



Federação Brasileira das Associações
de Ginecologia e Obstetrícia

Manual de Orientação Climatério

2010

Manual de Orientação

Climatério



Federação Brasileira das Associações
de Ginecologia e Obstetrícia

*Comissões Nacionais Especializadas
Ginecologia e Obstetrícia*

Climatério

2010

Climatério

Manual de Orientação



Federação Brasileira das Associações
de Ginecologia e Obstetrícia

DIRETORIA

TRIÊNIO 2009 - 2011

Presidente

Nilson Roberto de Melo

Secretario Executivo

Francisco Eduardo Prota

Secretaria Executiva Adjunta

Vera Lúcia Mota da Fonseca

Tesoureiro

Ricardo José Oliveira e Silva

Tesoureira Adjunta

Mariângela Badalotti

Vice-Presidente Região Norte

Pedro Celeste Noleto e Silva

Vice-Presidente Região Nordeste

Francisco Edson de Lucena Feitosa

Vice-Presidente Região Centro-Oeste

Hitomi Miura Nakagava

Vice-Presidente Região Sudeste

Claudia Navarro Carvalho Duarte Lemos

Vice-Presidente Região Sul

Almir Antônio Urbanetz

Manual de Orientação Climatério

2010



Federação Brasileira das Associações
de Ginecologia e Obstetrícia

Comissões Nacionais Especializadas Ginecologia e Obstetrícia

Climatério

2009 / 2011

2006 / 2008

Presidente: César Eduardo Fernandes (SP) Presidente: Rosaly Ferreira Rulli Costa (DF)
Vice-Presidente: Aarão Mendes Pinto (SP) Vice-Presidente: Aarão Mendes Pinto (SP)
Secretario: Luciano de Melo Pompei (SP) Secretario: Walquiria Q S Pereira Primo (DF)

MEMBROS

Ana Lucia R Valadare Fernandes (MG)
Ana Paula B Marques Lisboa (PR)
Eliana Aguiar Petri Nahas (SP)
Hugo da Silva Maia Filho (BA)
Ivis Alberto L Bezerra de Andrade (RN)
Luiz Carlos Lins (SC)
Luiz Ferraz de Sampaio Neto (SP)
Marco Aurélio Albernaz (GO)
Maria Celeste Osório Wender (RS)
Mário Vicente Giordano (RJ)
Raimundo César Pinheiro (CE)
Rosali Ferreira Rulli Costa (DF)

MEMBROS

Laura Olinda R Bregieiro Costa (PE)
Maria Castelo Branco Rocha de Deus (PI)
Ione Cristina Barbosa (BA)
Altamiro Araújo Campos (GO)
Maria Auxiliadora B Dorsa Pontes (MS)
Antonio Eugenio Motta Ferrari (MG)
José Arnaldo de Souza Ferreira (SP)
Mauro Abi Haiddar (SP)
Angela Maggio da Fonseca (SP)
Solange Borba Geildemeister (PR)
Luiz Carlos Lins (SC)
Maria Celeste Osório Wender (RS)

*Comissões Nacionais Especializadas
Ginecologia e Obstetrícia*

Climatério

COLABORADORES

Aarão Mendes Pinto Neto
Ana Lúcia Ribeiro Valadares Fernandes
Ana Patricia de Paula
Ana Paula Bittencourt Marques Lisboa
Peixoto
Angela Maggio da Fonseca
Carla Martins
Carolina Oderich
César Eduardo Fernandes
Eliana Nahas Petri
Frederico Correa
Hugo Maia Filho
Ives Bezerra
João Sabino Pinho Neto
José Carlos de Lima
Josenice de Araújo Silva Gomes
Luciano de Melo Pompei
Luiz Ferraz de Sampaio Neto
Mabel Cavalcanti
Marco Aurelio Albernaz
Maria Celeste Ozório Wender
Mario Vicente Giordano
Marta Curado Finotti
Nasser Sarkis Simão
Raimundo César Pinheiro
Rosaly Rulli Costa
Silvia Cavalcanti
Vicente Renato Bagnoli
Walquiria Q. S. Pereira Primo



Federação Brasileira das Associações
de Ginecologia e Obstetrícia

FEBRASGO – Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia.

Presidência

Rua Dr. Diogo de Faria, 1087 - cj. 1103/1105
Vila Clementino - São Paulo / SP - CEP: 04037-003
Tel: (11) 5573.4919 Fax: (11) 5082.1473
e-mail: presidencia@febrasgo.org.br

Secretaria Executiva

Avenida das Américas, 8445 - sala 711
Barra da Tijuca - Rio de Janeiro / RJ - CEP: 22793-081
Tel: (21) 2487.6336 Fax: (21) 2429.5133
e-mail: secretaria.executiva@febrasgo.org.br

Manual de Orientação

Climatério

ÍNDICE

Metodologia usada para construção do Manual de Climatério da Febrasgo _____	7
Climatério: Conceitos, Etiopatogenia e Aspectos Epidemiológicos _____	9
Perimenopausa - Conceito, Fisiopatologia, Quadro Clínico e Tratamento _____	19
Falência Ovariana Prematura _____	29
Abordagem clínica e exames complementares no climatério _____	41
Aparelho Urogenital no Climatério _____	55
Sexualidade e Climatério _____	63
Efeitos do climatério e da terapia de reposição hormonal sobre o sistema nervoso central _____	73
Aparelho Cardiovascular no Climatério _____	93
Aparelho Osteoarticular no Climatério _____	111
Terapêutica Hormonal no Climatério _____	125
Neoplasias Genitais, Extragenitais e Terapêutica hormonal da Pós-Menopausa ____	141
Tratamentos não hormonais da Síndrome climatérica _____	151
Anticoncepção no Climatério _____	161
Risco Reprodutivo das mulheres no Climatério _____	181
Nutrição, Exercícios Físicos e Estilo de Vida _____	189



Federação Brasileira das Associações
de Ginecologia e Obstetrícia

*Comissões Nacionais Especializadas
Ginecologia e Obstetrícia*

Climatério

METODOLOGIA USADA PARA CONSTRUÇÃO DO MANUAL DE CLIMATÉRIO DA FEBRASGO

Entre as normas para redação dos manuais da Febrasgo preceitua-se que os mesmos têm como proposta oferecer informações atualizadas, consensualmente elaboradas por um conjunto de especialistas a convite da FEBRASGO, que proporcionem uma base para a racionalização do emprego dos melhores conhecimentos, incluindo os métodos diagnósticos e terapêuticos em situações clínicas específicas. Destinam-se, em sua essência, a facilitar o trabalho de ginecologistas e obstetras visando um atendimento mais racional para as suas pacientes, respeitadas as diferenças de cada local onde a prática clínica é exercida.

Os MANUAIS DA FEBRASGO não se destinam dentro de suas proposições a exaurir todas as possibilidades existentes em cada tema abordado. Tampouco, pretendem substituir o raciocínio clínico que, como se sabe, é o elemento decisório de mais importância na prática clínica. Portanto, os MANUAIS DA FEBRASGO, devem se constituir em fonte de consulta e, dentro do possível, em documentos normatizadores.

Para a elaboração deste Manual a CNE de climatério da Febrasgo adotou a seguinte metodologia:

a. Convidou colegas médicos com reconhecida experiência na área para elaborarem relatórios preliminares sobre temas específicos que, no seu conjunto, compõe o Manual de Climatério da Febrasgo,

b. Foram solicitados aos relatores convidados que seguissem as normas gerais propostas pela Febrasgo para a redação de seus manuais que, entre outros itens, preceitua que quando oportuno sejam usados os GRAU DE RECOMENDAÇÃO E A FORÇA DE EVIDÊNCIA, propostos pela AMB em seu projeto diretrizes, como se segue:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

c. Uma vez recebidos estes relatórios preliminares, os mesmos, sem a identificação de seus autores originais, foram distribuídos entre os membros da CNE de climatério da

Febrasgo para uma primeira revisão de conteúdo e forma com a finalidade de adaptá-los às normas gerais de redação dos manuais da Febrasgo,

d. Recebidos estes relatórios revisados por um membro da CNE de climatério da Febrasgo os mesmos foram agrupados e passaram a constituir os capítulos do presente manual de Climatério da Febrasgo,

e. As fontes bibliográficas consultadas foram reunidas em um capítulo à parte, separadas pelos respectivos capítulos a que se referem.

f. A elaboração do manual teve início com a CNE especializada em Climatério - gestão 2006/8 e foi concluída na gestão 2009/11

COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA DE CLIMATÉRIO DA FEBRASGO
2009/11.

CLIMATÉRIO

Conceitos, Etiopatogenia, Endocrinologia E Epidemiologia

Introdução

O climatério é um período de transição, com duração variável e sem dúvida especial no ciclo biológico da mulher. Os estudos pertinentes são de grande relevância, pois tem como objetivo aprimorar conhecimentos que serão úteis para possibilitar melhor controle das mulheres nesta fase da vida.

As considerações relativas ao período do climatério revestem-se de importância, pois, considerando-se as modificações endócrinas, físicas, emocionais e socioculturais próprias dessa fase, podem-se adotar medidas preventivas que melhoram a qualidade de vida.

Conceitos e limites cronológicos

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o climatério corresponde ao período de vida da mulher compreendido entre o final da fase reprodutora até a senilidade. Em geral, varia dos 40 aos 65 anos. Nesse período ocorre a menopausa definida como a interrupção permanente da menstruação e reconhecida após 12 meses consecutivos de amenorréia.

No climatério observa-se diminuição da fertilidade e, progressivamente, declínio da produção de estradiol pelo ovário, embora mantenha certo equilíbrio hormonal pela maior produção de androgênios e sua conversão periférica em estrogênio.

A menopausa precoce ocorre quando se estabelece antes dos 40 anos de idade, e tardia após os 55 anos.

Etiopatogenia

A etiopatogenia do climatério é complexa e, embora envolva todo o eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, a estrutura mais relevante nesse processo é o ovário. Nele ocorre progressivamente a diminuição dos folículos e os remanescentes tornam-se refratários às gonadotrofinas.

Ovários - Até a quarta semana de desenvolvimento embrionário, a gônada primitiva apresenta de 1000 a 2000 gonadoblastos, que irão transformar-se em oogônias. Por volta da nona semana de vida intrauterina, as oogônias dão origem aos oócitos de primeira ordem; estes entram em meiose e interrompem o processo antes de completarem a primeira prófase, permanecendo quiescentes até a puberdade. Esses oócitos passam a ser envolvidos por uma camada única de células epiteliais achatadas, as células granulosas, formando o folículo primordial. Nessa época estão presentes cerca de 600.000 elementos germinativos, os quais, sofrendo rápida multiplicação, passam a mais de 5 milhões ao redor da vigésima semana.

Ao redor do quinto mês de desenvolvimento fetal, já está caracterizado o ovário à semelhança do órgão ao nascimento. É a partir desse período que se inicia o processo de atresia folicular, de modo que ao nascimento não existem mais que 2 milhões de folículos e ao início da puberdade, de 300 a 500.000. A magnitude desse patrimônio sofre variações individuais, a depender de fatores genéticos e ambientais, tais como iatrogenia, tabagismo, nutrição, infecções virais e nuliparidade, que podem antecipar ou retardar o início do climatério. A atresia dos folículos ovarianos continua até a menopausa. Durante o climatério observa-se redução acentuada das células germinativas e unidades foliculares, condição que evolui para o desaparecimento completo dos folículos, determinando a esterilidade definitiva. Dessa forma, a camada cortical e os vasos ovarianos sofrem atrofia progressiva, ao passo que o estroma hipertrofia em resposta ao estímulo gonadotrófico.

A diminuição dos folículos ovarianos leva ao declínio progressivo dos estrógenos e da inibina. Por mecanismo de retroação, observa-se elevação progressiva das gonadotrofinas FSH e LH, na tentativa de manter a foliculogênese. Estas, atuando sobre o estroma do ovário, fazem com que haja maior produção de androgênios (testosterona e androstenediona). Esses androgênios, juntamente com os produzidos pelas adrenais nos tecidos periféricos, através da aromatase são convertidos em estrona, principal hormônio da mulher no climatério.

É no período do climatério que se verifica redução progressiva importante das dimensões dos ovários. Mulheres após a menopausa apresentam menor volume ovariano que na pré-menopausa, sugerindo que a alteração volumétrica seja principalmente relacionada com a redução da capacidade funcional.

Hipotálamo e Hipófise – O eixo hipotálamo-hipofisário também participa desse processo, pois seu envelhecimento acarreta alterações no metabolismo dopaminérgico e diminuição dos receptores estrogênicos. Embora seja inquestionável que o declínio

no número de unidades foliculares funcionais ovarianas seja o elemento principal da falência reprodutora durante o climatério, atualmente há aumento de evidências de que o processo de envelhecimento está associado a alterações dinâmicas hipotalâmicas e hipofisárias, que são independentes da secreção gonadal de hormônios. Desta forma, é sugerido que a exaustão dos folículos ovarianos possa ser acelerada por perda de sincronia dos sinais neurais.

Endocrinologia

No período do climatério, alterações endócrinas decorrentes sobretudo do declínio da função ovariana são de grande importância. Clinicamente essas modificações se apresentam como insuficiência do corpo lúteo, que nas fases iniciais determina irregularidades menstruais, como espanio ou polimenorreia, evoluindo mais tardiamente para amenorréia por anovulação temporária ou definitiva. Essas modificações no padrão menstrual, sem dúvida, são muito importantes e atingem o ápice com a amenorréia definitiva, caracterizando a menopausa. Essas mudanças decorrem não somente da falência ovariana, mas também de modificações do hipotálamo e da hipófise.

Com a evolução do climatério e a instalação da menopausa, ocorre redução até o quase total desaparecimento da progesterona, do estradiol e da inibina, decorrentes da falência folicular, redução das células secretoras e diminuição dos receptores de gonadotrofinas. Para compensar essas mudanças, há aumento da secreção de androstenediona (principal esteróide secretado pelo ovário na pós-menopausa), pelo estroma do ovário e pelas suprarrenais, que irá sofrer conversão periférica para estrogênios, principalmente estrona.

Mudanças funcionais importantes ocorrem também na unidade hipotálamo-hipofisária, com hiperfunção e hipertrofia evidente, e caracterizada pelo aumento dos níveis de gonadotrofinas. Observa-se elevação progressiva das gonadotrofinas, de início com predomínio de FSH, com valores 14 vezes maiores, e valores de LH três vezes maiores que no período pré-menopausa. Contudo esses padrões são variáveis, principalmente no início da menopausa.

Epidemiologia

Observa-se aumento da expectativa de vida da mulher através dos séculos. Tal fato, associado ao aumento da população feminina por grupo etário, faz com que esse

período constitua prioridade em saúde pública. Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, prevê-se aumento crescente nas próximas décadas de mulheres acima dos 50 anos, igualando-se em número às mulheres mais jovens.

Idade da menopausa

A idade da ocorrência da menopausa parece geneticamente programada para cada mulher, pelo número de folículos ovarianos, mas pode ser influenciada por fatores socioeconômicos e culturais, paridade, tabagismo, altitude e nutrição.

Fatores socioeconômicos — Mulheres que têm longas jornadas de trabalho e exercem atividades estressantes têm mais chances de entrar na menopausa mais cedo.

A literatura apresenta dados extremos entre sociedades que consideram a entrada da menopausa como início da velhice com todas as consequências e países como a Índia, onde há o anseio de atingir a menopausa, pois as mulheres nesse estágio adquirem posição mais elevada na sociedade.

Paridade — Mulheres nulíparas têm menopausa mais precocemente, enquanto o aumento da paridade correlaciona-se à menopausa mais tardia.

Tabagismo — Estudos de caso-controle, relacionando tabagismo e antecipação da menopausa, mostram que a idade da instalação da menopausa é antecipada de 12 a 18 meses. A antecipação em fumantes tem sido explicada pela deficiência estrogênica causada diretamente pelo tabaco, podendo não só antecipar o aparecimento de sintomas da menopausa, mas também das doenças estrógeno-relacionadas, como a osteoporose e as cardiovasculares.

Altitude — Mulheres que vivem em países de altitudes maiores podem apresentar menopausa em idade mais precoce.

Nutrição — Nutrição deficiente e baixo peso levam à ocorrência precoce da idade da menopausa.

Esses fatores explicam a variação da idade da menopausa nos diferentes países: México – 44,3 anos; África do Sul – 46,7 anos; China – 48,9 anos; Arábia Saudita – 48,9 anos; Bélgica – 50,0 anos; Inglaterra – 50,7 anos; Estados Unidos – 51,4 anos e Holanda – 51,4 anos. No Brasil, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística,

a média etária da ocorrência da menopausa é de 48 anos.

Repercussões clínicas do hipoestrogenismo

Sintomas do climatério

Embora o climatério e a menopausa sejam eventos fisiológicos na biologia da mulher, o aparecimento ou não de sintomas dependerá não somente de variações hormonais próprias desse período, mas também de fatores socioeconômicos.

No período do climatério ocorrem alterações na fisiologia da mulher, caracterizadas por alterações hormonais (diminuição dos níveis de estradiol, progesterona e aumento das gonadotrofinas hipofisárias); modificações funcionais (disfunções menstruais, sintomas vasomotores); modificações morfológicas (atrofia mamária e urogenital, alterações da pele e mucosas) e outras alterações em sistemas hormonodependentes, como o cardiovascular e os ossos.

Essas mudanças repercutem na saúde geral da mulher, podendo alterar sua autoestima e qualidade de vida, e também na longevidade.

Manifestações menstruais — No período, da perimenopausa o intervalo entre as menstruações pode diminuir devido ao rápido amadurecimento dos folículos, o que ocorre pelos elevados níveis de gonadotrofinas ou os intervalos menstruais podem estar aumentados pela persistência dos níveis de estrógeno e ausência de progesterona. Quando menstrua, como o endométrio está hiperplasiado por essas alterações hormonais, as menstruações podem ser abundantes e com maior duração.

Manifestações neurogênicas — As manifestações neurogênicas compreendem os sintomas mais comuns da síndrome do climatério, isto é, ondas de calor, sudorese, calafrios, palpitações, cefaleia, tonturas, parestesia, insônia, perda da memória e fadiga. A patogênese das ondas de calor não é conhecida, mas é aparentemente originária no hipotálamo e pode estar relacionada com a queda estrogênica, levando à formação diminuída de catecoléstrógenos no cérebro. Outra hipótese para a gênese das ondas de calor é que a diminuição nos níveis estrogênicos levaria à queda nas concentrações dos receptores de β -endorfinas, resultando na perda da inibição da atividade noradrenérgica e, conseqüentemente, estimulação dos neurônios produtores de GnRH.

Manifestações psicogênicas — Não se acredita que uma mulher emocionalmente adaptada sofra grandes perturbações existenciais no climatério. É possível, no entanto,

que as limitações impostas e a insegurança determinada por quadro clínico exacerbado em decorrência de forte deficiência estrogênica possam influir desfavoravelmente no estado emocional da mulher e interferir no relacionamento familiar, na adaptação sexual e na integração social. Alguns sintomas psíquicos atribuídos a essa fase são: diminuição da autoestima, irritabilidade, labilidade afetiva, sintomas depressivos, dificuldade de concentração e memória, dificuldades sexuais e insônia.

Manifestações metabólicas

Metabolismo ósseo — A idade está associada com progressiva rarefação do esqueleto. A perda óssea é mais considerável e as fraturas osteoporóticas são bastante comuns nas mulheres. A coluna e o colo do fêmur são os pontos usualmente mais comprometidos. O sintoma mais comum da osteoporose da coluna é a lombalgia, e os sinais mais representativos, perda de altura e cifose. A queda de estrogênio faz diminuir a atividade dos osteoblastos e aumenta a atividade dos osteoclastos. Assim, não se forma osso e, o que é mais importante, há reabsorção; a matriz óssea se desfaz e libera cálcio (desmineralização), ocorrendo alta remodelação óssea e instalando-se progressivamente a osteopenia e a osteoporose (que se caracteriza por fragilidade esquelética, baixa massa óssea e qualidade óssea alterada).

Metabolismo lipídico — Os esteróides sexuais podem influenciar o metabolismo lipídico e induzir alterações nas apolipoproteínas que constituem a parte proteica do sistema de transporte dos lipídeos. Tanto a apolipoproteína A (apo-A) como a apolipoproteína B (apo-B) mostram aumento significativo como resultado do decréscimo dos estrógenos sanguíneos. Antes da menopausa, os níveis de LDL (lipoproteína de baixa densidade) são menores e os de HDL (lipoproteína de alta densidade) são maiores nas mulheres se comparados com homens da mesma idade. Após a menopausa, os níveis de LDL aumentam, geralmente excedendo os de homens da mesma idade, com tendência para partículas menores, mais densas e potencialmente mais aterogênicas, enquanto os níveis de HDL diminuem. A deficiência estrogênica da pós-menopausa é considerada como fator relevante na etiopatogenia da doença cardiovascular e das doenças cerebrovasculares isquêmicas.

Manifestações urogenitais - Devido à origem embriológica comum, tanto a bexiga quanto a uretra e órgãos genitais têm respostas semelhantes às mudanças hormonais, especialmente ao estrógeno. O processo atrófico que acompanha a redução estrogênica pode ser verificado no epitélio e tecidos pélvicos de sustentação, tornando a mucosa mais delgada, propiciando prolapsos genitais, além de sintomas vaginais, como ressecamento, sangramento e dispareunia, e uretrais, como disúria, frequência e

urgência miccional.

