, em comparação com os valores basais no trombograma e teste de geração de trombina, uma vez que os valores médios permaneceram dentro dos intervalos de referência. Sendo assim, foi demonstrado um perfil neutro deste estrogênio na hemostasia.

Assim, os estudos têm demonstrado que o E4 pode ser mais um aliado no tratamento dos sintomas vasomotores e nos sintomas geniturinários da menopausa. Vale ressaltar que não existem ainda grandes *trials* com o E4 e de longo prazo que elucidem proteção óssea, segurança tromboembólica e risco de câncer de mama.

Referências Bibliográficas

1. Gaspard U, Taziaux M, Mawet M, Jost M, Gordenne V, Coelingh Bennink HJT, Lobo RA, Utian WH, Foidart JM. A multicenter, randomized study to select the minimum effective dose of estetrol (E4) in postmenopausal women (E4Relief): part 1. Vasomotor symptoms and overall safety. *Menopause*. 2020 Aug;27(8):848-857.
DOI: 10.1097/GME.0000000000001561. PMID: 32379217; PMCID: PMC7386865.
2. Morimont L, Didembourg M, Bouvy C, Jost M, Taziaux M, Oligschlager Y, van Rooijen M, Gaspard U, Foidart JM, Douxfils J. Low thrombin generation in postmenopausal women using estetrol. *Climacteric*. 2024 Apr;27(2):193-201.
DOI: 10.1080/13697137.2023.2292066. Epub 2024 Jan 19. PMID: 38241059.
3. Coelingh Bennink HJT, Verhoeven C, Zimmerman Y, Visser M, Foidart JM, Gemzell-Danielsson K. Pharmacokinetics of the fetal estrogen estetrol in a

multiple-rising-dose study in postmenopausal women. *Climacteric*. 2017
Jun;20(3):285-289.
DOI: 10.1080/13697137.2017.1291608. Epub 2017 Mar 7. PMID: 28267365.