Manifestações tegumentares — No climatério ocorrem alterações em todas as camadas da pele, que variam com a vulnerabilidade individual, determinada geneticamente, e a influência de agentes externos e internos, que agem sobre ela durante a vida. O hipoestrogenismo atuaria diminuindo a produção de colágeno pela alteração da polimerização dos mucopolissacarídeos. Na derme diminui a síntese de ácido hialurônico e com isto diminui o conteúdo de água. O ressecamento da pele é fator importante, tanto pelo adelgaçamento da epiderme como pela diminuição da capacidade de renovação da camada córnea, o que dificulta a hidratação da pele. Com o avançar da idade, a pele perde a elasticidade, os músculos enfraquecem e ficam frouxos, o coxim subcutâneo dissolve-se e a pele mais afinada perde o apoio, permitindo o aparecimento das rugas. Dada à redução no número de melanócitos, podem aparecer manchas hipocrômicas na pele ou formação de lentigos (sardas) e melnose (pigmento escuro) nas áreas expostas ao sol, devido à hiperplasia de melanócitos da junção dermoepidérmica.

Outras manifestações

Alterações sexuais — À medida que as mulheres evoluem para a menopausa, elas experimentam mudanças na função sexual que são multifatoriais e compreendem domínios biológicos, psicológicos e sociais. Na meia-idade, ter apoio social, estar fisicamente ativa e não ter insônia associou-se a um maior entrosamento e prazer sexuais. Estudo de base populacional em mulheres brasileiras, entre 40 e 65 anos de idade, mostrou que o aumento da idade e os sintomas climatéricos, principalmente os fogachos, foram fatores associados à disfunção sexual. Ter uma boa auto-percepção do estado de saúde e ter um parceiro sexual foram associados a uma melhora da função sexual.

Alterações mamárias — A histologia da mama após a menopausa é de progressiva involução de todos os tecidos componentes da glândula, exceto o adiposo. As mamas tendem a apresentar aumento da gordura ficando mais pesadas, flácidas e pêndulas.

Alterações visuais — Entre os 40-45 anos observa-se a presbiopia em virtude de modificações na acomodação visual.

Alterações dentárias — Modificações metabólicas, circulatórias e tróficas facilitam o descolamento e a retração da gengiva, favorecendo as infecções e as cáries dentárias.

Obesidade — Decorrente das alterações metabólicas, há tendência à obesidade do tipo

androide (circunferência abdominal / circunferência quadril $> 0,8$) e o índice de massa corpórea (peso / altura²) maior que 25.

Prognóstico e perspectivas

As mulheres estão vivendo cada vez mais, entretanto, necessitam de um melhor atendimento tanto do ponto de vista de assistência médica quanto de orientação em relação aos problemas percebidos no climatério, para uma melhor qualidade de vida.

As perspectivas, em decorrência dos avanços tecnológicos, medidas preventivas e terapêuticas, são extremamente favoráveis, desde que profissionais e o Estado responsáveis pela saúde e pelos cuidados sanitários continuem trabalhando conjuntamente e de forma consciente.

Referências Bibliográficas

- 1 - Bagnoli VR; Fonseca AM; Arie PY; Padua MAF & Paixão JS. Climatério. RBM – Rev Bras Med 2007; 64(3): 69-74.
- 2 - Bagnoli VR & Fonseca AM. Etiopatogenia no climatério. In: Sampaio NAP. Fonseca AM, Bagnoli VR, Halbe HW & Pinotti JA. Síndrome climatérica. Série pós-graduação em ginecologia 2. São Paulo: Atheneu: 1999.p.9-14.
- 3 - Fonseca AM & Ribeiro RM. Diferenciação sexual. In: Bagnoli VR, Fonseca AM, Halbe, HW & Pinotti JA (eds.). Malformações Genitais Congênitas. São Paulo: Roca.: 1993. p.1-19.
- 4 - Halbe HW & Fonseca AM. Síndrome do climatério. In: Halbe HW (ed.). Tratado de Ginecologia. São Paulo: Roca. 1993.p.1243-1259.
- 5 - Hess R; Conroy MB; Ness R; Bryce CL; Dillon S; Chang CC; Matthews KA. Association of lifestyle and relationship: factors with sexual functioning of women during midlife. J Sex Med 2009; 6(5): 1358-68.
- 6 - Household survey. Clinics (São Paulo). , v.63, p.775 - 782, 2008.
- 7 - IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – Evolução da Mortalidade, Brasil, 2001. Acesso em 15.06.2008 - www.ibge.gov.br.
- 8 - Jamim C; Sera B & Colau JC. Grossesse après diagnostic de menopause. Contracept Fert Sex 1995; 23(11): 677-681.
- 9 - Lobo RA - Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. Maturitas 2008; 60(1):10-8.
- 10 - Lisabeth LD; Beiser AS; Brown DL; Murabito JM; Kelly-Hayes M; Wolf PA. Age at natural menopause and risk of ischemic stroke – The Framingham heart study, Stroke 2009, 40(4): 1044-9.
- 11 - Metcalf MG; Livesay JH. Gonadotropin excretion in fertile women: effects of age and the onset of the menopausal transition. J Endocrinol 1985; 105: 357.
- 12 - Minarik PA. Sleep disturbance in midlife women. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2009; 38(3): 333-43.

- 13 - Organização Mundial de Saúde – Sistema de informação e estatística. <http://www.who.int/en>. Acessado em 12.11.2008.
- 14 - Pedro AO; Pinto Neto AM; Paiva LHSC; Osis MJ & Hardy E. Idade de ocorrência da menopausa natural em mulheres brasileiras: resultado de um inquérito populacional domiciliar. *Cad. Saúde Pública* 2003, 19(1): 17-25.
- 15 - Pereira Fº AS; Soares A; Petel LA & Resende EG. A perimenopausa – conceito, diagnóstico e tratamento. In: Fernandes CE (Ed.). *Menopausa: Diagnóstico e Tratamento*. São Paulo: Segmento: 2003. p.37-40.
- 16 - Pinto-Neto AM; Paiva LHSC & Carvasan GAP. Climatério: epidemiologia. In: Fernandes CE (Ed.). *Menopausa: Diagnóstico e Tratamento*. São Paulo: Segmento: 2003. p.21-30.
- 17 - Sauerbronn AVD; Fonseca AM; Bagnoli VR; Assis JS & Pinotti JÁ. Efeitos do hipoestrogenismo e do envelhecimento sobre a pele. *Rev Ginecol Obstet* 1998; 9(4):246-251.
- 18 - Speroff L & Fritz MA. Menopause and the perimenopausal transition. In Speroff L & Fritz MA (Eds). *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 2005. p 621-688.
- 19 - Valadares AL; Pinto Neto AM; Osis ;MJ; Conde DM; Sousa MH; Costa-Paiva L. Prevalence of sexual dysfunction and its associated factors in women aged 40-65 years with eleven years or more of formal education: a population-based.
- 20 - Zender R & Olshansky E. Women’s mental health: depression and anxiety. *Nurs Clin Noth Am* 2009; 44(3): 355-64.
- 21 - Valadares AL; Pinto Neto; AM; Osis MJ; Conde DM; Sousa MH; Costa-Paiva L. Depoimentos de mulheres sobre a menopausa e o tratamento de seus sintomas. *Revista da Associação Médica Brasileira* . , v.54, p.299 - 304, 2008.

PERIMENOPAUSA

Conceito, Fisiopatologia, Manifestações Clínicas, Diagnóstico e Tratamento

Introdução

A perimenopausa, considerada um período de transição, importante na vida da mulher, com repercussões físicas e psicológicas. Não possui início e fim bem definidos. A duração média da perimenopausa é de cinco anos (4.8-5.5).

A história clínica de irregularidade menstrual em uma idade acima dos 40 anos, associado ou não a sintomas de hipoestrogenismo, geralmente configura o início desta fase, após descartados outros fatores. Seu fim seria marcado por um ano de amenorréia.

Entretanto, pode-se considerar um período muito importante do climatério, pois é quando a terapia hormonal (TH), se indicada, poderá exercer a maior parte dos seus efeitos benéficos, especialmente em relação ao sistema cardiovascular, osteometabólico e nervoso, remetendo ao conceito de “janela de oportunidade”.

A combinação de cuidados preventivos, mudanças no estilo de vida e diagnóstico precoce, seguido de rápida intervenção, é valiosa na manutenção da qualidade de vida e da saúde das mulheres na perimenopausa.

Conceito

Em 2001, a Sociedade Norte Americana de Menopausa formou um grupo de estudo, com o objetivo de pradonizar a nomenclatura dos estágios da vida reprodutiva feminina, denominado STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop)². Cinco estágios precedem e dois sucedem o final do período menstrual, como mostra a figura abaixo.

Recommendations of Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW), 2001.

Estágios	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Terminologia	IDADE REPRODUTIVA			TRANSIÇÃO MENOPAUSAL		PÓS-MENOPAUSA		
	Inicial	Pico	Tardia	Inicial	Tardia	Inicial	Tardia	
				PERIMENOPAUSA				
Duração do Estágio	VARIÁVEL			VARIÁVEL		1 ano	4 anos	Até a morte
Ciclos menstruais	Regular ou variável	Regular		Duração dos ciclos variável > 7 dias diferente do normal	> 2 ciclos alternados e intervalo de amenorréia > 60 dias		AMENORRÉIA	
Endócrino	FSH normal		FSH↑	FSH↑			FSH↑	

A perimenopausa é conceituada como o período que abrange a fase de transição menopausal e o primeiro ano após a última menstruação. O período de transição menopausal é dividido em duas fases: a inicial, caracterizada por ciclos que variam em duração, mais do que sete dias, quando comparados com o padrão individual e a tardia, em que pelo menos dois ciclos estão alterados, com pelo menos um período de amenorréia excedendo a sessenta dias.

A idade do início da transição menopausal é estimada entre 44-48 anos, com uma variação entre 31-54 anos. A idade em que habitualmente ocorre a última menstruação, situa-se entre 48 e 52 anos, com uma variação de 35-58 anos. Quando a menopausa ocorre antes dos 45 anos é considerada precoce. Mulheres que entram na menopausa antes da idade de 40 anos, são consideradas como tendo uma falência prematura dos ovários.

Fisiopatologia

O futuro reprodutivo da mulher está inicialmente definido ao nascer. Fatores genéticos, patológicos ou ambientais podem encurtar a fase reprodutiva, mas nunca aumentá-la. O número de oócitos presentes nos ovários no momento do nascimento é fator determinante da idade da menopausa. A mulher nasce com um a dois milhões de folículos, mas chega à puberdade com apenas 300.000 a 400.000 oócitos, devido a um processo constante de atresia, que se mantém até a menopausa. A perda folicular ocorre principalmente por este fenômeno, e não pela ovulação.

A morfologia ovariana também sofre alterações. Ao redor dos 40 anos, os ovários começam a diminuir de volume, sendo que esta taxa se desacelera durante a perimenopausa e termina 5 a 10 anos após a menopausa. Esta diminuição é mais evidente no córtex ovariano, como consequência da acentuada redução no número de folículos em crescimento ou em maturação. Já o componente estromal sofre ampliação devido, principalmente, à transformação das células tecais dos folículos atrésicos em células estromais, cuja proliferação é estimulada pelos altos níveis de gonadotrofinas. O tecido de suporte sofre uma esclerose arteriolar obliterativa, que, juntamente com a fibrose cortical, contribui para a diminuição dos ovários.

Os folículos atrésicos possuem menor número de receptores para as gonadotrofinas, culminando com uma produção insuficiente de estradiol, incapaz de induzir o pico ovulatório de LH. Os níveis baixos de estradiol promovem aumento dos níveis de FSH, por mecanismo de *feedback* negativo, o que acelera a depleção folicular. Se a ovulação ocorre, o corpo lúteo formado é geralmente insuficiente, ocasionando ciclos irregulares, com fase lútea encurtada.

Detecta-se, inicialmente, um aumento no nível de FSH e uma diminuição dos níveis de inibina B na fase folicular precoce (primeiros 05 dias da menstruação), com ciclos ainda regulares. Nesta fase, o hiperestímulo folicular eleva temporariamente os níveis de estrogênio, acarretando uma ovulação mais precoce e ciclos mais curtos. Mais tardiamente, os níveis de estradiol diminuem de forma persistente; os de inibina A também diminuem; os de inibina B permanecem baixos e os de FSH, marcadamente altos, ocasionando sangramento uterino disfuncional, ovulação errática, ciclos polimenorréicos seguidos de oligomenorréicos, e, posteriormente, amenorréia a qual, se durar mais de 01 ano, considera-se instalada a menopausa.

Manifestações Clínicas

Embora o início, a duração e os sintomas da perimenopausa variem muito entre as mulheres, os sinais e sintomas mais comuns que sinalizam o declínio da função ovariana são:

Irregularidade menstrual:

O padrão menstrual reflete a mudança no ambiente hormonal. Frequentemente o primeiro sintoma nesta fase de transição é a irregularidade menstrual.

Na perimenopausa 90% das mulheres apresentam irregularidade menstrual. Ocorrem mudanças no padrão menstrual, na duração do ciclo, no volume do fluxo menstrual e na sintomatologia pré-menstrual. Estas alterações podem variar desde períodos de amenorréia a ciclos com intervalos mais curtos ou mais longos, em relação ao ritmo menstrual anterior. O volume do fluxo menstrual também sofre alterações tanto para mais quanto para menos, refletindo as mudanças no padrão ovulatório da mulher. A síndrome pré-menstrual tende a apresentar uma exacerbação dos sintomas.

É necessário que se faça o diagnóstico diferencial com causas orgânicas de sangramento uterino anormal, tais como pólipos, miomas, hiperplasia endometrial ou câncer, também frequentes nesta fase.

Sintomas vasomotores:

Estudos populacionais sugerem que a transição menopausal constitui um período de maior risco para o desenvolvimento de sintomas vasomotores, depressivos e de insônia.

Os fogachos são sensações transitórias, súbitas de calor que se iniciam na parte superior do tronco ou pescoço e sobem em direção à face e a cabeça. Podem durar de alguns segundos a vários minutos e ser acompanhados de profusa perspiração. Quando ocorrem durante o sono, são denominados de suores noturnos. Podem ser precipitados por estresse, calor, bebidas alcoólicas, cafeína e comidas apimentadas, sendo o segundo sintoma mais frequente e ocorrem em aproximadamente 75% das mulheres. A intensidade e a frequência não seguem um padrão e podem persistir por 3 a 5 anos ou mais.

Embora o mecanismo dos fogachos não seja completamente elucidado, é consenso que resulta do declínio nos níveis de estrogênio. O déficit estrogênico leva a um desequilíbrio

no balanço entre a norepinefina e dopamina, causando instabilidade vasomotora.

Entre as prováveis causas de insônia ou transtornos de sono associados à menopausa, destacam-se a ocorrência de sintomas vasomotores, a presença de quadros depressivos e os transtornos respiratórios durante o sono (como apnéia do sono), além de quadros de dor crônica.

Alterações de humor e cognição:

Muitas mulheres se sentem desanimadas, irritadas e cansadas. A flutuação hormonal, que ocorre na perimenopausa, pode desencadear papel importante nos distúrbios do humor. Os esteróide sexuais alteram as atividades neurotransmissoras do cérebro, favorecendo tais distúrbios.

Com relação a depressão, não existem evidências científicas que correlacionem climatério e depressão clínica. A cognição, com destaque para a perda de memória e concentração, também pode estar comprometida, em decorrência dessas alterações hormonais. Fatores psicossociais, comuns nesta fase da vida da mulher, podem contribuir para o aparecimento de sintomas relacionados ao humor e a cognição.

Alterações urogenitais:

As alterações urogenitais são mais frequentes na fase tardia da transição menopausal e na pós-menopausa, já que estão relacionadas a queda na produção de estrogênio. As queixa mais frequentes são incontinência urinária, urgência, disúria, noctúria e polaciúria. A incontinência se deve ao fato de que estruturas importantes para o sistema de continência urinária são estrogênio dependente. E a atrofia da uretra e do trigono vesical podem ser responsáveis por sintomas de polaciúria, sensação de esvaziamento incompleto da bexiga, dentre outros.

Pode haver queixas de irritação, prurido vulvar, bem com dispareunia e redução da lubrificação vaginal, influenciando direta ou indiretamente na vida sexual da mulher.

Outros sintomas:

Mulheres na perimenopausa podem apresentar uma grande variedade de sintomas somáticos, tais como palpitações, cefaléias, obstipação intestinal, mastalgia e ganho de peso.

Mudanças na pele são comumente observadas. A perda de colágeno faz com que a pele fique mais delgada e menos elástica. Sabe-se que o conteúdo de colágeno da pele é dependente de estrogênio. São mais frequentes as manchas por hiperpigmentação, bem como as rugas.

Aumento do risco de doenças crônicas:

O desenvolvimento de osteoporose depende de vários fatores, incluindo a deficiência de estrogênios. À medida que os níveis de estrogênios declinam, na perimenopausa, a massa óssea reduz progressivamente.

A perda se intensifica nos primeiros cinco anos pós-menopausa (2% a 5%), diminuindo a velocidade após este período.

Sendo assim, surge aqui uma grande oportunidade de se agir de forma preventiva, reduzindo o risco de osteoporose no futuro, iniciando uma terapia hormonal, se houver indicação, ou orientando hábitos de prevenção como exercícios físicos regulares, dieta rica em cálcio, exposição à luz solar, redução no consumo de álcool e cafeína e abandono do hábito de fumar.

Outras comorbidades, incluindo hipertensão arterial, dislipidemias, diabetes e hipotireoidismo, também se tornam mais prevalentes nas mulheres na perimenopausa e a avaliação destas condições, aumenta a chance de detecção precoce e tratamento adequado.

Os distúrbios da tireóide são comuns na perimenopausa. O hipotireoidismo pode causar sintomas semelhantes aos que ocorrem em decorrência da falência ovariana progressiva, nesta fase, como fadiga, alterações do humor e ganho excessivo de peso. É necessário que se avalie a função tireoidiana periodicamente.

Diagnóstico:

O diagnóstico da perimenopausa é essencialmente clínico.

Uma história clínica completa e um exame físico minucioso, são as principais ferramentas para o diagnóstico de perimenopausa.

Os níveis de FSH e de estradiol podem flutuar de maneira imprevisível durante o período

de perimenopausa, fazendo com que estes exames não sejam considerados indicadores absolutos do *status* perimenopausal. Dosagens hormonais de FSH e estradiol seriam apenas indicados, nos casos onde há necessidade de investigação da reserva ovariana ou em pacientes hysterectomizadas, onde o parâmetro menstrual está ausente e existe dúvida quanto ao diagnóstico clínico.

Outros exames complementares deverão ser solicitados apenas para diagnóstico diferencial ou como rotina para início de TH, quando indicada. Neste caso, a rotina básica deverá incluir: colpocitologia oncoparásitaria, mamografia bilateral, ecografia transvaginal e exames laboratoriais: perfil lipídico, glicemia e TSH. A ecografia mamária pode ser necessária, pois, geralmente, as mamas ainda são bastante densas nesta fase.

O uso de contraceptivo hormonal combinado oral, após os 40 anos, poderá dificultar o diagnóstico, pois mascara os sintomas de irregularidade menstrual e fogachos, que poderiam já estar ocorrendo.

Para avaliarmos a necessidade ou não de contracepção deve ser realizada a dosagem de FSH no último dia da pausa do contraceptivo hormonal que vem sendo utilizado. Uma dosagem de FSH maior ou igual a 40mUI/ml indica interrupção, com boa segurança. Valores menores indicam ainda a necessidade de método contraceptivo.

Segundo as posições oficiais da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens) atualizadas em 2008 e apoiadas por sociedades afins, a densitometria óssea deve ser solicitada para todas as mulheres com idade entre 40 e 50 anos – período de transição menopausal – que apresentarem fatores de risco para fraturas, como: baixo peso corpóreo, fratura prévia por fragilidade, história familiar de fraturas após os 50 anos de idade em parentes de 1º grau, tabagismo atual, corticoterapia prolongada (dose diária de prednisona acima de 5mg/dia ou equivalente por tempo superior à 03 meses) e sedentarismo. Devem ser usados *Z-scores* para o diagnóstico. Um *Z-score* igual ou inferior à -2,0 desvios-padrão (DP) é definido como “abaixo da faixa esperada para a idade” e um *Z-score* superior à -2,0DP deve ser classificado como “dentro dos limites esperados para a idade”. O banco de dados de referência para o *Z-score* deve ser definido para a população específica.

Tratamento

O objetivo principal do tratamento da mulher na perimenopausa é otimizar a saúde e o

bem estar, durante e após esta fase de transição.

O tratamento deve ser individualizado, na dependência dos sintomas, do estado de saúde geral da mulher e das preferências pessoais.

Orientações quanto a mudanças no estilo de vida são importantes para todas as mulheres na perimenopausa, pois hábitos saudáveis podem reduzir a incidência de doenças crônicas, não só neste período da vida, mas também, nos anos que se seguem.

Um estilo de vida saudável inclui principalmente: alimentação equilibrada, pobre em gordura e rica em grãos e cálcio, exercícios físicos regulares e abandono do hábito de fumar.

A terapia hormonal (TH) nesta fase, uma vez indicada, objetiva o alívio dos sintomas vasomotores, urogenitais e prevenção de osteoporose. Preconiza-se a menor dose efetiva, pelo tempo que for necessário, enquanto os benefícios compensarem os potenciais riscos.

A mulher na perimenopausa pode se enquadrar em uma das seguintes categorias: as que apresentam uma produção adequada de estrogênio com deficiência de progesterona e se beneficiam da reposição de progesterona isolada, na segunda fase do ciclo, e as que apresentam deficiência de estrogênio e progesterona e se beneficiam dos esquemas combinados sequenciais ou contínuos.

Para conhecer os regimes terapêuticos e doses de hormônios empregados recomendamos a leitura do capítulo 10 - - Terapêutica hormonal no climatério.

As mulheres que não desejam fazer uso de TH ou apresentam contra indicação ao uso ou intolerância, podem optar por tratamentos alternativos não hormonais.

Referências Bibliográficas

- 1 - Austgen L; Bowen RA; Rouge M. Pathophysiology of the Endocrine System. Colorado State University, Fort Collins CO, USA. 2003.
- 2 - Avis NE; McKinlay SM. The Massachusetts Women's Health Study: an epidemiologic investigation of the menopause. J. Am. Med. Womens. Assoc. 1995; 50(2): 45-49.
- 3 - Brandão CM; Camargos BM; Zerbini CA; Plapler PG; Mendonça LC; Albergaria B; et al. Posições oficiais 2008 da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens). Arq bras

endocrinol metab 2009;53(1):107-112.

4 - Burger HG; Dudley EC; Hopper JL et al. Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84(11): 4025-4030.

5 - Burger HG; Robertson DM; Baksheev L et al. The relationship between the endocrine characteristics and the regularity of menstrual cycles in the approach to menopause. *Menopause.* 2005; 12(3): 267-274.

6 - Clinical challenges of perimenopause. Consensus opinion of The North American Menopause Society. *Menopause* 2000; 7:5-13.

7 - Conway G. Premature ovarian failure. *Br. Med. Bull.* 2000; 56(3): 643-649.

8 - Dennerstein L; Dudley EC; Hopper JL; Guthrie JR; Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet. Gynecol.* 2000; 96(3): 351-358

9 - Freeman E; Sammel M; Lin H; Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2006; 63(4): 375-382.

10 - Hays J; Ockene JK; Brunner RL; et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003; 348:1839-54.

11 - Joffe H; Soares CN et al. Assessment and treatment of hot flushes and menopausal mood disturbance. *Psychiat Clin North Am.* 2003; 26(3): 563-80.

12 - Krystal AD; Edinger J et al. Sleep in peri-menopausal and post-menopausal women. *Sleep Med Ver.* 1998; 2(4): 243-53.

13 - MacMahon B; Worcester J. Age at menopause. USA – 1960-1962. *Vital Health Stat.* 1966; 11(19): 1-20.

14 - McKinlay SM; Brambilla DJ; Posner JG. The normal menopause transition. *Maturitas.* 1992; 14(2): 103-115.

15 - Randolph JF Jr; Crawford S; Dennerstein L et al. The value of follicle-stimulating hormone concentration and clinical findings as markers of the late menopausal transition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91(8): 3034-3040.

16 - Soules MR; Sherman S; Parrott E et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil. Steril.* 2001; 76(5): 874-878.

17 - Speroff L; Glass RH; Gase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* Lippincott Williams & Wilkins, PA, USA. 1999.

18 - Taffe JR; Dennerstein L. Menstrual patterns leading to the final menstrual period. *Menopause.* 2002; 9(1): 32-40.

19 - Treolar AE. Menstrual cyclicity and the pre-menopause. *Maturitas.* 1981; 3(3-4): 249-264.

20 - Weiss G; Skurnick JH; Goldsmith LT; Santoro NF; Park SJ. Menopause and hypothalamic-pituitary sensitivity to estrogen. *JAMA.* 2004; 292(24): 2991-2996.

FALÊNCIA OVARIANA PREMATURA

Introdução

A falência ovariana prematura (FOP) tem afetado um significativo percentual de mulheres jovens. Este fato deve-se em grande parte aos recentes avanços da oncologia que, embora positivos para o tratamento de diferentes doenças, acarretam algumas consequências negativas pelos tratamentos quimio e radioterápicos. Deste modo, o número de mulheres afetadas aumentou nos últimos anos e esta tendência deve persistir com os avanços da medicina no setor, caso não **haja** mudanças nas linhas de tratamento.

As mulheres com FOP apresentam maiores riscos de mortalidade, doenças cardiovasculares, doenças neurológicas, doenças psiquiátricas, osteoporose, e outras sequelas. A idade de início da deficiência estrogênica parece ser um determinante da saúde à longo prazo. Quanto mais jovens as mulheres com FOP mais severas são as consequências para a sua saúde.

Os pontos críticos na abordagem das mulheres com FOP incluem a dificuldade e atraso no diagnóstico; os aspectos psicológicos, sociais e sexuais relacionados; a infertilidade decorrente; e a deficiência estrogênica que surge com o declínio da função ovariana, a curto e longo prazo.

Conceito e terminologia

A FOP é uma síndrome caracterizada por perda da função gonadal temporária ou definitiva que ocorre antes dos 40 anos de idade. A síndrome apresenta deficiência dos esteróides sexuais e níveis elevados de gonadotrofinas, com dois desvios-padrão acima da média estimada para a população de referência. Esta falência ovariana prematura é uma condição clínica complexa que pode ter inúmeras causas. Não pode ser confundida com a menopausa, uma vez que pode ter uma evolução intermitente, com retorno mesmo que temporário aos ciclos menstruais normais e inclusive com possibilidade de gestação.

Na literatura, a FOP também pode ser referida como “menopausa prematura”, termo este inadequado, ou “hipogonadismo hipergonadotrófico”.

Incidência

A FOP afeta aproximadamente 1% das mulheres abaixo dos 40 anos. Quanto mais jovem a mulher, mais rara a entidade clínica (0,1% abaixo dos 30 anos e 0,01% abaixo dos 20 anos).

A incidência, de acordo com a literatura mundial, varia de 5 a 15%, nos casos de amenorréia secundária. História familiar de FOP está presente em cerca de 4% das pacientes.

Etiologia

A FOP decorre da redução no número de folículos e/ou defeitos nos mecanismos de estímulo ao desenvolvimento folicular (disfunção folicular). (Tabela 1)

Depleção de folículos (aceleração atresia folicular / deficiência folicular primordial)	Síndrome do X Frágil
	Galactosemia
Defeitos no estímulo folicular	Quimioterapia / Radioterapia
	Doenças Infecciosas
	Doenças autoimunes
	Ooforectomias
	Polimorfismos (gene inibina)
	Defeitos enzimáticos intraovarianos
	Mutação receptor de FSH

A depleção do número de folículos pode ocorrer por uma deficiência folicular primordial ou por uma aceleração na atresia folicular.

A maioria das pacientes com número deficiente de folículos apresenta cariótipo normal. Ainda não está estabelecida a causa da apoptose oocitária, com consequente diminuição dos oócitos ovarianos ao nascimento. Assim, as mulheres com esta depleção são classificadas como portadoras de FOP idiopática e constituem a maioria dos casos de falência ovariana espontânea.

A atresia folicular acelerada está associada a fatores genéticos; cromossômicos (anomalias autossômicas e de cromossomos sexuais); imunológicos (como falência poliglandular, que afeta ovários, adrenal e tireóide); infecciosos (ooforites); metabólicos

(galactosemia); e iatrogênicos (ooforectomia bilateral, quimio e/ou radioterapia).

Fatores Genéticos: a FOP pode ser determinada pela redução do número de células germinativas, aceleração da apoptose folicular (causando amenorréia secundária) ou falha na migração das células germinativas para a formação dos ovários (causando amenorréia primária). Habitualmente, mulheres com alterações cromossômicas, desenvolvem FOP antes dos 30 anos. Alterações no gene FMR1 determinam a síndrome do X frágil, com retardo mental e falência ovariana.

Doenças Metabólicas: algumas doenças metabólicas (erros inatos do metabolismo) podem associar-se à FOP. Entre elas: galactosemia (toxicidade da galactose pré ou pós-natal sobre as gônadas?); deficiência da 17 alfa hidroxilase (forma rara de hiperplasia adrenal congênita); hemocromatose; condrodistrofia.

Doenças Autoimunes: Nas últimas três décadas estudos têm sugerido que os mecanismos autoimunes estão envolvidos na patogênese de 30% dos casos de FOP. A ooforite linfocítica autoimune pode levar à FOP espontânea em mulheres com cariótipo normal. Além disso, pode se apresentar de maneira isolada ou como parte de uma síndrome poliendócrinopática autoimune tipo 1. Na tabela 2, enumeramos algumas doenças autoimunes que podem associar-se à FOP.

Tabela 2. Algumas Doenças Autoimunes que podem associar-se à FOP
<ul style="list-style-type: none">• Lúpus eritematoso sistêmico• Diabetes mellitus• Hepatite crônica• Doença de Addison• Miastenia grave• Doença de Chron• Doenças da tireóide• Púrpura trombocitopênica idiopática• Síndrome pluriglandular tipo 1 e 2

Doenças Infeciosas: Inúmeros processos infecciosos podem causar dano ovariano (ooforite). Entre eles: parotidite, tuberculose gonadal (lesão granulomatosa), varicela, citomegalovirose, malária. Embora raras, podem determinar FOP.

Iatrogenia: ooforectomias, radioterapia, quimioterapia. Etiologia que vem se tornando relevante nos últimos anos, devido, sobretudo ao tratamento de leucemias, linfomas, tumores ovarianos. A maior sobrevivida, secundária ao avanço no emprego de agentes terapêuticos, também mostrou que estas medidas (quimio ou radioterapia) podem produzir lesão temporária ou permanente nos ovários.

Na disfunção folicular, algumas pacientes com FOP podem apresentar folículos de aparência normal que, mesmo submetidos a concentrações circulantes adequadas de gonadotrofinas, falham na indução da síntese de estrogênios, resultando em amenorréia hipergonadotrófica. Embora muitas dessas pacientes apresentem uma disfunção ovariana folicular considerada idiopática (síndrome dos ovários resistentes), alguns casos podem revelar uma etiologia diferente. Assim o diagnóstico pode remeter a algumas causas específicas e raras, entre elas a deficiência em enzimas relacionadas com a síntese de estradiol. Estas enzimas (a colesterol-desmolase, 17-20 desmolase e 17- α - hidroxilase) têm um papel importante na síntese ovariana de estradiol. A redução dos níveis sanguíneos de estrogênio por deficiência enzimática leva a retardo puberal, amenorréia primária e níveis aumentados de gonadotrofinas, apesar da presença de folículos primordiais no ovário.

Diagnóstico

Diagnóstico Clínico

A apresentação típica da FOP é uma amenorréia primária, secundária ou oligomenorréia em mulheres com menos de 40 anos de idade, que pode estar ou não acompanhada por fogachos.

Dados obtidos em pesquisa mostram que o diagnóstico é frequentemente demorado, sendo de dois anos o tempo médio para o diagnóstico, desde o estabelecimento da irregularidade menstrual. Mais da metade destas pacientes foi avaliada por 2 ou 3 médicos antes que os testes laboratoriais selassem o diagnóstico (B).

As pacientes com FOP e amenorréia secundária apresentam, em geral, menarca na idade habitual e ciclos inicialmente regulares. Depois de um tempo, estes ciclos tornam-se irregulares variando de oligomenorréia a períodos de amenorréia, até a parada completa das menstruações. O início preciso da FOP é, em muitos casos, difícil de determinar, pois a evolução pode ter um curso flutuante. Os níveis de gonadotrofinas apresentam-se elevados, seguidos por períodos de retorno à normalidade, inclusive com ovulação e ainda com gestação e parto, em menos de 5 % dos casos (D).

Existem situações em que a amenorréia é abrupta. Em outras, a menstruação pode não retornar após a gestação ou após a parada do uso de contraceptivos.

Mais ainda, podem aparecer os sintomas vasomotores, como fogachos e sudorese, alteração de humor e insônia, ressecamento vaginal, desconforto e dor durante a relação sexual, diminuição da libido e da energia. Tardiamente surge a atrofia do trato urogenital, uma maior propensão para vaginites, cistites e dispareunia.

Os sintomas de hipotireoidismo e insuficiência da adrenal podem ocorrer. Na história pregressa deve-se valorizar a presença de infertilidade e abortamento de repetição.

As causas iatrogênicas devem ser pesquisadas, ou sejam, cirurgias ginecológicas, quimioterapia e radioterapia. Infecções progressas, especialmente varicela, ou doenças autoimunes devem ser investigadas(D).

No histórico familiar deve-se pesquisar a história de FOP. Nas mulheres com amenorréia secundária faz-se necessário saber se há casos na família de retardo mental em homens. Em caso positivo, isto pode ser um indício de que as pacientes são portadoras da Síndrome do X frágil(B).

Ao exame físico, exceto pelos sinais de deficiência estrogênica, as mulheres com FOP espontânea não apresentam sinais clínicos marcantes. No entanto, o ginecologista deve procurar por sinais da Síndrome de Turner, de hipotireoidismo, da doença de Addison ou de outras doenças autoimunes(D).

Diagnóstico complementar

Uma vez afastada gestação serão inicialmente solicitadas dosagens de hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), estradiol, prolactina e hormônio estimulante da tireóide (TSH). Não consideramos a dosagem do estradiol imprescindível ao diagnóstico da síndrome. Em geral, como na menopausa, o estradiol sérico é baixo e o FSH é alto.

Ocasionalmente, as mulheres com FOP podem apresentar atividade folicular espontânea. Se os testes hormonais forem realizados durante esta atividade folicular o resultado será normal ou ligeiramente alterado. Caso isto ocorra, os exames deverão ser repetidos após 1 mês(B).

Uma vez feito o diagnóstico, exames mais específicos serão solicitados, dependendo de cada caso, para tentar elucidar a etiologia da FOP, incluindo a pesquisa de doenças autoimunes. A dosagem do estradiol pode ser dispensada diante de sintomas vasomotores ou de outros sinais de deficiência estrogênica.

A avaliação de outros fatores peptídeos ovarianos, como a inibina B e o hormônio antimulleriano (HAM), podem ser feitos, principalmente nos casos em que o conhecimento da fertilidade é importante. Níveis baixos de inibina B podem predir a depleção folicular antes do aumento do FSH. O HAM, que não depende da fase do ciclo, atualmente é a uma alternativa considerada fidedigna para avaliar a reserva ovariana nos casos de FOP (B).

A ultrassonografia pélvica, ou preferencialmente transvaginal, pode identificar a presença e determinar o volume de folículos ovarianos. O próprio volume ovariano pode refletir a reserva ovariana.

Nos casos de amenorréia primária, os ovários podem apresentar-se pequenos e em fitas e o útero com volume diminuído.

A biópsia ovariana pode ser falha e levar a aderências, mesmo por via ecográfica(D).

A FOP induzida iatrogenicamente pode ser devida à ooforectomia bilateral, quimioterapia e radioterapia. O grau de perda da reserva ovariana decorrente das duas últimas intervenções vai depender do tipo e da dose da quimioterapia / irradiação, da idade e da reserva ovariana na época do tratamento.

É importante explicar a necessidade de novos exames para se chegar a uma etiologia. Embora todas as mulheres com este quadro devam ser informadas que a maior parte dos casos de FOP espontânea são idiopáticos (D).

Estudo cromossômico (cariótipo)

Quando a falência ovariana se apresenta como amenorréia primária 50% das mulheres terão cariótipo anormal. No entanto, nos casos de amenorréia secundária, a maioria apresenta cariótipo normal.

As deleções do cromossomo X podem ser responsáveis por mulheres com FOP e amenorréia secundária. Estas mulheres com cariótipo em mosaico (por ex: XX/XO) podem ter desenvolvimento puberal normal, menstruações e até gravidez antes do início da FOP. O diagnóstico preciso não fará diferença na conduta para as pacientes em questão. No entanto, a presença de tais anormalidades dentro de uma família está associada à infertilidade devido a FOP. Esta informação poderá influenciar o planejamento familiar e as decisões familiares. É, portanto, fundamental se obter o cariótipo em todas as mulheres com FOP.

Estudo genético

Aproximadamente 14% das mulheres com história familiar de FOP têm permutação do gene FMR1 (gene da síndrome do X frágil) comparadas com 2% das mulheres com FOP esporádica. Estas mulheres têm um risco maior de ter uma criança com retardo mental e podem ser uma das 5 a 10% que engravidam após retorno espontâneo da atividade ovariana(B).

Anticorpos autoimunes

A FOP é frequentemente associada a doenças autoimunes, particularmente hipotireoidismo (25%), doença de Addison (3%) e diabetes mellitus (2,5%). Um pequeno subconjunto destas mulheres apresenta anticorpos anticélulas produtoras de esteróides (ACPE). Este grupo, que pode ser identificado com a pesquisa de anticorpos antiadrenal, está em risco de insuficiência adrenal. Assim, apresenta uma condição potencialmente fatal (B).

Nos casos de síndrome pluriglandular autoimune (SPA), a forte associação desta síndrome com FOP torna o rastreamento para esta condição essencial.

Rastreamento para infecção

Sarampo, tuberculose, malária, varicela e shigella podem associar-se à FOP. Na maioria dos casos, após a completa remissão da doença, há um retorno completo da função ovariana. Deste modo, o rastreamento destas patologias só deverá ser feito em situações muito particulares.

Relação médico-paciente e FOP

O manejo clínico da paciente com FOP é abrangente e envolve o suporte emocional desde o momento do diagnóstico, a abordagem da infertilidade, o tratamento hormonal e a prevenção / tratamento de doenças associadas (autoimunes) ou decorrentes do próprio hipoestrogenismo.

O diagnóstico da FOP é traumático e difícil de ser aceito pelas mulheres. Portanto, uma abordagem cuidadosa e sensível deve ser planejada pelo médico. Em um estudo, o grau de estresse emocional sofrido pelas mulheres se correlacionou positivamente com a maneira insatisfatória como elas receberam o diagnóstico. Em 71% das mulheres deste estudo observacional este tipo de insatisfação foi identificado. Os médicos não

souberam transmitir a contento o problema.

Tratamento

Apesar de a FOP apresentar diferentes etiologias, os princípios fundamentais do tratamento para todas as portadoras são a terapia de reposição hormonal (TRH) e a saúde reprodutiva.

Terapia de reposição hormonal/ Outras medidas

A TRH é fundamental para o controle dos sintomas vasomotores, dos problemas psicosexuais e das alterações cognitivas e urogenitais. Além disso, reduz os riscos a longo prazo para doença cardiovascular, osteoporose e doença de Alzheimer.

No caso da FOP, a TRH deve ser vista como a simples necessidade de substituição de hormônios ovarianos numa situação de evidente hipogonadismo e suas consequências a curto e longo prazo. Este conceito também fundamenta o tempo de uso da terapia hormonal, que deve ser continuada até os 50 anos, idade média da menopausa, quando então será reavaliada.

Não há dados comparando as diferentes formas de administração e os vários regimes de tratamento. A TRH nas pacientes com FOP deverá, portanto, ser individualizada.

O esquema terapêutico poderá ser sequencial ou contínuo, dependendo do desejo da paciente de menstruar ou não.

A dose do estrogênio a ser prescrita deve alcançar níveis séricos de estradiol correspondentes ao de um ciclo menstrual normal. Na prática clínica esta dose é maior do que aquelas normalmente utilizadas nas mulheres na pós-menopausa natural nos seus cinquenta anos de idade. Assim, doses de 2mg de estradiol micronizado (E2), 0,9–1,25mg de EEC ou 100mcg de estradiol transdérmico, podem ser necessárias. A via subcutânea necessita inserção no abdome, braço ou glúteos do *pellet* de 25–50mg de estradiol, o qual fará a liberação lenta do mesmo por aproximadamente 6 meses. A via vaginal que oferece uma absorção predominantemente local é menos utilizada, ficando restrita a casos específicos.

A progesterona e os progestagênicos são utilizados na TRH de pacientes com FOP e presença de útero para evitar a hiperplasia endometrial. Podem ser usados por via

oral, vaginal, intramuscular, transdérmica e intrauterina. Suas ações e efeitos adversos relacionam-se às diferentes formas de administração.

O sistema intrauterino de levonorgestrel que libera 20µg/dia poderá ser utilizado em mulheres que desejam a TRH contínua e contraceção.

Vale lembrar que os estrogênios utilizados para o tratamento da FOP não suprimem a ovulação mesmo em regimes contínuos e conseqüentemente não impedem a concepção, uma vez que nem sempre normalizam os níveis de gonadotrofinas.

Os contraceptivos hormonais podem ser empregados em pacientes saudáveis e não tabagistas quando presente a preocupação com gravidez na suspeita de reserva folicular remanescente.

A reposição androgênica também pode ser considerada nas mulheres com FOP, especialmente nas ooforectomizadas, em terapia estrogênica, e que apresentam fadiga persistente e perda ou diminuição da libido.

Além da TRH, medidas de prevenção da osteoporose devem ser associadas e incluem atividade física diária com peso e orientação nutricional adequada. Recomenda-se evitar o tabagismo e o abuso de bebidas alcoólicas. A suplementação de cálcio na dose de 1000 a 1500mg/dia com vitamina D deve ser encorajada(D)

Saúde reprodutiva

As mulheres, em que a fertilidade é uma prioridade, devem ser orientadas a procurar concepção assistida por fertilização *in vitro* (FIV) com óvulo de doadora.

Avanços na tecnologia de transplante de tecido ovariano criopreservado e a maturação *in vitro* dos oócitos derivados das células tronco, poderão possibilitar que algumas mulheres com FOP utilizem seus próprios óvulos para FIV.

A adoção poderá ser discutida como outra forma de construção familiar.

Mulheres com história importante de FOP familiar devem considerar a possibilidade de criopresevação de oócito ou embrião, uma vez que não existem testes inteiramente confiáveis para garantir a reserva ovariana. (D).

FOP e função sexual

A FOP causa um grande impacto na sexualidade feminina e na qualidade de vida. Este impacto está relacionado com a fase da vida em que ocorre a falência ovariana, assim como a fatores relacionados ao parceiro sexual, à família e ao contexto sociocultural destas mulheres. A idade é um fator crítico: quanto mais cedo ocorre a FOP, maiores as dificuldades em muitos aspectos da sexualidade.

Ainda mais, a disfunção sexual vai ser modulada pelas diferentes etiologias da FOP.

Com a TRH apropriada e o trabalho de aceitação das perdas real e simbólica originadas pela FOP, voltados tanto para a mulher quanto para o seu parceiro, o relacionamento sexual pode ser satisfatório.

O ajuste sexual é dificultado quando as pacientes são jovens, solteiras ou têm relacionamento difícil com o parceiro. Outros fatores deteriorantes da função sexual relacionam-se ao baixo nível socioeconômico, à infertilidade quando esta é considerada a perda principal e à falta de aceitação da infertilidade pelo parceiro.

A melhoria da função sexual requer uma compreensão médica da vulnerabilidade da paciente e da avaliação dos fatores mantenedores e precipitantes da disfunção sexual. É preciso, portanto, adotar uma abordagem médica e psicosexual adequada³.

Monitoramento das pacientes

As pacientes com FOP devem ser avaliadas anualmente para o adequado controle da sua saúde e monitoramento da TRH.

Conclusões

A paciente com FOP deverá ser abordada de maneira especial levando-se em conta a sua dificuldade em lidar com o diagnóstico. A conduta deverá incluir tanto o tratamento medicamentoso quanto a abordagem psicosexual e a orientação sobre a gravidez.

Referências Bibliográficas

- 1 - Allingham-Hawkins DJ; Babul-Hirji R; Chitayat D et al. Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: the International Collaborative POF in Fragile X study--preliminary data. *Am J Med Genet* 1999; 83(4): 322-5.
- 2 - Alzubaidi NH; Chaplin HL; Vanderhoof VH; Calis KA; Nelson LM. Meeting the needs of young women with secondary amenorrhea and spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 2002; 99:720-5.
- 3 - Bakalov VK; Vanderhoof VH; Bondy CA; Nelson LM. Adrenal antibodies detect asymptomatic autoimmune adrenal insufficiency in young women with spontaneous premature ovarian failure. *Hum Reprod.* 2002; 17:2096-2100.
- 4 - Boyers SP; Luborsky JI; DeCherney AH. Usefulness of serial measurements of serum follicle stimulating hormone, luteinizing hormone and estradiol in patients of premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1988; 50:408-12. Bussani C, Papi L, Sestini R. Premature ovarian failure and fragile X permutation: a study on 55 women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 112:189-191.
- 5 - Bussani C; Papi L; Sestini R; Baldinotti F; Bucciantini S; Bruni V; Scarselli G. Primary ovarian insufficiency: X chromosome defects and autoimmunity. *Journal of Autoimmunity.* 2009; 33(1): 35-41.
- 6 - Coulam CB; Adamson SC; Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet. Gynecol.* 1986; 67: 604-6.
- 7 - Falorni A; Laurenti S; Candeloro P; Perrino S; Coronella C; Bizzarro A. Steroid-cell autoantibodies are preferentially expressed in women with premature ovarian failure who have adrenal autoimmunity. *Fertil Steril.* 2002; 78: 270-9.
- 8 - Graziottin A; Basson R. Sexual dysfunction in women with premature menopause. *Menopause.* 2004; 11(6):766-77.
- 9 - Goff AA; Convington SN; Halverson LR; Fitzgerald OR; Vanderhoof V; Calis K et al. Assessing the emotional needs of women with spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril.* 2005; 83(6):1734-40.
- 10 - Horner E. Kay A & Panay N. Managing women with premature ovarian failure at a main teaching hospital. *Maturitas.* 2006; 54:S50.
- 11 - Lawrence M. N; Sharon N C; Robert W R . An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. *Fertil Steril.* 2005; 83(5): 1327-32. Panay N, Kalu E. Management of premature ovarian failure *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2009; 23(1):129-40.
- 12 - Nelson LM; Bakalov VK. Mechanisms of follicular dysfunction in 46,XX spontaneous premature ovarian failure. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 2003; 32:613-37.
- 13 - Nelson LM. Primary ovarian insufficiency. *NEJM.* 2009; 360(6):606-14.
- 14 - Pardini DP; Silva RC; Clapauch R. Falência Ovariana Precoce. http://www.projetodiretrizes.org.br/6_volume/22-Falenciaovar.pdf acessado em 10/10/2009.
- 15 - Rees M & Purdie D. Premature menopause. In: *Management of the menopause: the handbook.* 4ª ed. London: Royal Society of Medicine Press; 2006. p. 142-49. Shuster LT; Rhodes DJ; Gostout BS; Grossardt BR; Rocca WA. Premature menopause or early menopause: Long- term health onsequences. *Maturitas.*

2009; doi: 10.1016

16 - Scheffer J B; Lozano D M; Frydman; R; Fanchin; R. Relação entre os níveis séricos do hormônio anti-Mulleriano, inibina B, estradiol e hormônio foliculo estimulante no terceiro dia e o status folicular ovariano. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2007;29(4):86-191.

17 - Vilodre LC; Moretto M; Kohek MBF; Spritzer PM. Arq Bras Endocrinol Metab 2007; 51(6): 920-929.

ABORDAGEM CLÍNICA E EXAMES COMPLEMENTARES NO CLIMATÉRIO

Introdução

A abordagem clínica e a solicitação de exames complementares devem merecer do ginecologista quando do atendimento de mulheres no período do climatério um enfoque geral que inclua as preocupações com a atenção primária de saúde. Não deve o ginecologista perder esta oportunidade restringindo-a apenas ao atendimento especializado em si.

Anamnese

Durante a anamnese deve-se levar em conta, preliminarmente, a idade da menopausa. Esta tem importância na cronologia dos sintomas menopáusicos, no desenvolvimento das doenças cardiovasculares e da osteoporose. A síndrome menopáusica é composta pelos chamados, sintomas vasomotores e pelas modificações atróficas. Entre os primeiros, os mais disseminados e incômodos são as ondas de calor, também denominadas de fogachos. Tais sintomas podem ocorrer mesmo antes de estabelecida a menopausa. Nessas circunstâncias deixam prova inequívoca do hipoestrogenismo reinante, dispensando qualquer comprovação laboratorial nesse sentido.

As alterações menstruais, quando presentes, podem denunciar as irregularidades da maturação folicular, que também aparecem, por vezes, no período da pré-menopausa.

As ondas de calor se apresentam como sintomas bem definidos. Ocorrem inicialmente, de preferência, no período noturno. As pacientes referem que, não raro, são despertadas do sono pela presença dos sintomas. Dessa forma, podem perturbar seriamente a qualidade do sono. A insônia, por seu turno, está frequentemente associada às ondas de calor. Em decorrência das alterações do sono, observa-se que as pacientes, em geral, procuram auxílio médico.

As ondas de calor perduram, em geral, por um a dois anos e desaparecem gradativamente. Cerca de um quarto das mulheres relata duração superior a cinco anos. Excepcionalmente, observam-se esses sintomas tardiamente, em torno da sétima ou oitava década. Os fogachos acometem cerca de 75% das mulheres no período do climatério.

Outros sintomas podem acompanhar a síndrome menopáusicas. Entre esses, a depressão e os episódios de cefaléia. Os transtornos emocionais são comumente pouco valorizados como indicativos de hipoestrogenismo e, não raro, interpretados como de causas psicologicamente puras, originadas de conflitos do cotidiano, comuns nesse período da vida.

São comuns as queixas de disfunções sexuais, com diminuição do interesse ou desejo, da satisfação e do número de relações sexuais. Frequentemente ocorre a queixa de dispareunia, quase sempre associada à atrofia urogenital.

A atrofia urogenital se constitui no outro braço da síndrome menopáusicas. O aparelho reprodutor e as vias urinárias têm origem embriológica comum. O epitélio vaginal é rico em receptores de estrogênios. Também a uretra contém receptores de estrogênio, embora não se tenham descrito esses receptores na bexiga. Dessa forma, a queda dos níveis estrogênicos compromete igualmente uretra e vagina. De outra parte, ambos são responsivos à terapêutica de reposição estrogênica, por via local ou sistêmica.

Os quadros de atrofia urogenital são encontrados com frequência em mulheres pós-menopáusicas, sendo relatada, em diferentes estudos, incidência que varia de 15 a 38%, em mulheres acima dos 55 anos de idade.

Ao contrário dos sintomas neurovegetativos, de instalação precoce, os sintomas e sinais decorrentes da atrofia urogenital são de manifestação em geral mais tardia, decorridos alguns anos de pós-menopausa. Uma vez estabelecida, a atrofia urogenital não mostra tendência à regressão espontânea, implicando em rica e duradoura sintomatologia, com graves prejuízos à qualidade de vida das pacientes acometidas.

As pacientes referem, com frequência, prurido vaginal, sensação de ardência, episódios de sangramento, secura vaginal além de dispareunia. Os sintomas urinários, mais comumente relatados, são poliúria, micção dolorosa, urgência e incontinência urinária de esforço. Observam-se também, amiúde, episódios de infecções urinárias.

Para avaliação quantitativa da síndrome menopáusicas, alguns índices, denominados de índices menopausais, foram criados. Todos têm, como princípio, a somatória ponderal dos sintomas menopausais. Expressam, assim, de forma numérica, a intensidade da sintomatologia, prestando-se ao acompanhamento do quadro ao longo do tempo. São úteis na avaliação da efetividade dos tratamentos empregados nestas pacientes. Entre estes, um dos mais comumente empregados é o de Blatt e Kuppermann. (Tabela 1)

Os antecedentes familiares devem ser revisados na busca de possíveis moléstias que possam ter fundamentação hereditária. Investigar sistematicamente a presença de doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, osteoporose e câncer, principalmente das mamas e do útero.

TABELA 1 - índice menopáusico de Blatt e Kuppermann

Sintomas	Peso	Intensidade				
		Ausente (0)	Leve (1)	Moderado (2)	Grave (3)	Total
Ondas de calor	4					
Sudorese	2					
Parestesia	2					
Insônia	2					
Artralgia	2					
Mialgia	1					
Fadiga	1					
Cefaléia	1					
Irritabilidade	1					
Vertigem	1					
Psicolabilidade	1					
Palpitação	1					
Total						

O exame físico realizado na primeira consulta inclui tomadas de pulso, pressão arterial e peso. Além disso, deve-se proceder a cuidadoso exame da pele e fâneros, ausculta cardíaca, exame das mamas, do abdômen e exame ginecológico.

O exame ginecológico, quando presente a atrofia urogenital, revela adelgaçamento da mucosa vaginal, geralmente de coloração rosa-pálida. Há perda de rugosidade, com diminuição da distensibilidade e encurtamento da vagina. Essas alterações propiciam o traumatismo fácil, sendo comum o aparecimento de sangramento às manobras do exame ginecológico.

O relaxamento pélvico, em decorrência também do hipoestrogenismo, pode levar ao aparecimento das distopias uterogênicas. De outra parte, o exame ginecológico permite a avaliação uterina e a presença de eventual aumento do volume ovariano ou presença de massas anexiais.

A história nutricional e a prática de exercícios devem ser investigadas. Precisam ser conhecidos os hábitos alimentares, principalmente a ingestão diária de cálcio (laticínios em geral), fibras e gorduras. Convém saber o tipo, a frequência, a duração e a intensidade dos exercícios, quando regular ou excepcionalmente praticados.

O diagnóstico da síndrome menopáusicas é essencialmente clínico, não necessitando, salvo em raras ocasiões, da realização de exames complementares. Não se faz uso rotineiro das dosagens de gonadotrofinas, esteróides sexuais e da colpocitologia hormonal. A sintomatologia dá subsídios suficientes para o diagnóstico em questão. Reservam-se os exames subsidiários para situações onde existam dúvidas diagnósticas, a exemplo das encontradas para constatação das síndromes de falências ovarianas prematuras.

Rastreamento das doenças crônicas

O rastreamento e a identificação das doenças crônicas, em especial daquelas de mais interesse para esse período da vida, deve fazer parte obrigatória do protocolo de investigação de mulheres no climatério. Cabe lembrar que o ginecologista tem esta oportunidade com mais frequência do que outros especialistas, pelo fato de ser rotineiramente visitado por suas pacientes e ser tido pelas mesmas como seu primeiro médico.

Entre as doenças crônicas nesta etapa da vida, cabe destaque às doenças cardiovasculares e à osteoporose.

- Doenças Cardiovasculares

As doenças cardiovasculares (DCV) ocupam lugar de destaque entre as afecções crônicas, por sua alta morbidade e mortalidade. Sua incidência, principalmente o infarto do miocárdio e o acidente vascular cerebral, aumentam dramaticamente com o envelhecimento populacional, especialmente nas mulheres. São a causa-líder de mortes entre as mulheres, superando as taxas de câncer e outras doenças.

Os fatores de risco clássicos para o desenvolvimento das DCV são: hipertensão arterial, diabetes melitus, tabagismo, colesterol elevado, o sedentarismo e dieta inadequada entre outros. Porém, apesar dos grandes avanços observados nos últimos anos nas possibilidades de prevenção, a maioria da população feminina desconhece se apresentam fatores de risco, e muitas vezes não os controlam adequadamente.

Um evento coronariano agudo é a primeira manifestação da doença aterosclerótica em pelo menos metade dos indivíduos que apresentam essa complicação. Desta forma, a identificação dos indivíduos assintomáticos que estão mais predispostos é crucial

para a prevenção efetiva com a correta definição das metas terapêuticas. A estimativa do risco de doença aterosclerótica resulta do somatório do risco causado por cada um dos fatores de risco mais a potenciação causada por sinergismos entre alguns desses fatores. Diante da complexidade destas interações, a atribuição intuitiva do risco frequentemente resulta em subestimação ou superestimação dos casos de maior ou menor risco, respectivamente. Para contornar esta dificuldade, diversos algoritmos têm sido criados baseados em análises de regressão de estudos populacionais, através dos quais a identificação do risco global é aprimorada substancialmente. Dentre os algoritmos existentes, o Escore de Risco de Framingham (ERF) tem sido um dos mais indicados. Nele se estima a probabilidade de ocorrer infarto do miocárdio ou morte por doença coronária no período de 10 anos em indivíduos sem diagnóstico prévio de aterosclerose clínica. Embora esta estimativa de risco seja sujeita a correções conforme indicadores epidemiológicos da população estudada, o ERF identifica adequadamente indivíduos de alto e baixo risco (tabela 2).

Tabela 2 - Escore de risco de Framingham para cálculo do risco de infarto do miocárdio ou morte em 10 anos em mulheres

Idade	Pontos	Colesterol Total (mg/dL)					Tabagismo		Total de pontos Mulheres	Risco absoluto 10 anos (%)	
		<160	160-199	200-239	240-279	≥280	Não	Sim			
20-34	-7								<9	<1	
35-39	-3	0	4	8	11	13	0	9	9	1	
40-44	0								10	1	
45-49	3	0	3	6	8	10	0	7	11	1	
50-54	6								12	1	
55-59	8	0	3	6	8	10	0	4	13	2	
60-64	10								14	2	
65-69	12	0	1	2	3	4	0	2	15	3	
70-74	14								16	4	
75-79	16	0	1	1	2	2	0	1	17	5	
									18	6	
PA sistólica (mmHg)		Não tratada		Tratada		HDL-C (mg/dL)		Pontos		19	8
<120		0	0						20	11	
120-129		1	3			≥60	-1		21	14	
130-139		2	4			50-59	0		22	17	
140-159		3	5			40-49	1		23	22	
≥160		4	6			<40	2		24	27	
									≥25	≥30	

OBS: são consideradas tabagistas mulheres que fumam > 1 cigarro no último mês. Hipertensão tratada é aquela de indivíduos em uso de medicação anti-hipertensiva.

A síndrome metabólica (SM) tem particular interesse quando se considera o risco cardiovascular. O excesso de peso associado ao acúmulo de gordura na região mesentérica, obesidade denominada do tipo central, visceral ou androgênica, está associado a maior risco de doença aterosclerótica. A medida da circunferência abdominal nos permite identificar portadores desta forma de obesidade e deve ser avaliada com o paciente de pé, ao final da expiração, no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca ântero-superior, com fita inelástica, em posição horizontal. Em geral, essas mulheres apresentam dislipidemia (triglicérides elevados, HDL-C baixo, partículas de LDL pequenas e densas, hiperlipidemia pós prandial), resistência à insulina e hipertensão arterial sistêmica, condições que em conjunto caracterizam a síndrome metabólica. Os

critérios da Federação Internacional de Diabetes (IDF) com valores diferenciados para a glicemia de jejum e para a circunferência abdominal respeitando as diferentes etnias (Tabela 3) tem sido empregados para o diagnóstico da SM. O ERF deve ser igualmente utilizado em portadores de SM que não apresentem doença aterosclerótica significativa ou seus equivalentes. No entanto, em qualquer categoria de risco, a presença da SM constitui um fator agravante (grau de recomendação IIa, nível de evidência B).

Tabela 3 - Critérios diagnósticos para síndrome metabólica

Critério	Definição
Obesidade abdominal	
Homens	
Branco de origem europeia e negros	≥ 94 cm
Sul-asiáticos, americanos e chineses	≥ 90 cm
Japoneses	≥ 85 cm
Mulheres	
Branca de origem europeia, negra, sul-asiática, americana chinesa	≥ 80 cm
Japonesa	≥ 90 cm
TG	≥ 150 mg/dL ou tratamento para hipertrigliceridemia
HDL-colesterol	
Homens	< 40 mg/dL
Mulheres	< 50 mg/dL
Pressão arterial sistêmica	
Sistólica ou Diastólica	≥ 130 mmHg ou tratamento para HAS
	≥ 85 mmHg ou tratamento para HAS
Glicemia de jejum	≥ 100 mg/dL ou tratamento para DM

O diagnóstico de síndrome metabólica requer a presença de obesidade abdominal, como condição essencial e dois ou mais dos critérios expostos na tabela 3.

A utilização dos exames de imagem (ultrassom de carótidas para média da espessura íntima média-IMT; tomografia computadorizada para cálculo de escore de cálcio coronário) para detecção da aterosclerose subclínica não são preconizados como ferramentas de rotina na estratificação de risco, mas podem ser incorporados de forma individualizada em indivíduos que apresentem história familiar de doença aterosclerótica precoce ou que sejam considerados como de risco intermediário segundo o ERF (grau de recomendação IIa, nível de evidência B).

- Osteoporose pós-menopáusia

A Osteoporose é uma doença bastante comum, que afeta muitas mulheres no final de suas vidas. O máximo da massa do esqueleto é alcançado da 3^o à 4^o década de vida (em média, aos 35 anos de idade). O esqueleto humano não é uma estrutura inerte. Ele sofre um contínuo processo de remodelagem. A reabsorção e a formação ósseas, quando a homeostasia é ideal, estão em equilíbrio, implicando, no final do ciclo de remodelagem, em quantidade de osso inalterada.

Aparentemente, existe um nível de densidade óssea, acima do qual as fraturas osteoporóticas não ocorrem. Abaixo deste, o risco aumenta progressivamente, de forma contínua. Existem dois fatores que determinam a densidade óssea e o risco da fratura: o pico da massa óssea adulta (a real quantidade de osso no esqueleto) e a subsequente perda óssea.

Deve-se proceder à identificação das pacientes de risco e, quando disponível, à densitometria óssea. A análise dos marcadores bioquímicos da remodelação óssea é complexa e, por vezes, dispendiosa. Envolve múltiplos exames, com superposição de valores normais e alterados, tornando difícil a sua interpretação, não se prestando, dessa forma, no presente momento, aos propósitos de rastreamento da osteoporose.

A identificação das pacientes de risco para osteoporose é o mais importante trabalho do clínico. A análise dos fatores de risco para o desenvolvimento da osteoporose pode ser apreciada na Tabela 4.

Tabela 4 - Fatores de risco para osteoporose

Primários ou idiopáticos	Secundários
<p><i>Inevitáveis</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Raça branca e oriental • História familiar • Menopausa natural ou cirúrgica • Fenótipo: baixa estatura, magra <p><i>Aceleradoras</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatores nutricionais Cálcio< Vitamina D< <p><i>Roubadoras de osso</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cafeína • Proteínas • Fibras • Alimentos ácidos • Sal, álcool • Inatividade física • Tabagismo 	<p><i>Condições médicas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiência renal crônica • Gastrectomias e anastomoses intestinais • Síndromes de má-absorção <p><i>Endocrinopatias</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hiperparatiroidismo • Hipertiroidismo • Diabetes <p><i>Medicações</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticonvulsivantes • Antiácidos (com alumínio) • Hormônios da tireóide

Os fatores de risco podem também ser classificados em maiores e menores, sendo que os primeiros são expressos por idade superior aos 65 anos, fratura vertebral, fratura por fragilidade após os 40 anos, história familiar de fratura osteoporótica, uso de glicocorticóide por período superior a três meses, má absorção intestinal, hiperparatireoidismo primário, quedas frequentes, hipogonadismo, menopausa precoce (anterior aos 45 anos) e osteopenia na avaliação do RX. Com relação aos fatores apresentados como menores, temos a artrite reumatóide, história clínica de hipertireoidismo, uso de anticonvulsivantes, baixa ingestão de cálcio, tabagismo, alcoolismo, ingestão excessiva de cafeína, peso inferior aos 57 kg, perda de peso superior a 10% daquele aos 25 anos e uso crônico de heparina (D).

A densidade mineral óssea (DMO) medida pela densitometria óssea é comumente utilizada no diagnóstico da osteoporose e como preditor individual para o risco de fratura (B). A OMS propôs uma classificação diagnóstica para a densidade mineral óssea baseada no T-score (referente ao número de desvios padrões acima ou abaixo da média para adultos jovens), que reconhece três categorias: normal (T-score ≥ -1), osteopenia (T-score < -1 e $> -2,5$) e osteoporose (T-score $\leq -2,5$) (D).

Não existe dúvida de que a massa óssea expressa através da DMO se constitui em um componente importante do risco de fratura, fazendo com que este exame seja muito importante na identificação de pacientes de risco para fraturas osteoporóticas. Existem, no entanto, outras anormalidades de microarquitetura, em particular as relacionadas com a densidade e integridade trabecular óssea, que contribuem para a resistência óssea. Assim, uma densidade mineral óssea baixa e uma densidade mineral normal implicam, respectivamente, em risco maior e menor para a ocorrência de uma fratura osteoporótica. No entanto, frente a estes achados densitométricos, não se pode garantir que no primeiro caso a fratura osteoporótica irá ocorrer e que no segundo caso o paciente não apresenta risco desse desfecho clínico. Estes achados densitométricos apenas refletem um risco maior ou menor de fratura de fragilidade óssea. Vê-se, portanto, que existem lacunas na identificação de pacientes de risco para fraturas de fragilidade não inteiramente preenchidas pela densitometria óssea.

O ideal é que se disponha da análise conjunta da densidade mineral óssea e dos fatores de risco para fraturas osteoporóticas. Entretanto, quando a densitometria óssea não está disponível, a análise judiciosa dos fatores de risco pode dar ao clínico uma boa idéia da indicação ou não dos fármacos redutores do risco de fraturas. A título de exemplo, mesmo sem conhecer a densidade mineral óssea, o tratamento estaria indicado caso estivéssemos à frente de uma paciente idosa, magra, fumante, com antecedentes de fratura vertebral prévia e com artrite reumatóide. Não tratá-la por não dispormos do

exame densitométrico ósseo seria o mesmo que deixar de tratar um caso clínico típico de pneumonia por não dispomos naquele momento de uma radiografia de tórax.

Pelas razões expostas, existem esforços para se construir índices que expressem o risco de fraturas de fragilidade considerando conjuntamente os fatores conhecidos de risco e a DMO. O mais conhecido e divulgado é o FRAX (Fracture Risk Assessment Tool). Trata-se de uma ferramenta proposta pela Organização Mundial de Saúde para estimar o risco de fraturas osteoporóticas de um paciente específico para os próximos dez anos e a partir de um determinado patamar de risco considerá-lo candidato ao tratamento com fármacos redutores do risco de fraturas. Os cálculos do FRAX também levam em conta a relação custo-efetividade dos tratamentos farmacológicos. Os fatores de risco constituem a base do FRAX para estimar o risco de fraturas osteoporóticas. Estes podem ser considerados isoladamente ou em associação com a densidade mineral óssea do colo do fêmur. Parece claro, no entanto, que a associação dos fatores de risco com a densidade mineral óssea se presta melhor a estimar o risco de fraturas do que cada um deles isoladamente.

De outra parte, embora se reconheça que expressar a probabilidade do risco de fratura em dez anos é clinicamente mais útil do que expressá-la através do risco relativo de fratura, parecem existir algumas falhas pontuais no FRAX para apurar o risco absoluto de fraturas impedindo uma aprovação unânime para o seu emprego na prática clínica. Ademais, não existem dados disponíveis para que o FRAX seja aplicado indistintamente em diversas populações de distintas regiões do mundo, incluindo o Brasil.

Depreende-se, pelas considerações acima, que o juízo clínico considerando em conjunto os fatores de risco e a DMO pode oferecer uma estimativa correta do risco de fraturas de fragilidade e contribuir para a seleção das pacientes candidatas à medidas profiláticas ou terapêuticas mais apropriadas a cada caso.

- Demais comorbidades

Outros transtornos, não tão relevantes quanto às doenças cardiovasculares, e a osteoporose, podem acometer mulheres climatéricas, devendo ser lembrados, pelos graves prejuízos que acarretam à qualidade de vida. Cabe lembrar os déficits visuais e auditivos, para os quais o ginecologista deve estar atento, no sentido de encaminhar as pacientes para investigação e tratamento especializado.

O hipotireoidismo parece ter alta incidência em mulheres acima dos 50 anos de idade. Por essa razão, alguns entendem que a avaliação da função da tireóide deva ser feita

rotineiramente em mulheres acima dessa idade. Parece apropriado, no entanto, que a dosagem do TSH deva estar alinhada entre os exames facultativos, com sua dosagem sendo orientada com base em critérios clínicos.

De resto, sempre se deve estar atento a qualquer afecção outra que possa ser diagnosticada ou suspeitada durante a consulta ginecológica de rotina quando do atendimento de mulheres climatéricas. Outros exames complementares, a critério clínico, podem ser realizados.

Rastreamento de câncer

O risco para a maioria das modalidades de câncer aumenta com a idade. Recomenda-se o rastreamento de câncer de mama, da vulva e vagina, da cérvix uterina, do endométrio, dos ovários, do cólon e dos pulmões.

A mama é a sede mais frequente de câncer na mulher e apresenta incidência crescente com a idade. Ademais, o **câncer de mama** é o que mais preocupa as mulheres, especialmente no período pós-menopáusicos. Os fatores de risco podem ser observados na Tabela 5.

Tabela 5 - Fatores de risco para câncer de mama

- Menarca precoce
- Menopausa tardia
- Nuliparidade
- Primeiro filho acima dos 30 anos
- Obesidade
- Hiperplasias ductais, em especial as com atipias
- Câncer prévio em uma das mamas
- História familiar de câncer de mama
- Raça caucasiana

Recomenda-se, com finalidades de rastreamento, além do autoexame, o exame clínico anual e a mamografia anual a partir dos 40 anos de idade. Esta é empregada com propósitos de detecção do câncer não palpável. Houve avanço técnico que melhorou substancialmente a imagem mamográfica nos últimos anos. Em mamas radiologicamente densas preconiza-se a associação com ultra-sonografia.

Para as mulheres de alto risco hereditário de câncer de mama, a primeira mamografia deve ser solicitada 10 anos antes da idade em que a parenta de primeiro grau teve

câncer de mama, e depois anualmente, sempre em conjunto com a ultra-sonografia. Nestes casos a indicação conjunta da ressonância magnética é útil.

Ainda que se questione a eficácia do autoexame no rastreamento do câncer de mama, admite-se a sua importância em locais onde não se tem boa cobertura mamográfica e o número de casos avançados é grande.

O **adenocarcinoma de endométrio**, por vezes precedido de estados hiperlásicos da mucosa uterina, é a mais frequente neoplasia da genitália feminina, sobretudo nos EUA. Entre nós, a incidência desse tumor parece estar aumentando nas últimas décadas.

Esse carcinoma, quando diagnosticado, frequentemente se encontra em sua forma invasiva. Para um melhor prognóstico dessas pacientes, torna-se imperativo identificar as pacientes assintomáticas portadoras desse tipo de tumor, bem como de suas lesões precursoras.

A ultra-sonografia transvaginal com mensuração do eco endometrial trouxe uma contribuição relevante no rastreamento das lesões hiperplásicas e do câncer de endométrio. Quando a espessura do eco endometrial (incluindo as duas camadas), medido por ultrassonografia endovaginal, situa-se abaixo de 5 mm, pode-se excluir endométrios com anormalidades, entre pós-menopausadas.

Entretanto, o sintoma mais relevante e que merece investigação sistemática para investigar hiperplasia e câncer de endométrio é o sangramento uterino inesperado e inexplicado em mulheres na pós-menopausa.

As dificuldades para o rastreamento do **câncer de ovário** são maiores. No presente momento, o diagnóstico precoce do câncer de ovário ainda é desafiador e resiste a qualquer avanço tecnológico, tornando-o bastante limitado.

Várias hipóteses têm sido consideradas para explicar os mecanismos subjacentes que conduzem ao câncer do ovário. Entre estas, a ovulação incessante, os fatores hormonais como andrógenos ou gonadotropinas e inflamação. Os fatores de risco suportam estas várias hipóteses e sugerem vários caminhos possíveis para câncer de ovário.

Multiparidade uso de anticoncepcional oral e aleitamento materno, estão associados com uma diminuição do risco de câncer de ovário. A ooforectomia reduz, mas não elimina o risco de câncer de ovário, porque pode ocorrer carcinomatose peritoneal primária. A história de laqueadura ou histerectomia com conservação ovariana também

está associada a uma diminuição do risco de câncer de ovário.

O risco é maior em mulheres com histórico familiar de câncer de ovário, com a utilização na pós-menopausa de terapêutica de reposição hormonal e entre as mulheres que usaram drogas para fertilidade. Obesidade e elevado índice de massa corporal também têm sido associados com risco aumentado de câncer de ovário.

As altas taxas de mortalidade são devidas, em grande parte, ao fato de que muitas mulheres são diagnosticadas já nos estágios III ou IV da doença. Em vista desses dados, tem-se procurado melhorar o diagnóstico precoce através de medidas de rastreamento. O exame ginecológico, através da palpação bimanual da região pélvica, ainda hoje se reveste de grande importância, a despeito das dificuldades desse exame entre as mulheres menopausadas, principalmente entre as obesas. A presença de ovários palpáveis deve alertar o clínico para a possibilidade de malignidades subjacentes. Aumentos fisiológicos e cistos funcionais não devem estar presentes em ovários pós-menopáusicos.

A avaliação sérica do CA 125 é frequentemente mencionada, quando se discute o rastreamento do câncer de ovário. Alguns trabalhos tem avaliado o CA 125 em estudos retrospectivos e prospectivos, sem demonstrar que esse teste seja sensível e específico no diagnóstico precoce do câncer de ovário.

A ultra-sonografia transvaginal permite a mensuração do volume e a visualização da textura do ovário, possibilitando o diagnóstico de massas císticas, sólidas e mistas, impondo, nestes casos, a utilização de outros recursos para esclarecimento diagnóstico. Em que pese a relevância dos achados ultra-sonográficos ováricos em mulheres pós-menopáusicas, o emprego universal do método para o rastreamento de câncer ainda não tem aceitação consensual. Os resultados de estudos bem controlados do rastreamento ultra-sonográfico sobre a mortalidade por câncer de ovário ainda não estão disponíveis. Outro óbice para empregar o método com este propósito é a alta incidência de casos falsos positivos que implicam em baixo valor preditivo positivo quando da presença de anormalidades ultra-sonográficas ováricas.

O **câncer colorretal** é o segundo em frequência entre mulheres acima dos 50 anos. Diversos fatores modificam a probabilidade de a mulher desenvolver essa modalidade de câncer ao longo da sua vida (Tabela 6).

Tabela 6 - Fatores de risco para câncer colorretal

Doença inflamatória intestinal <ul style="list-style-type: none"> • Doença de Crohn • Colite ulcerativa crônica 	Câncer prévio <ul style="list-style-type: none"> • Colorretal • Mamas • Endometrial
Polipose colorretal	
Irradiação visceral prévia	História familiar

A taxa de sobrevida em cinco anos para mulheres com câncer colorretal está na casa dos 50%, podendo atingir 80% quando a doença for diagnosticada no estágio assintomático. Dessa forma, a melhor maneira de melhorar a sobrevida é o diagnóstico precoce.

Recomendam-se, com esse propósito, o toque, a pesquisa de sangue oculto nas fezes e a colonoscopia. Existem evidências de que a pesquisa de sangue oculto nas fezes possa reduzir a mortalidade por câncer colorretal (B). A colonoscopia realizada com sigmoidoscópio flexível permite um exame completo e tolerável do colon distal. Praticamente todos os estudos de rastreamento usando esses tipos de sigmoidoscopios têm demonstrado um aumento na proporção de casos iniciais e um correspondente aumento na sua sobrevida em comparação com casos diagnosticados em um ambiente de não rastreamento (B). À maioria desses estudos, entretanto, faltam grupos de comparação adequados, e sua interpretação não é clara em virtude do viés de seleção. Não existem evidências suficientes para determinar a frequência dos exames de colonoscopia nos programas de rastreamento do câncer colorretal.

O **câncer do pulmão** é altamente letal e apresenta incidência crescente entre as mulheres, devido ao aumento do tabagismo feminino. Desafortunadamente, os programas de rastreamento baseados em radiografias do tórax e citologia de escarro não têm apresentado resultados favoráveis, mesmo em grupo de alto risco. Dessa forma, a prevenção primária, com medidas ou campanhas que desestimulam o hábito de fumar, parece ser a estratégia mais promissora.

Referências Bibliográficas

- 1 - Al-Baghdadi O; Ewies AA. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric*. 2009 12(2):91-105.
- 2 - BERG G. et al - Climacteric symptoms among women aged 60-62 in Linkoping, Sweden, in 1986. *Maturitas* 10:193,1988.
- 3 - Blatt MH; Wiesbader H; Kupperman HS. Vitamin E and climacteric syndrome; failure of effective control as measured by menopausal index. *AMA Arch Intern Med* 1953; 91:792-9.

- 4 - Creasman WT. Endometrial cancer: incidence, prognostic factors, diagnosis, and treatment. *Semin Oncol.* 1997; 24(1 Suppl 1):S1-140-S1-50.
- 5 - IOSIF C; BEKASSY Z. Prevalence of genito-urinary symptoms in the late menopause. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 63:257, 1984.
- 6 - Lindskog M; Sjögren C; Andersson KE; Ulmsten U. Oestrogen binding sites in nuclear fractions from the rat urogenital tract. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1982; 50(3):238-40.
- 7 - Seidman H; Mkushinski MH; Gelb SK; Silverberg E. Probabilities of eventually developing or dying of cancer. *CA Cancer J Clin* 1985;35:36-56.

APARELHO UROGENITAL NO CLIMATÉRIO

Introdução

O aparelho urogenital apresenta mudanças significativas com o avanço da idade, principalmente em decorrência da queda do estímulo hormonal.

Os sinais e sintomas mais comuns são a secura vaginal, dispareunia, dificuldades em avaliar adequadamente o colo uterino, incontinência urinária, infecções urinárias de repetição e prolapso genitais, vários decorrentes do hipoestrogenismo.

Entre os sintomas acima, um dos que apresenta maior impacto social e psicológico na vida das mulheres é a incontinência urinária, que pode ser acompanhada de sintomas de urgência, repleção vesical, disúria e polaciúria. Setenta por cento das mulheres com incontinência urinária relatam o primeiro episódio após a menopausa, indicando uma forte relação com a queda hormonal. Contudo, ainda não está claro se esse aumento da prevalência de sintomas urinários se dá apenas pelas alterações hormonais ou em decorrência do avançar da idade.

A compreensão dessas modificações, assim como as possibilidades de tratamento disponíveis, auxilia o médico na sua prática diária a proporcionar para essas pacientes uma melhor qualidade de vida.

Após a publicação do WHI (*Women's Health Initiative*), muitos ginecologistas ficaram temerosos na prescrição de hormonioterapia, seja de administração oral, transdérmica ou vaginal. Revisões atualizadas nos mostram como é possível um tratamento adequado das pacientes climatéricas, individualizando cada caso.

Definição

As principais alterações do aparelho urogenital são a *atrofia genital* que é um estado hipoestrogênico caracterizado por uma parede vaginal com epitélio fino, pálido, ressecado e até algumas vezes inflamado (vaginite atrófica). A *incontinência urinária* se define pela perda involuntária de urina, podendo ser de esforço (IUE, perda de urina associada aos esforços como tossir, espirrar, realizar atividade física), a mais comum, e de urgência (IUU, perda de urina seguida de urgência, ou seja, um forte desejo de

urinar). Contudo, muitas mulheres apresentam uma combinação de sintomas incluindo aumento da frequência urinária, urgência e urge incontinência. Esses sintomas ocorrem quando a bexiga é hiperreativa (o detrusor apresenta hiperreatividade, diagnosticado na urodinâmica).

Epidemiologia

A prevalência de sintomas urinários aumenta com o avanço da idade, principalmente quando a mulher entra na perimenopausa e menopausa. Contudo, ainda não está claro se esse aumento da prevalência de sintomas urinários se dá apenas pelas alterações hormonais ou em decorrência do processo de envelhecimento.

A incidência de queixas de secura vaginal cresce de 3% na pré-menopausa para 21% no primeiro ano de menopausa e 47% 3 anos pos-menopausa, assim como queixas de dispareunia, queimação e dor. Também se sabe que esses sintomas são mais internos em fumantes e em mulheres tratadas para câncer de mama.

Fisiopatologia

A bexiga e a uretra tem origem embriológica comum com o trato genital, ou seja, com o seio urogenital. A bexiga e a uretra proximal derivam do canal vésico-uretral, enquanto que o trígono vesical advém do ducto mesonéfrico. Foram descritos receptores para estrogênio e progesterona na vagina, na uretra, na bexiga, no assoalho pélvico, ligamentos e fâscia, caracterizando essas estruturas como hormônio-dependente.

Sabe-se também que o estrogênio está relacionado à síntese de colágeno e tem efeito direto no metabolismo do colágeno principalmente no trato genital inferior. As alterações percebidas como prolapso vaginal, atrofia vaginal e incontinência, têm sido associadas também com a redução do colágeno.

O estado hipoestrogênico está associado com o afinamento da mucosa uretral, mudanças na pressão de fechamento com diminuição do tônus do esfíncter uretral e mudanças no ângulo uretrovesical, alterações fisiológicas essas que contribuem para a ocorrência da incontinência urinária.

Gopal et al avaliaram se mudanças nos níveis de estradiol (E2) na transição para

menopausa afetavam o trato urinário baixo e perceberam que nas paciente que tiveram uma queda rápida nos índices de estradiol os escores de incontinência urinária foram menores. Os sintomas urinários e as disfunções miccionais não se relacionaram com a queda de E2 na transição menopausal.

Diagnóstico

O diagnóstico se faz a partir de uma história clínica detalhada e através do exame físico. É fundamental realizar uma investigação adequada, correlacionando o início dos sintomas com o período do climatério. Deve-se questionar a paciente quanto a presença de secura vaginal, dispareunia, prurido vulvar, corrimento, dificuldade de esvaziamento vesical, presença de disúria, noctúria ou perda urinária.

O exame físico deve avaliar a presença e o grau dos prolapso, o trofismo do epitélio vaginal e vulvar, presença de fissuras vulvares.

Para complementar a investigação, principalmente quando presente a queixa de incontinência urinária, solicita-se o exame qualitativo de urina e urocultura, buscando avaliar a presença de infecção urinária, e a urodinâmica, para diagnóstico diferencial entre os tipos de incontinência. Propedêutica da incontinência urinária.

O pH vaginal pode ser avaliado, já que na menopausa, com a queda do estrogênio, o pH vaginal aumenta para valores entre 6,0 e 7,5, um pH baixo (3,5 – 4,5) vai auxiliar na presunção de colonização por uropatógenos, podendo levar a infecção e realizar o diagnóstico de atrofia vaginal.

Tratamento

A estrogêniooterapia produz uma melhora clínica da incontinência urinária e dos sintomas genitais, apesar de ainda se discutir esse efeito.

Atrofia vulvovaginal

Para o tratamento de atrofia vaginal o estrogênio pode ser administrado via vaginal, em forma de creme ou óvulos e anéis vaginais (este último não comercializado no Brasil), sendo todos igualmente efetivos. O tratamento sistêmico dos sintomas urogenitais fica

reservado a situações em que há outras indicações ao seu uso. Quando o objetivo da TH é apenas o tratamento de sintomas locais, a administração tópica é indicada:

Existem evidências de presença de sangramento uterino, dor perineal e aumento da sensibilidade mamária em pacientes que usam creme de estrógenos conjugados. Mulheres que apresentam sangramento vaginal após uso de creme com estrógeno devem ser submetidas a investigação endometrial, contudo a investigação **não** deve ser feita de rotina se a mesma **não** apresentar sintomas (sangramento uterino)³.

Não há evidências de proliferação endometrial em 6-24 meses em mulheres que usaram creme de estrógeno, para tanto não há indicação do uso de progesterona nessas pacientes. Ainda não há estudos que avaliem o endométrio com o uso mais prolongado.

No momento, não há evidências que contraindiquem o uso de cremes hormonais intravaginais para pacientes que já tiveram do câncer de mama e estão “curadas, contudo sua segurança ainda não foi comprovada”. Para tanto, nessas pacientes o tratamento deve ser individualizado de acordo com a severidade dos sintomas vaginais, e cremes a base de estriol devem ser a primeira escolha, pois ocasiona menor absorção sistêmica, seu uso deve ser por um período curto. (nível de evidência II-B)

O tratamento de maior adesão, facilidade de uso e conforto é o anel vaginal, com maior satisfação provavelmente em razão da facilidade de administração e duração, pois permanece liberando estradiol em doses baixas e constantes por até 3 meses.

O uso de estrogênios também é eficaz quando se necessita avaliar mais detalhadamente o colo uterino, quando o Papanicolau é insatisfatório, ou apresenta alterações decorrentes da atrofia. Estudo recente mostra que um ciclo de apenas 5 noites de estrogênio vaginal pré-coleta é suficiente para qualificar o Papanicolau. (nível de evidência II-B)

Johnston SL (2004), apresenta o grau de recomendação e o nível de evidência no tratamento de atrofia vaginal:

1. Profissionais da área da saúde devem avaliar os sinais e sintomas de atrofia vaginal nas pacientes climatéricas visando melhorar a qualidade de vida (III-C)
2. Deve-se estimular atividade sexual regular para manter a saúde do epitélio vaginal (II-2B)
3. Mulheres com infecção urinária de repetição deveriam ingerir frequentemente suco de *cranberry*. (I-A)
4. Cremes vaginais diversos como lubrificantes íntimos devem ser oferecidos para as pacientes com irritação da mucosa vaginal, dispareunia e que não desejam

cremes a base de hormônios. (I-A)

5. Para tratamento de atrofia vaginal pode ser prescrito alguns tipos de terapia de reposição hormonal: creme de estrógenos conjugados (I-A), anel intravaginal com estradiol (I-A), ou um tablete de estradiol de baixa dose (I-A).

6. A absorção sistêmica de estrógeno pode ocorrer com preparações de uso local, existem dados insuficientes para recomendar a avaliação endometrial anual em mulheres usando estrógenos locais e assintomáticos. (III-C)

7. Mulheres na menopausa e com infecção urinária de repetição devem utilizar terapia hormonal local, com estrógenos vaginais se não tiverem contra-indicações. (I-A).

Prolapso Genital

As opções de tratamento para o prolapso genital incluem tratamento conservador e cirúrgico, estando o tratamento cirúrgico bem descrito no manual de cirurgia uroginecológica.

Medidas conservadoras como o reforço da musculatura pélvica com exercícios perineais, uso de pessários para contenção dos prolapso, são algumas das opções quando a paciente apresenta contraindicação ao procedimento cirúrgico, não deseja operar ou apresenta prolapso leve.

Os cremes de estrógenos frequentemente são associados a esses tratamentos, principalmente quando a paciente apresenta queixas de atrofia local ou até exposição da mucosa resultante do prolapso.

É possível também que o tratamento com hormônio intravaginal, sozinho ou em associação com outras medidas conservadoras, auxilie na melhora do prolapso, reforçando os ligamentos, músculos e mucosa vaginal. Contudo, as evidências para essa afirmação advêm de estudos com receptores de estrogênios na mucosa vaginal realizados em laboratório. Ainda carecemos de evidências clínicas.

Os tipos de estrógenos são os mesmos descritos para o tratamento de atrofia genital.

Infecção Urinária

Infecção urinária (ITU) de repetição é definida como 3 episódios de infecção urinária nos últimos 12 meses ou 2 episódios em 6 meses. As causas de infecção urinária em mulheres climatéricas são: prolapso vesical, cistocele, resíduo pós-miccional e

incontinência urinária, todos associados com a queda do estrógeno. Dessa forma o uso de estrógenos para tratar ITU de repetição tem sido proposto.

Também é controverso esse tratamento, já que o uso de creme parece diminuir a recorrência de ITU e o uso de hormônio via oral não tem esse efeito. O uso de antibióticos orais tem melhor eficácia na prevenção de ITU de repetição que o uso de estrógeno.

Incontinência Urinária

Diversos tratamentos podem ser aplicados na incontinência urinária, incluindo terapia comportamental (reeducação vesical, com estímulo de micções frequentes), reforço da musculatura do assoalho pélvico (exercícios perineais, ensinados pelo médico ou pelo fisioterapeuta), eletroestimulação, diversas medicações e cirurgia.

O estrógeno tem sido usado por muitos anos para o tratamento de incontinência urinária, mas sua recomendação ainda é controversa.

Os efeitos do E2 na bexiga e assoalho pélvico ainda não estão bem estabelecidos. Os resultados em inúmeros estudos quanto o efeito da estrogênio terapia local ainda são conflitantes. Alguns estudos mostram uma melhora importante dos sintomas urinários e outros demonstram piora. Uma possível explicação pode ser em decorrência da modificação na distribuição dos receptores na bexiga e assoalho pélvico durante as diferentes fases do climatério.

O tratamento com estrógenos pode melhorar ou até curar a incontinência, sendo as evidências mais favoráveis para urgeincontinência. Aproximadamente 50% das mulheres tratadas com estrogênio se curam da incontinência comparadas com 25 % das pacientes tratadas com placebo. (nível de evidência II-B). Já o uso de estrógenos associados com progestógeno pode piorar a perda de urina (existe a hipótese de piorar a irritabilidade do detrusor), contudo esses efeitos necessitam de avaliação a longo prazo. (nível de evidência II-B) ^{7,10}. No caso de incontinência de esforço o estrógeno não se mostrou efetivo como tratamento único, necessitando tratamento complementar.

Opções de estrogênio para uso tópico:

Estrogênios equinos conjugados	0,625 mg/grama
Estriol	1 mg/grama
Promestriene	10 mg/cáps
Promestriene	10 mg/g

Prognóstico

O uso de estrogênio para o tratamento dos sintomas urogenitais no climatério ainda necessitam estudos mais aprofundados quanto ao risco de eventos adversos e tempo de manutenção do tratamento. A recomendação atual, no caso de atrofia genital, é manter o tratamento com estrogênio tópico enquanto durarem os sintomas, e o tipo de estrogênio deve seguir a preferência de uso da paciente.

No caso de mulheres tratadas para câncer de mama não hormônio-dependente, o tratamento segue o mesmo para mulheres sem diagnóstico de câncer, e para os casos hormônio-dependentes a recomendação depende do desejo da paciente em consenso com o seu oncologista.

O uso de progestógeno não está indicado nos casos de tratamento com pequenas doses de estrogênio, e os dados são insuficientes para recomendar investigação endometrial em pacientes assintomáticas.

O estrógeno tópico pode ser usado como profilaxia para infecção urinária recorrente. No tratamento de incontinência urinária de urgência pode ser utilizado em pequenas doses.

Perspectivas

Os sintomas urogenitais decorrentes do hipoestrogenismo revertem rapidamente com a reposição hormonal, quer sistêmica, quer tópica, sendo a resposta tanto mais rápida quanto maior a potência do fármaco.

O entendimento da imunohistoquímica do tecido genital externo, principalmente quanto aos receptores de estrogênio, virá a desenvolver ferramentas para auxiliar no tratamento de alterações genitais, incluindo a atrofia vulvar. Estudos com Vitamina D, tem demonstrado melhora na regulação e crescimento do epitélio escamoso vaginal, essa podendo ser uma alternativa futura para o tratamento não-hormonal de sintomas urogenitais.

Referências Bibliográficas

- 1 - Al- Baghdadi, Ewies AAA. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climateric*, 2009. 12:91-105.
- 2 - Bateson DJ; Weiseberg E. An open-label randomized trial to determine the most effective regimen of vaginal estrogen to reduce the prevalence of atrophic changes reported in postmenopausal cervical smears. *Menopause*, 2009.
- 3 - Calleja-Agius J; Brincat MP. Urogenital Atrophy. *Climateric* 2009; 1-7 (first article).
- 4 - Ismail SIMF; Bain C; Glazener CMA; Hagen S. Oestrogens for treatment or prevention of pelvic organ prolapsed in women. *Cochrane*, 2008 (4).
- 5 - Girão MJB; Sartori MGF; Baracat EC; Lima GR. Alterações do trato urinário na mulher no climatério. In: Fernandes C. *Menopausa Diagnóstico e Tratamento*. São Paulo: Segmento, 2003. p. 41-44.
- 6 - Gopal M; Dammal M; Arya L; Freeman HL; Gracia C. Association of Change in Estradiol to Lower Urinary Tract Symptoms During the Menopausal Transition. *Obst Gynecol*. 2008; 112(5): 1045-52.
- 7 - Jonhston SL; Farrell SA; Bouchard C; Farrell SA; Beckerson LA; Cmeau M et al. The detection and management of vaginal atrophy. *J Obstet Gynecol Can*, 2004, 26(5): 503-15.
- 8 - Moehrer B; Hextall A; Jackson S. Oestrogens for urinary incontinence in women. *Cochrane*, 2008 (4).
- 9 - Perrotta C; Mireva A; Raul M; Xavier A; Werner C. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane*, 2008
- 10 - Robinson D; Cardoso L. Urogenital effects of hormone therapy. *Best Prat Reser*, 2003; 17(1): 91-104.
- 11 - Rozenberg S; Pastijn A; Gevers R; Murillo D. Estrogen therapy in older patients with recurrent urinary tract infections: a review. *Int J Fertil Womens Med*, 2004; 49(2): 71-4.
- 12 - Suckling J; Lethaby A; Kennedy R; Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database*, 2003, (4).
- 13 - The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 2007; 14(3):357-369.

SEXUALIDADE E CLIMATÉRIO

Introdução

Ao se falar de climatério, é comum ressaltar apenas os aspectos negativos, as dificuldades e as perdas a serem enfrentadas, deixando de lado os ganhos que as experiências vividas nos proporcionam ter. Sem dúvida, para que façamos uma análise positiva da mulher climatérica, é necessário entender como essa mulher vivenciou toda uma vida próspera, recheada de experiências significativas.

Com o aumento da expectativa de vida, a vivência do climatério é cada vez mais comum e, por isso, conhecer os limites e as possibilidades de sua expressão é imperioso para se entender que o envelhecimento é um processo contínuo. Se viver é a meta, é preciso, então, saber envelhecer. A atividade sexual é sem dúvida uma das grandes fontes de prazer para o ser humano, além do prazer o sexo também é uma forma de se expressar sentimentos e de se sentir pertencendo a outrem, o que especialmente no caso das mulheres é de extrema importância.

Dentro de nosso contexto social, sabemos que permanece muito viva a inter-relação sexo e reprodução, apesar da consciência de que pode haver tanto reprodução sem sexo como sexo para fins não reprodutivos. Sabemos também — e temos que ressaltar — que o sexo pode ter outras grandes dimensões.

Obviamente conclui-se que o climatério será mais doloroso para mulheres que vinculam como importância máxima do sexo, a reprodução, visto que no climatério se iniciam os ciclos anovulatórios, o que seria um preâmbulo da infertilidade e consequentemente da assexualidade.

Outro pensamento que angustia muitas mulheres é a crença de que no pós-climatério a sexualidade acaba e o conceito de que a atração sexual está apenas pautada na beleza física. Ora, estando a beleza — em nossa cultura — intimamente relacionada à juventude e ao vigor físico, é lógico concluir que o sexo passaria a ser privativo das jovens, uma vez que o climatério seria o início da velhice. Neste capítulo iremos abordar as modificações fisiológicas que ocorrem no ciclo da resposta sexual feminina e a força das interferências psicossociais que podem repercutir sobre a sexualidade da mulher podendo comprometer a sua qualidade de vida.

Conceito

Não é tão simples generalizar como será a sexualidade no climatério, pois cada mulher terá uma forma única de vivenciar o mesmo momento. Para entender a sexualidade de uma mulher climatérica é preciso saber antes de tudo como foi sua sexualidade durante toda a vida, principalmente na vida adulta.

É certo que a idade modifica significativamente o componente biológico do sexo, e a sexualidade — em função disto — sofre transformações, tanto no que diz respeito à intensidade, quanto à qualidade da resposta sexual. Entretanto, por outro lado, a mulher aprende a ser mais sensual, tornando-se dona de um erotismo mais difuso, afastando o fantasma do fracasso. A familiaridade com seu par resulta de um conhecimento mais íntimo de seus corpos, incrementada pela sensibilidade, que passa a ser sua grande aliada.

É importante frisar que algumas respostas tidas como universais mudam de acordo com características individuais. Assim, o funcionamento sexual da mulher durante os anos do climatério e da velhice é variável, dependendo de seu estado geral, de seu psiquismo e de suas condições socioculturais.

Epidemiologia da sexualidade no climatério

Segundo Rosebaum ⁽⁹⁾, várias são as razões pelas quais o período do climatério tem merecido uma maior atenção no âmbito da saúde pública. Inicialmente, o aumento do número de mulheres com mais de 50 anos na população mundial, que de 467 milhões em 1990 deverá chegar a 1,2 bilhões em 2030.

No Brasil, o envelhecimento populacional mostra uma clara tendência à feminização. As mulheres com mais de 40 anos correspondem a 32% da população feminina, percentual este que deve aumentar em 11% até 2010. Além disso, a sua expectativa de vida já ultrapassa em 10,8 anos à masculina, chegando aos 75,6 anos, fazendo com que ocorra uma maior procura nos serviços de saúde brasileiros por mulheres com queixas relacionadas ao climatério.

Frente a esta nova realidade demográfica e as novas orientações na atenção clínica a essas mulheres, advindas de recentes pesquisas, a assistência ao climatério tem passado por uma intensa mudança de paradigmas em busca de uma assistência mais integral e

humanizada, voltadas a um envelhecimento feminino mais sadio, menos oneroso e com mais qualidade de vida.

A sexualidade merece particular atenção no climatério, pois é reconhecida como um dos pilares da qualidade de vida. Entre 25% e 33% das mulheres entre 35 e 59 anos apresentam disfunções sexuais, podendo chegar a 75% entre os 60 e 65 anos. Segundo Carmita Abdo em pesquisa realizada nacionalmente a maior dificuldade em termos sexuais que a mulher brasileira apresenta é o Desejo Sexual Hipoativo processo gradativo, chegando a partir dos 60 anos a 25%. Com relação ao orgasmo, a dificuldade em atingi-lo é mais comuns entre as jovens e após os 60, já na faixa dos quarenta e 50 está não é uma queixa frequente.

Além das dificuldades decorrentes da atrofia urogenital, a mulher climatérica tem de lidar com as mudanças físicas decorrentes do envelhecimento simbolizadas pela menopausa, que podem comprometer a percepção da sua autoimagem corporal, diminuindo a sua autoestima e interferindo negativamente na sua libido. Ao se imaginarem próximas à senectude, algumas mulheres podem ser possuídas por sentimentos perturbadores, como ansiedade, depressão e hostilidade, que podem levar a comportamentos sexuais compulsivos ou à inapetência generalizada.

No entanto esse processo diverge de mulher para mulher, pois, entre as que vivenciam mais positivamente o climatério, as repercussões na esfera sexual parecem ser menos intensas. Estas perceberiam na redução das obrigações com os filhos e com a carreira profissional, uma oportunidade para o exercício afetivo-sexual.

É interessante observar que o comportamento compulsivo é mais frequente entre mulheres que foram reprimidas sexualmente. Talvez isto aconteça como uma forma de vivenciar tudo aquilo que lhes foi negado até aquele momento. O grande desafio a ser superado pela mulher climatérica é o de manter uma boa aparência, afastar o sedentarismo e exercer sua sexualidade sem culpa e de forma saudável.

Fisiologia da resposta sexual no climatério e manifestações clínicas

Os primeiros sintomas do climatério ocorrem em decorrência das quedas dos níveis hormonais, provocando o início dos ciclos anovulatórios. Sintomas como ondas de calor, insônia, irritabilidade, insegurança, diminuição do desejo sexual, depressão,

aumento da prevalência de osteoporose e doenças cardiovasculares, melancolia, angústia, solidão entre outros podem ser observados. Esses sintomas ocorrem em, aproximadamente, 75% a 80% das mulheres. G.Lopes ressalta que há um aumento da incidência de sintomas depressivos no climatério e que tais ocorrências trazem desconfortos à mulher, afetando, inclusive sua vida sexual e o relacionamento conjugal e familiar.

Para que possamos ter uma visão mais clara das modificações que poderão ocorrer na resposta sexual feminina, é necessário que compreendamos como se dão as etapas dessa resposta e quais hormônios têm ação direta sobre cada uma das fases, considerando também os fatores psicossociais.

O ciclo da resposta sexual há muito vem sendo estudado. Desde o início do século passado, cientistas como Havelock Ellis se preocuparam em dividir esse ciclo, para que pudesse ser mais facilmente compreendido. Ellis propôs que a resposta sexual fosse dividida em duas: a fase da tumescência e a fase da destumescência. Na primeira etapa ocorreriam os fenômenos venosos que desencadeariam a ereção no homem e a lubrificação vaginal na mulher; na segunda, ocorreria o orgasmo e a perda da ereção no homem, bem como cessaria a lubrificação vaginal feminina.

Posteriormente, na década de 1960, dois brilhantes cientistas, “os pais da sexologia moderna”, Máster & Johnson, por meio de estudos fisiológicos realizados em laboratórios, classificaram a resposta sexual em quatro fases: a fase da excitação, do platô, do orgasmo e da resolução. Esta é uma classificação clássica, muito bem descrita no livro: “A conduta sexual humana”, de autoria dos supracitados cientistas.

Cavalcanti & Cavalcanti, na década de 1980, propôs por sua vez uma nova classificação, juntando as fases da excitação e do platô, por considerarem que ambas tratam do momento de excitação e acrescentaram a fase da apetência sexual, que seria o momento onde o corpo identifica um objeto (pessoa) como sexualmente atrativo.

Segundo Cavalcanti & Cavalcanti, a fase do desejo é uma fase de comportamento encoberto por não serem visíveis às transformações corporais. É caracterizada por uma série de reações em nível neuroquímico, mediada por neurotransmissores e hormônios, destacando-se entre os mais importantes, a testosterona e os estrogênios.

Com a diminuição dos níveis de ambos os hormônios durante o climatério, é comum observar uma queda da libido e das fantasias sexuais nesse período. No entanto, em algumas mulheres climatéricas essa alteração hormonal não afeta sua disposição sexual.

No sexo feminino, a segunda parte da resposta sexual, a fase da excitação, tem como evento máximo, em nível genital, a lubrificação, concomitante a um alongamento e alargamento do canal vaginal e à formação da plataforma orgásmica, eventos estes intrinsecamente dependentes da ação do estrogênio.

Obviamente, com a queda hormonal, haverá uma diminuição de todos esses eventos, comprometendo não só a fase da excitação como a fase do orgasmo. Poderá ocorrer um déficit de lubrificação, levando à dispaurenia, e a uma modificação no padrão da resposta orgásmica. O clitóris torna-se também menos sensível em decorrência da queda dos níveis da testosterona.

Durante o orgasmo, em condições normais, a mulher desencadeia contrações involuntárias de 0,8 segundos de duração, variando em número na dependência de estímulos desencadeadores. Essas contrações ocorrem na terceira etapa, à fase orgásmica, na plataforma orgásmica, área que anatomicamente se localiza no terço inferior da vagina. O déficit de estrogênio leva a uma atrofia vaginal que poderá gerar comprometimento dessa resposta.

A quarta fase, etapa da resolução, é o momento em que há o retorno às condições basais do organismo. Esse estágio também poderá ser comprometido, visto que, com o passar dos anos, o corpo tem reações e restabelecimentos mais lentos, principalmente naqueles que não praticam atividades físicas.

Além dessas modificações em nível genital, durante o climatério ocorrem reações extragenitais, tais como: aumento das mamas por ingurgitamento da rede vascular, dificuldade de ereção do mamilo, perda parcial de sensibilidade nos mamilos, diminuição do reflexo carpo pedal, alterações da pressão arterial, e da sudorese, como também taquicardia e taquipneia, entre outras modificações.

Apesar de todas estas prováveis alterações que ocorrem em função da queda dos níveis de hormônios, algumas mulheres continuam apresentando uma sexualidade plenamente satisfatória. Isto leva a crer que a sexualidade feminina tem aspectos muito peculiares, como uma vida afetiva satisfatória, uma vida sexual pregressa adequada, boa alimentação, exercícios físicos, trabalho, *hobbies* e espiritualidade, tão importantes como os fisiológicos.

Buscando entender a complexidade da sexualidade feminina na primeira década do século XXI a psiquiatra canadense Rosemary Basson após a realização de diversos estudos realizados na Universidade de Vancouver, concluiu que a resposta sexual

feminina tem particularidades distintas da sexualidade masculina, o que justifica a enorme importância que os aspectos psicossociais assumem na gênese das diversas disfunções que a mulher pode apresentar.

Para Basson o ciclo da resposta sexual pode partir de um ponto de neutralidade que não necessariamente é desencadeado por um estímulo sexual. A motivação para o sexo pode ser o fato do querer intimidade, carinho, afeto ou a sensação de pertencer a alguém, e como muitas das vezes este pode ser o único momento que o companheiro a valoriza ou lhe proporciona algum tipo de carinho, ter relações passa a ter um grande significado na vida desta mulher. Segundo essa autora o orgasmo nem sempre é o fim de um encontro sexual nem o fato dele não acontecer que aquele encontro foi insatisfatório.

Diagnóstico

Os fatores de risco envolvidos na gênese das disfunções sexuais no climatério estão ligados aos aspectos orgânicos e aos psicossociais, por isso diante de uma mulher climatérica com queixas sexuais, a primeira conduta se baseará numa boa anamnese.

A anamnese deverá constar de um histórico dos fatores que possam provocar impacto sobre a sexualidade, considerando aspectos psicossociais, como educação sexual, formação religiosa, vida afetiva e vivências sexuais. Presença ou não de um parceiro fixo, se este parceiro é afetivo, frequência da atividade sexual, vida intelectual e espiritual, satisfação no trabalho e existência ou não de atividades de lazer, todos esses fatores estão intimamente associados ao desempenho sexual da mulher, em qualquer fase de sua vida e mais ainda no climatério.

A forma como a mulher encara a senectude, a relação com os filhos e amigos e as condições sociais que podem proporcionar-lhe tensões ou tranquilidade também são fundamentais nesse momento.

É muito comum, durante o climatério, as mulheres enfrentarem a chamada “síndrome do ninho vazio”, momento em que os filhos não mais dependem delas e costumam sair de casa. Isto pode levar a quadros de depressão de intensidade variável, dependendo do quanto a mulher se dedicou unicamente aos filhos, sem ter uma vida própria que pudesse oferecer-lhe outros tipos de compensações.

Numa sociedade que preconiza a juventude, é fácil entender a tristeza que a

aproximação da senectude pode causar e que depende do valor que a mulher confere a essa situação.

Outro fato que merece destaque é que, nessa fase, as crises matrimoniais e separações são muito comuns, causando um forte impacto emocional na mulher.

Do ponto de vista clínico os sintomas relacionados à esfera sexual são: diminuição da lubrificação vaginal, atrofia da mucosa genital, incontinência urinária e cistites de repetição que levam à dispareunia (dor na relação sexual) e modificações no padrão da resposta sexual, desejo sexual hipotativo ou dificuldades de atingir o orgasmo.

Alterações do humor, nervosismo, depressão e cansaço também são comuns nessa fase, além do risco da osteoporose e de doenças cardiovasculares. Obviamente, todas essas alterações causarão repercussões psíquicas importantes podendo provocar impacto significativo sobre o desenvolvimento da atividade sexual dessas mulheres.

Os exames subsidiários na avaliação da sexualidade do climatério só se justificam na suspeita de eventuais doenças subjacentes. Assim as dosagens hormonais (FSH, estradiol, testosterona, prolactina, TSH e T4 livre) podem ser solicitadas em muito poucas circunstâncias e sempre quando puderem contribuir para o diagnóstico final. A pesquisa de comorbidades deve seguir o protocolo de investigação próprio do climatério (vide capítulo sobre abordagem clínica e exames complementares no climatério).

Tratamento

O consenso atual é que a qualidade de vida seja o norteador de qualquer intervenção no climatério. Para a Organização Mundial da Saúde, qualidade de vida refere-se à percepção que um indivíduo tem de sua vida no sistema de valores e na cultura em que vive, com base em suas metas e expectativas. Os fatores físicos, mentais, psicológicos, sociais, econômicos, culturais e espirituais, exercem influência na saúde física e na qualidade de vida.

Sem desconsiderar o papel da terapia hormonal no alívio das ondas de calor e dos sintomas urogenitais, têm sido resgatadas medidas igualmente importantes na promoção da saúde e qualidade de vida no climatério, como o cuidado alimentar, o combate ao sedentarismo e a restrição ao tabagismo. A educação em saúde, em especial, tem merecido destaque, não somente por contribuir para um maior autocuidado, como para a mudança de eventuais posicionamentos negativos acerca do envelhecimento feminino,

esclarecendo dúvidas acerca do climatério e da menopausa e, conseqüentemente, reduzindo a ansiedade da mulher.

Com relação ao tratamento ele deve ser individualizado e caso seja identificada queda nos níveis de testosterona, estrogênio e/ou dos hormônios tireoidianos, estes deverão ser repostos, levando-se sempre em consideração as doenças coexistentes, fazendo-se previamente uma análise criteriosa entre os ganhos e as perdas que a reposição poderá causar. Quanto aos regimes de TRH recomendamos a leitura do capítulo 10 - Terapêutica hormonal no climatério.

Quanto à testosterona, sua administração pela via não oral tem sido a mais aceita por apresentar um melhor perfil de segurança cardiometabólico. Recomenda-se nestes casos a administração de 200 a 300 microgramas ao dia. Caberegistrar que em nosso país, não existe a comercialização destas formulações para administração percutânea de testosterona. Com estas doses a possibilidade de efeitos adversos é muito baixa, em particular as manifestações androgênicas cutâneas ou mesmo virilização.

Sem dúvida, a reposição hormonal é fundamental para melhorar o desempenho da resposta sexual feminina, mas necessita estar aliada a uma boa “reposição psicológica”. Pressupõe analisar a atitude da mulher a respeito do climatério e seu impacto na sua vida. Mulheres inconformadas e com uma atitude negativa diante do fato apresentarão uma ansiedade neurótica. E as muito conformadas e apáticas desencadearão depressão com intensidade variável. A psicoterapia pode ser empregada. Várias correntes poderão ser utilizadas de acordo com a personalidade de cada paciente, sejam elas terapias comportamentais, psicodinâmicas ou humanísticas. A criação de grupos socioeducativos com mulheres nesta faixa etária permite trocas e facilita superação de dificuldades individuais

Paralelamente, devem ser recomendados com a aparência que incluem zelo com os cabelos, unhas e dentes, manutenção do peso, uso de vestuário e maquiagem adequados, visitas médicas periódicas, uso das medicações recomendadas e o suporte psicológico quando necessário.

No que diz respeito ao combate ao sedentarismo, incluímos a necessidade das atividades físicas como caminhadas, ginásticas, esportes, danças, *hobbies* e atividades intelectuais e espirituais, exemplificando maneiras saudáveis de driblar as tensões.

Em relação à sexualidade, as atividades sexuais necessitam de higiene física e psíquica, estando o sexo fortemente associado aos fatores psicossociais.

Estar consciente das modificações orgânicas que ocorrem nesse período torna-se um ponto básico para o melhor entendimento dessas mudanças, possibilitando a busca de soluções e adaptações ao novo modelo de sexualidade.

Finalizando, nossa proposta terapêutica baseia-se numa abordagem psicossomática, lembrando sempre que nós, médicos, temos um papel fundamental no bem-estar de nossos pacientes. Da mesma forma que podemos ser o melhor remédio para eles, também podemos ser indutores de problemas antes inexistentes.

EFEITOS DO CLIMATÉRIO E DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL SOBRE O SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Introdução

Os estrogênios exercem profunda influência na arquitetura e organização neural e são essenciais para a manutenção das funções neuroendócrinas e comportamentais. Também desempenham importante função na manutenção da densa rede de fibras neurais que conectam as células nervosas, influenciam a atividade sináptica, as ações de diversos neurotransmissores, o metabolismo cerebral e o próprio processo oxidativo que ocorre em nível do sistema nervoso central. A marcante diminuição da produção estrogênica ovariana após a menopausa, por si só, não determina a deficiência estrogênica em nível cerebral. Os níveis estrogênicos no líquido cefalorraquidiano parecem não mudar substancialmente com a idade, mas ainda não está bem esclarecido se estes níveis seriam suficientes para as necessidades do sistema nervoso central (SNC). Alguns esteróides são sintetizados no SNC pelas células gliais de modo independente das fontes periféricas. O termo neuroesteróides tem sido aplicado aos esteróides produzidos endogenamente no SNC, um grupo que inclui a pregnenolona, a dehidroepiandrosterona e a progesterona. Diversas pesquisas demonstram que a terapia de reposição hormonal para mulheres na pós-menopausa apresenta efeitos positivos sobre o sistema nervoso central, notadamente sobre suas funções cognitivas, afetivas, sobre as emoções e comportamento sexual e, inclusive, com reflexos em algumas doenças neurológicas.

Receptores Estrogênicos no SNC

Sabe-se que os hormônios gonadais exercem função crítica no desenvolvimento do cérebro, assim como na sua diferenciação sexual normal. Esses hormônios também exercem importante efeito sobre a produção e manutenção do comportamento sexualmente dimórfico ao longo da vida. Os estrogênios manifestam suas atividades biológicas através de, pelo menos, três receptores estrogênicos (RE) intranucleares distintos, o RE α e o RE β (clássicos) e o RE γ (receptor recentemente descoberto) que apresentam especificações distintas quanto às suas propriedades de ligação. Estudos avaliando a expressão dos receptores estrogênicos no cérebro demonstram que os RE α , RE β e RE γ não se expressam da mesma maneira em todas as células e em todas as regiões do cérebro humano, o que sugere que estes têm diferentes atividades no cérebro e uma ampla variedade de funções dependendo de qual receptor é o dominante. Estes achados

demonstram como diferentes estrogênios manifestam atividades em diferentes células e que é possível, numa perspectiva farmacológica, desenvolver compostos específicos para ativar seletivamente um dos receptores e causar o desencadeamento de mecanismos intracelulares diferentes.

Os neurônios não têm a mesma quantidade de receptores estrogênicos e de aromatase nas diferentes regiões do cérebro, as quais apresentam sensibilidade diferente em relação aos estrogênios. No córtex frontal, por exemplo, os RE β são mais evidentes do que os RE α , o que irá regular o efeito do estrogênio sobre a memória. Da mesma forma, os diferentes estrogênios apresentam afinidade diferente pelos receptores. O 17-beta-estradiol, por exemplo, apresenta aproximadamente a mesma afinidade tanto pelo RE α quanto pelo RE β , enquanto outros podem ser mais potentes em áreas dominadas por um único receptor. Cada região do cérebro é considerada um órgão em miniatura, com uma resposta individual aos estrogênios e a outros esteróides sexuais. O resultado é que, embora o estrogênio continue a modular a função cerebral, seu efeito exato depende da localização dos receptores.

Estes receptores estrogênicos apresentam uma propriedade bastante interessante, eles não se encontram apenas nos seus estágios ativo ou inativo, mas também podem se apresentar em diferentes configurações, em estágios intermediários contínuos entre suas formas ativa e inativa. Assim, aqueles compostos que determinam que o receptor permaneça num estágio próximo de sua conformação inativa, apresentam um menor efeito estrogênico e podem ser benéficos quando utilizados para o tratamento de câncer de mama estrogênio-dependente, por exemplo. Enquanto que no caso inverso, aqueles compostos que determinam que o receptor permaneça num estágio próximo de sua conformação ativa podem, provavelmente, apresentar os mesmos efeitos do estradiol, que seria o agonista puro, e são capazes de apresentar melhora da atividade neural, sobretudo com relação as suas funções cognitivas.

Os efeitos dos esteróides gonadais sobre o cérebro não se limitam apenas ao controle da função gonadal e do comportamento reprodutivo. Eles também são responsáveis por significantes efeitos sobre o crescimento axonal e aumento na conectividade entre neurônios numa grande variedade de regiões do cérebro que não estão diretamente relacionadas com a função reprodutiva. Os efeitos dos esteróides gonadais sobre funções cerebrais não reprodutivas, tais como habilidade de percepção espacial, aprendizado e memória também têm sido detectados. Embora muitos destes trabalhos tenham sido realizados em animais inferiores, existem evidências de efeitos significativos e passíveis de reprodução também sobre a cognição e função cerebral de humanos.

Efeitos dos Estrogênios no SNC

Todas as regiões e funções cerebrais que são sensíveis aos estrogênios, podem influenciar o cérebro e a função cerebral de diferentes maneiras: (1) Mediado por receptores intranucleares - REs são encontrados no interior dos núcleos de células neuronais, nos quais eles regulam a transcrição dos genes-alvos; (2) Mediado por receptores de membrana; (3) Mediado por processos não necessariamente dependentes de ligação com receptor.

Os estrogênios exercem efeitos indiretos sobre os neurônios do SNC:

- Sobre as células gliais – aumentando o seu crescimento e a densidade dendrítica, o que amplia a comunicação entre os neurônios e as células da Glia;
- Sobre o sistema imunológico;
- Sobre a inflamação;
- Sobre a captação de glicose pelo SNC;
- Sobre o fluxo sanguíneo cerebral - efeitos de curto-prazo direto sobre os vasos sanguíneos cerebrais, determinando vasodilatação e efeitos de longo-prazo sobre a coagulação e fibrinólise, assim como sobre o metabolismo dos lipídios;
- Sobre a atividade cerebral, determinando o seu aumento;
- Sobre o sinal de transmissão pré- e pós-sináptico através do aumento da produção de neurotransmissores e receptores;
- Sobre a proteção contra os danos oxidativos, incluindo a beta-neurotoxicidade e a toxicidade do glutamato. - o estrogênio é um importante agente antioxidante que protege os neurônios do estresse oxidativo e parece proteger o SNC de eventuais isquemias.
- Sobre a promoção no aumento da ramificação dendrítica;
- Sobre a produção de fatores de crescimento, determinando aumento dos mesmos - o estrogênio pode estimular uma grande variedade de fatores neurotróficos dentro do SNC, podendo promover a regeneração de neurônios parcialmente lesados;
- Sobre a Inibição da expressão de moléculas de adesão e citocinas.

Os estrogênios também exercem efeitos não-genômicos sobre a função neuronal. Particularmente importantes são as ações dos estrogênios sobre os sistemas neurotransmissores (Acetilcolina, Dopamina, Ácido Gama aminobutírico - GABA, Glutamato, Noradrenalina, peptídeos opióides, Melatonina, Serotonina e outros) e neuropeptídicos. Dentre estes, além dos peptídeos opióides endógenos, os esteróides sexuais são capazes de influenciar diretamente o hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), o hormônio liberador de corticotrofina (CRH), o neuropeptídeo Y, o peptídeo

intestinal vasoativo (VIP), peptídio pancreático humano (hPP), substância P, endotelinas e galanina.

Terapia de Reposição Hormonal (TRH) e o SNC

A privação de estrogênios que ocorre após a menopausa determina o surgimento de vários distúrbios relacionados ao sistema límbico, tais como ansiedade, enxaqueca, mudanças do humor, depressão, diminuição das atividades motora e sexual e perda da memória. Surgem também mudanças relacionadas com o hipotálamo, como fogachos, hipertensão arterial e obesidade. Verificou-se que administrar estrogênios após a menopausa diminui os escores de avaliação da intensidade da depressão e da ansiedade, e isso acontece porque os estrogênios aumentam a produção de serotonina e de GABA. Estudos clínicos sugerem que um grande número de distúrbios neurológicos pode sofrer influência do estado hormonal, tais como: Doença de Alzheimer, Enxaqueca, Epilepsia, Esclerose múltipla, Doença de Parkinson e Acidente vascular cerebral.

Se o efeito do estrogênio sobre o cérebro adulto e sobre o comportamento envolve interações com fatores de crescimento neuronal (FCN) ou com sistemas relacionados com FCN não se sabe. Os níveis de FCN no hipocampo de mulheres decrescem significativamente com a idade quando comparados com o FCN do hipocampo de homens que permanece relativamente constante, sugerindo que os neurônios colinérgicos do tronco encefálico basal podem estar recebendo menos suporte trófico na mulher idosa do que no homem⁸.

Um grande número de estudos tem demonstrado que o uso de estrogênios conjugados equinos (EEC) é capaz de promover aumento dos prolongamentos neuronais nos neurônios corticais, resultando em aumento da capacidade de processar e armazenar informações. *In vitro*, baixas concentrações de EEC são tão efetivas quanto altas para a promoção do neurotrofismo de neurônios corticais. Este aspecto conduz os pesquisadores a acreditarem que é possível usar baixas concentrações dos EEC para promoverem o crescimento neuronal.

Tais substâncias exibem importantes efeitos sobre o SNC:

- Aumentam significativamente o crescimento de neurônios hipocampais;
- Aumentam significativamente as transmissões, e os sítios receptores dos neurônios;
- Diminuem os radicais livres, os quais são responsáveis pela destruição dos neurônios

- e protegem os neurônios corticais contra danos oxidativos;
- Protegem os neurônios do tronco encefálico basal e do hipocampo contra a toxicidade do glutamato.

Os estudos com o raloxifeno demonstraram dois importantes fatos: (1) não houve crescimento significativo dos neurônios corticais, nem sobre o número ou extensão de neurites; (2) não houve efeito significativo sobre o crescimento dos neurônios corticais quanto ao número e ao prolongamento de suas ramificações. Estes fatos sugerem que o raloxifeno parece não ser uma substância efetiva em nível do SNC.

A progesterona natural ou os progestagênicos podem se opor aos efeitos exercidos pelos estrogênicos no nível do cérebro, induzindo assim transtornos disfóricos em algumas mulheres. Além do mais, os progestagênicos parecem exercer um efeito depressor sobre o SNC. Isto se deve, provavelmente, aos metabólitos ativos de progesterona, como a alopregnanolona. Não é possível proporcionar explicação completa dos efeitos negativos dos progestagênicos sobre o estado de ânimo. No entanto, pode-se especular que os progestagênicos podem exercer influência negativa sobre o estado de ânimo ao potencializar a atividade do monoamino oxidase (MAO) e a ação inibidora do GABA, assim como por diminuir a excitabilidade cerebral.

Vários estudos têm demonstrado que a administração de androgênicos em mulheres com menopausa cirúrgica afeta positivamente a função sexual e a sensação de bem-estar da mulher. A reposição androgênica, todavia, é objeto de controvérsia devido a seus efeitos adversos sobre os níveis de lipídios circulantes, além dos efeitos secundários estéticos, apesar de serem pouco frequentes quando se administram doses baixas. O tratamento com androgênicos continua sendo uma opção nas mulheres na pós-menopausa que padecem de diminuição do bem-estar geral, redução da libido e falta de energia, apesar da administração de doses adequadas de estrogênicos e progestagênicos.

Os catecolestrogênicos, formados no cérebro, exercem efeitos comportamentais, motivo pelo qual esses esteróides poderiam ter atividades psicotrópicas. Em pacientes deprimidas, os catecolestrogênicos urinários estão diminuídos, mas o tratamento com antidepressivos não aumenta a sua excreção, apesar da melhora do estado emocional. O climatério está associado com sintomas depressivos, mas esses não formam uma entidade definida. A depressão poderia ser devida à desregulação dos sistemas cerebrais noradrenérgicos e serotoninérgicos. Os esteróides gonadais modificam a neurotransmissão nesses sistemas e poderiam influenciar a regulação do humor. A depressão no período climatérico deve ser tratada com antidepressivos, embora os sintomas depressivos associados com a deficiência estrogênica possam ser aliviados

com estrogênios.

Funções cognitivas

O termo “cognição” se refere aos processos pelos qual a entrada sensorial é transformada, reduzida, elaborada, armazenada, recuperada e utilizada. Até o momento, o progresso da compreensão dos principais sistemas funcionais do cérebro – sensorial, motor, motivacional e da atenção – tem-se beneficiado de abordagem reducionista, que usa o poder analítico da neurobiologia celular para analisar os problemas colocados pela psicologia cognitiva. Esta abordagem é baseada na premissa de que as funções mentais emergem das propriedades biológicas das células nervosas e de suas interconexões. Os principais domínios da ciência neural cognitiva são: a percepção, a ação, a emoção, a linguagem, a aprendizagem e a memória. Recentemente, tem-se verificado alguns efeitos benéficos da TRH sobre diversos aspectos das funções cognitivas.

Embora atualmente haja significativa literatura quanto ao efeito neuroprotetor dos estrogênios sobre as funções cognitivas de mulheres na pós-menopausa, observam-se inconsistências a respeito. A hipótese do período crítico para uso da TRH (“janela de oportunidade”), colocada há vários anos, tenta responder pelas discrepâncias nesta literatura através do posicionamento de que a terapia estrogênica só protegeria alguns aspectos da cognição de mulheres quando iniciado logo após a menopausa. Realmente, as evidências da neurociência básica e da literatura revisada envolvendo animais e humanos dão sustentação à hipótese do período crítico. Embora não seja conhecido porque os estrogênios não protegem a cognição e que, até mesmo, podem causar danos quando administrados a mulheres com idade acima de 65 anos, é provável que os eventos que caracterizam o envelhecimento cerebral, como redução do volume do cérebro e das dimensões neuronais, alterações dos sistemas neurotransmissores e diminuição no número de projeções dendríticas formem um conjunto de fenômenos desfavoráveis que impedem os efeitos neuroprotetores dos estrogênios exógenos no cérebro. Outros fatores que poderiam contribuir, provavelmente, para as discrepâncias na literatura quanto aos efeitos dos estrogênios sobre a cognição incluem diferenças nas combinações de estrogênios usados, as diferentes vias de administração, os diversos esquemas (regimes cíclico e contínuo) e o uso concomitante ou não de progestagênios⁸.

A menopausa natural não está associada com mudanças cognitivas significativas. Evidências obtidas através de ensaios clínicos limitados sugerem que a terapia estrogênica tenha pouco efeito sobre a cognição durante a meia-idade, mas sua pronta iniciação imediatamente depois da menopausa cirúrgica pode melhorar alguns aspectos

da memória. Dentre mulheres pós-menopausadas mais idosas, existem evidências fortes obtidas a partir de ensaios clínicos de que a TRH não melhora a cognição, assim como não demonstra melhorias nos sintomas da Doença de Alzheimer (DA). O Estudo WHIMS (*WHI Memory Study*) encontrou aumento no risco de demência entre mulheres mais idosas. Os achados benéficos sobre a DA, obtidos através de estudos observacionais podem refletir o uso de hormônios mais cedo em mulheres mais jovens ou podem refletir bias de seleção. Os efeitos cognitivos dos moduladores seletivos dos receptores estrogênicos não foram, contudo, bem estudados.

Fluxo Sanguíneo e Atividade Cerebral

O fluxo sanguíneo cerebral é parâmetro muito importante, com grandes implicações tanto para as pacientes portadoras de Doença de Alzheimer (DA) quanto para menopausadas saudáveis. O fluxo sanguíneo cerebral é mais elevado nas mulheres do que nos homens até a idade de 50 a 60 anos, o que sugere que o estrogênio pode estar atuando para a manutenção deste fluxo maior. Os trabalhos de Greene (1998) demonstraram que mulheres hipoestrogênicas apresentam diminuição do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e que, durante os fogachos, há redução mais marcante deste parâmetro. O padrão regional do FSC destas pacientes foi surpreendentemente semelhante àquele observado em pacientes com DA. Além disso, seis semanas de estrogênio terapia fizeram retornar o FSC aos padrões normais.

Estudos utilizando tomografias computadorizadas de emissão de fóton-único (TCEFU) demonstraram que as pacientes que tinham redução significativa da perfusão, apresentavam vários sintomas de DA e necessitavam de internação hospitalar. Especificamente, a diminuição da perfusão do lobo parietal direito estava associada com uma função cognitiva mais pobre, início mais precoce de DA e presença de alucinações. Além do mais, estas pacientes com fluxo sanguíneo prejudicado tiveram uma menor sobrevida.

Em uma série de estudos Ishunina & Swaab (2007) (acrescentar nas referências) demonstraram que a menopausa não só causa alterações na expressão neuronal de RE, mas também na produção local de estrogênio em várias áreas de cérebro, assim como na taxa de metabolismo neuronal. Embora tais mudanças sejam claramente específicas para cada região do cérebro, parece, até o momento, não haver evidências de diminuição na taxa metabólica neuronal. Pelo contrário, há aumento na atividade metabólica neuronal e no nível de RE α em mulheres na pós-menopausa. No núcleo supraóptico (NSO) onde se encontra a maior fonte de arginina-vasopressina plasmática (AVP) há aumento

da atividade metabólica neuronal como pode se depreender a partir da observação do complexo de Golgi e do tamanho das células, assim como há aumento no número de RE α e uma diminuição nos RE β . Mudanças semelhantes foram observadas no núcleo mamilar mediano e no hipocampo que estão envolvidos na regulação do aprendizado e da memória. O padrão de atividade cerebral também foi examinado através de tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (TCEP) durante a realização de teste envolvendo a memória verbal e a não verbal. Os autores verificaram que os EEC aumentaram a atividade cerebral de uma maneira tal que sugere que os EEC têm um efeito direto sobre estes tipos de memória.

Equilíbrio

Após a menopausa há uma deterioração da velocidade através da qual o cérebro processa as informações sensoriais. Alguns estudos sugerem que a estrogênio terapia pode retardar a diminuição desta função cerebral. Tal processo de envelhecimento cerebral, afeta a habilidade individual de reagir ao ambiente de uma maneira intimamente relacionada ao tempo.

Por exemplo, a deterioração do equilíbrio postural que ocorre com a idade parece estar relacionada com este retardo do SNC em processar as informações sensoriais sinalizando a diminuição do equilíbrio e a geração de uma resposta postural relacionada ao tempo. Assim, o adulto idoso que perde seu equilíbrio é menos capaz de prevenir uma queda e de estender seus braços para se proteger nestas eventualidades. Estes estudos sugerem que o estrogênio pode exercer efeitos protetores contra fraturas através de seu impacto sobre o equilíbrio postural, assim como através de seus efeitos sobre os ossos.

Sono

Outro evento na menopausa que é influenciado pela atividade do SNC é a descontinuidade do sono. Há aumento na incidência de insônia na pós-menopausa. As pesquisas utilizando polissonografia não conseguiram especificar se as alterações no sono são devidas ao envelhecimento (que por si já alteraria a qualidade do sono) ou decorrentes do estado menopausal. De qualquer forma, verificou-se que há menor eficiência do sono na pós-menopausa.

As mulheres na pós-menopausa apresentariam maior latência para o sono, dificuldade para manutenção do sono e, portanto, mais insônia (quando comparadas àquelas na

pré-menopausa). Em função desses dados, observa-se maior uso de hipnóticos em mulheres na pós-menopausa. Pacientes com distúrbios do sono na pré-menopausa poderão apresentar piora na pós-menopausa.

Entretanto, nem todos os estudos que avaliaram o sono em mulheres com idade entre 40 e 64 anos revelaram haver modificações na pós-menopausa. O estrogênio apresenta a propriedade de reduzir o despertar relacionado com os fogachos noturnos, como pôde ser observado no trabalho de Scharf e cols. (1997). Pacientes em uso de TRH apresentaram melhora na arquitetura do sono, incluindo melhora no tempo do sono REM e na taxa de sono eficiente, com as pacientes referindo melhor repouso.

Outros sintomas atribuídos a menopausa, como fadiga e dificuldade de concentração podem representar um efeito indireto dos fogachos e da insônia, ao invés do efeito direto da privação do estrogênio.

Doenças Neurológicas e TRH

Algumas doenças neurológicas apresentam estreito relacionamento com o advento da falência ovariana e uso de TRH, o que pode modificar a história natural de algumas delas, como veremos a seguir:

1- Doença de Parkinson (DP)

A doença de Parkinson (DP) caracteriza-se por processo neurodegenerativo do cérebro causando gradual deterioração da função motora e que está associado com diminuição progressiva das células produtoras de dopamina da substância nigra. Seu início insidioso se estabelece geralmente aos cinquenta/sessenta anos de idade e os sintomas principais são: tremor, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural.

Por muitos anos, as especulações a respeito dos efeitos dos estrogênios sobre a DP foram estimuladas pela observação de diferenças marcantes relacionadas ao sexo e que influenciavam sobremaneira a prevalência da doença. Atualmente, existe grande número de evidências de que o estrogênio altera a neurotransmissão dopaminérgica através de vários mecanismos, atuando sobre a síntese, liberação e recaptação da dopamina. Outros estudos demonstram que o estrogênio altera o transportador de dopamina, a expressão de seu receptor, assim como sua ligação com o receptor para formação do complexo. Tudo isso revela grande multiplicidade de influências nas junções ao nível das sinapses neuronais.

Os efeitos estrogênicos sobre a neuroplasticidade (manutenção das células e de sua arquitetura e conexões) parecem ser importantes no sentido de manter a integridade das vias dopaminérgicas. O número de contatos sinápticos dopaminérgicos se altera em sincronia com o ciclo menstrual; o estrogênio é capaz de influenciar a expressão de fatores neurotróficos. Embora a causa da DP seja desconhecida, o estrogênio pode ter impacto sobre a fisiopatologia desta doença tanto por promover a sobrevivência neuronal via efeitos das neurotrofinas, como através da redução da injúria neuronal determinada pelos efeitos oxidativos de radicais livres.

Os efeitos clínicos potenciais destas variantes influenciam a severidade dos sintomas e o risco da doença. Recentes dados sugerem que o estrogênio pode afetar a farmacocinética e a farmacodinâmica da levodopa exógena e endógena. A levodopa permanece como droga padrão no tratamento da DP. Observações prévias demonstram que as mulheres apresentam dosagens e clearance de levodopa reduzidos, assim como aumento da discinesia relacionada com a levodopa (uma complicação droga-dependente). A administração de estrogênio a pacientes do sexo feminino com DP, já há algum tempo, foi associada com resposta antiparkinsoniana eficaz produzida pela levodopa. Os efeitos do estrogênio sobre a levodopa podem ser explicados através de efeito direto sobre a expressão gênica da catecol-orto-metil transferase (COMT), enzima de degradação da dopamina, e também, podem estar relacionados com a inibição competitiva dos catecolestrogênios pela COMT.

Os dados das pesquisas clínicas, da maioria dos estudos retrospectivos, sugerem que o estrogênio pode reduzir o risco para o desenvolvimento da DP, retardar o seu início, assim como a sua severidade. Especial interesse tem sido focado sobre as disfunções cognitivas relacionadas com a DP, baseados em trabalhos que evidenciam grande benefício sobre os pacientes com DA. Cerca de 40% dos pacientes com DP desenvolvem demência quando se atinge estágio patológico avançado e uma grande maioria destes pacientes desenvolvem, mais precocemente, algumas deficiências cognitivas circunscritas²². Um estudo caso-controle retrospectivo revelou que o uso de estrogênio reduz o risco de demência associada com a DP e que as usuárias de estrogênio com DP apresentaram melhora da memória verbal quando comparadas com não usuárias e que o estrogênio pode melhorar a retenção do aprendizado.

Contudo, as evidências observacionais disponíveis são consideradas limitadas e inconclusivas quanto ao papel da TRH sobre o risco ou sintomas da DP. Numa perspectiva clínica, os benefícios potenciais do estrogênio sobre os diversos sintomas inclusive a depressão, distúrbio do sono, disfunção urinária e sexual desempenhariam importante papel na qualidade de vida das pacientes com DP. Grandes estudos

multicêntricos e prospectivos são necessários para identificar a real importância do estrogênio no manejo das pacientes com DP.

2- Doença de Alzheimer (DA)

A taxa de DA é duas a três vezes maiores em mulheres do que em homens^{12,13}. A utilização de estratégias para prevenção e tratamento desta doença é imperativa, não apenas para a felicidade dos pacientes, mas também pelo enorme custo que isto representa. Só para se ter uma idéia, caso se consiga retardar a admissão de pacientes com DA em instituições de saúde, especificamente nos casos de acompanhamento de enfermagem no nível domiciliar, por pelo menos um mês, representaria uma economia de US \$ 1,2 bilhão de dólares anualmente nos Estados Unidos.

A maioria das drogas desenvolvidas no campo da prevenção e tratamento da DA tem focado a proteção dos neurônios. No entanto, 1/3 do volume do cérebro é composto por vasos. As pesquisas estão começando a definir o impacto preciso dos estrogênios ao nível do SNC, não apenas com relação aos seus efeitos neurotróficos e neuroprotetores, mas também sobre suas propriedades de prevenir a injúria vascular.

Muitas evidências implicam a inflamação na patogênese da DA¹⁵. Os cérebros de pacientes com DA apresentam depósitos anormais de proteínas incluindo a Beta-amilóide, presenelina e a apolipoproteína E₄ (APOE-E₄), as quais podem estar relacionadas com o processo de reação inflamatória no cérebro com DA. Uma explicação para isto, é que a injúria original na DA envolve a produção de radicais de oxigênio e uma subsequente reação inflamatória.

Inúmeras alterações ultraestruturais se processam em pacientes com DA, sendo que algumas podem ser encontradas em menor escala, são elas: placas senil e β -amilóide; novos neurofibrilares; alterações arquiteturais e perdas neuronais; corpúsculos de Lewy. No início da década de 80, a lesão neuronal em núcleos subcorticais responsáveis por circuitos colinérgicos, noradrenérgicos e serotoninérgicos foi responsabilizada como a lesão determinante do quadro demencial. Embora tais áreas estejam significativamente comprometidas nos pacientes com DA, os estudos de Rogers & Morrison e Lewis et al. evidenciaram que a disfunção cognitiva resultaria de lesões das conexões córtico-corticais, córtico-subcorticais e límbicas.

Se a inflamação está relacionada na etiologia da DA, então as drogas antiinflamatórias poderiam ser efetivas no retardamento ou prevenção da DA. Um estudo com 1686 pacientes, *The Baltimore Longitudinal Study of Aging*, examinou os efeitos da aspirina,

drogas antiinflamatórias não esteróides (DAINS) e o acetaminofeno sobre o risco de desenvolvimento da DA. As medicações, as doses e a frequência de uso foram reportadas pelas pacientes. O risco relativo para o desenvolvimento de DA diminuiu com o aumento na duração do uso dos DAINS, a aspirina também produziu esta diminuição, mas sem manter relação direta quanto à duração do uso. A reação inflamatória pode ser desencadeada pelas citocinas ou proteína beta-amilóide de Alzheimer. Uma vez ativado, os leucócitos aderem ao endotélio e eventualmente migram através da parede do vaso, levando o dano inflamatório ao tecido circunvizinho. Tais reações inflamatórias estão também envolvidas na patogenia da arteriosclerose, artrite e DA.

Para investigar o impacto do estrogênio sobre a inflamação, alguns pesquisadores desenvolveram um modelo utilizando a proteína tóxica beta-amilóide. Neste modelo, a infusão da proteína beta-amilóide desencadeou a reação inflamatória de modo semelhante ao que ocorre no cérebro de pacientes com DA; produziram ativação e migração de monócitos, produção de radicais de oxigênio e aumento da produção de citocinas, especificamente do fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e interleucina-1 (IL-1). Tais alterações causam o crescimento da placa na parede dos vasos sanguíneos. Estas alterações foram documentadas em ratas (com vídeo e microscopia eletrônica) tanto em vasos periféricos quanto em vasos cerebrais. O pré-tratamento por duas semanas com os EEC, suprimiu completamente a reação inflamatória tanto nas artérias periféricas quanto cerebrais. Contudo, esta proteção deixou de existir uma semana após a descontinuação dos EEC.

O estrogênio, além de proteger quanto à inflamação também é capaz de manter a integridade da parede dos vasos sanguíneos. A terapia estrogênica iniciada durante a pós-menopausa tardia não melhora a memória episódica (um sintoma precoce importante da DA) e aumenta risco de demência. Consequências cognitivas da exposição a estrogênios exógenos durante a meia-idade são menos evidentes. Evidências obtidas a partir de estudos observacionais insinuam que o uso da TRH em idade mais jovem, perto do tempo de menopausa, pode reduzir risco da DA mais tarde ao longo da vida. Porém, há preocupações de que os estudos observacionais possam ter sido influenciados sistematicamente por bias.

Em estudo retrospectivo, envolvendo 253 mulheres, a percentagem de mulheres diagnosticadas como portadoras da DA foi significativamente maior dentre as mulheres que não receberam estrogênio terapia (18%) do que entre as usuárias de estrogênio terapia após a menopausa (7%). Os mesmos autores reportaram que em estudo subsequente retrospectivo envolvendo um número maior de mulheres produziu resultados semelhantes: mulheres que tinham recebido TRH apresentaram incidência

de 40% menor de DA e outras demências relacionadas quando elas faleceram, do que aquelas que não tinham utilizado estrogênios. Estes achados sugerem que os estrogênios podem ter algum efeito de manutenção ou proteção sobre o sistema neuronal, que a longo-prazo, pode reduzir a incidência ou a taxa de declínio cognitivo relacionada com o envelhecimento e doenças degenerativas. Por outro lado, um estudo de coorte e prospectivo, envolvendo 800 mulheres com idade entre 65 e 95 anos não foi capaz de detectar qualquer efeito significativo da reposição estrogênica sobre as funções cognitivas. Novos estudos são necessários para determinar se diferentes esquemas de reposição estrogênica podem ajudar a preservar as funções cognitivas em mulheres idosas.

Os achados mais recentes indicam que a DA e a demência a ela relacionada é menos frequente (cerca de 60%) em usuárias de estrogênios e este efeito é ampliado quando a dose e a duração do tratamento são maiores. No Estudo Longitudinal do Envelhecimento de Baltimore (um coorte prospectivo), o risco de DA foi reduzido em 54%; em outro estudo de coorte, na Cidade de Nova Iorque, este risco foi reduzido em 60% e no Estudo Longitudinal do Envelhecimento da Itália houve redução de 72%. Além do mais, a administração de estrogênios a pacientes com DA determina melhora do desempenho cognitivo.

3- Enxaqueca

A enxaqueca se caracteriza por dor de cabeça (cefaléia) pulsátil, recorrente, frequentemente associada a distúrbios gastrointestinais tais como náuseas, vômitos e diarreia. O termo enxaqueca clássica é utilizado quando a cefaléia é unilateral e é precedida de escotomas visuais ou outros sintomas neurológicos focais. Quando presente, os sintomas de aura neurológica tendem a ocorrer contra lateralmente, logo após o início da dor de cabeça e perdura algo em torno de 20 minutos. Mais comumente, a dor é bilateral e não é precedida de sintomas neurológicos.

A dor da enxaqueca tem natureza pulsátil e fatores vasculares estão fortemente envolvidos na patogenia da cefaléia. Um enfoque comum é a de que a aura reflete período de intensa vasoconstrição intracraniana que é seguida por dor pulsátil que surge em decorrência da distensão e de pulsações de grande amplitude da artéria carótida externa. Sem dúvida, o fluxo sanguíneo cerebral regional é reduzido de forma consistente durante a aura da enxaqueca clássica. Contudo, o padrão do fluxo sanguíneo durante a fase que se segue à dor é mais variável e o fluxo regional não se eleva, necessariamente, com o início da dor. Uma visão alternativa é a de que o evento primário da enxaqueca clássica é diminuição focal da atividade elétrica. A área da depressão elétrica se espalha

lentamente através do córtex cerebral, acompanhada da redução regional no fluxo sanguíneo cerebral. Uma atividade exacerbada do neurotransmissor serotonina é também implicada na patogenia da enxaqueca.

A prevalência da enxaqueca é três vezes mais alta em mulheres do que em homens e parece ser influenciada por hormônios. A frequência das dores de cabeça é influenciada pelo ciclo menstrual, gravidez e uso de hormônios esteróides. Estrogênio tem o potencial de afetar a enxaqueca através de ações sobre o fluxo sanguíneo cerebral assim como sobre a atividade serotoninérgica.

Em algumas mulheres, a enxaqueca parece ser desencadeada pela supressão do estrogênio e, por isso, podem ocorrer imediatamente antes ou durante a menstruação. O declínio nos níveis de progesterona também pode desempenhar importante papel. O tratamento com estrogênio pode, algumas vezes, postergar ou prevenir as crises de cefaléia pré-menstrual ou menstrual. A administração sublingual de estradiol é capaz de abortar os sintomas da enxaqueca em paralelo com o aumento no fluxo da artéria cerebral média, como pôde ser documentada através do ultrassom doppler transcraniano. Talvez, devido às flutuações dos níveis estrogênicos, a frequência de enxaqueca pode piorar nas mulheres que usam contraceptivos orais quando estabelecem a pausa.

A prevalência das enxaquecas é mais alta entre os 35 e 45 anos de idade. Embora a frequência das crises de enxaqueca diminua com a idade, a menopausa *per se* apresenta pouco efeito sobre a enxaqueca. Na menopausa, as pacientes tendem a melhorar da enxaqueca e a piorar da cefaléia tensional. Efeitos dos estrogênios sobre os sintomas da enxaqueca são variáveis e a TRH, principalmente pela via oral, ocasionalmente, contribui com agravamento dos sintomas da enxaqueca especialmente quando se utiliza esquemas cíclicos.

4- Epilepsia

A epilepsia é doença neurológica crônica caracterizada por convulsões recorrentes. A convulsão representa mudança abrupta na função cerebral causada por descarga desordenada dos neurônios cerebrais. Durante uma convulsão, a descarga epiléptica anormal resulta em contrações musculares involuntárias, perda da consciência e outros sintomas neurológicos.

Os estrogênios podem influenciar de modo deletério a epilepsia. Em estudos animais, a administração de estrogênio ou a aplicação tópica de estrogênio sobre a superfície do córtex cerebral exposta é capaz de induzir descargas elétricas anormais. O estrogênio

é capaz de reduzir o limiar para convulsões e de potencializar a indução experimental de convulsões. Em ratas, a facilidade de se induzir convulsões através de estimulação elétrica do córtex cerebral varia durante o ciclo estral; as convulsões são mais facilmente induzíveis durante o pró-estro, justamente quando os níveis estrogênicos estão mais elevados. Experimentos *in vivo* confirmam que a densidade de protuberâncias dendríticas se modifica em resposta aos níveis estrogênicos. As protuberâncias são locais de sinapses excitatórias do SNC. Em neurônios piramidais do hipocampo, o número de protuberâncias varia durante o ciclo estral de ratas, com maior densidade ocorrendo durante o pró-estro.

Assim, baseados em estudos *in vivo*, postula-se que os estrogênios predispõem à epilepsia por reduzir o limiar para convulsões. A epilepsia frequentemente se desenvolve na época da menarca. Embora discretas mudanças do ritmo eletroencefalográfico possam ser identificadas ao longo do ciclo menstrual, a maioria das mulheres epiléticas não demonstra relação entre a menstruação e as convulsões. Contudo, em pequeno grupo de pacientes, com um tipo de epilepsia denominada catamenial, as convulsões recorrem numa relação bastante íntima com o ciclo menstrual, sendo que a maioria dos episódios ocorre no momento que precede imediatamente a menstruação ou ainda na sua vigência. Acredita-se que as convulsões catameniais sejam determinadas pelas flutuações nas concentrações dos hormônios ovarianos. Em estudo, foi administrado estrogênio por via endovenosa a um grupo de pacientes epiléticas. Num período breve após a injeção, 11 das 16 pacientes desenvolveram descargas epileptiformes que foram registradas em eletroencefalogramas.

No laboratório, os efeitos estrogênicos sobre a epileptogênese são antagonizados pela progesterona. Estudos observacionais em humanos e tratamentos preliminares sugerem que os progestagênios podem reduzir a frequência de convulsões em mulheres epiléticas. Em mulheres que ovulam, a relação estrogênio/progesterona pode ser importante na determinação da maior frequência de convulsões. O uso de contraceptivos orais por mulheres com epilepsia não aumenta o risco de convulsões. O efeito da menopausa sobre a frequência das convulsões ainda não foi bem estudado. Contudo, acredita-se que a menopausa não afete os sintomas epiléticos, de maneira substancial.

5- Distúrbios dos movimentos

Os sistemas motor e somatosensorial do cérebro trabalham conjuntamente para controlar os movimentos corporais. O controle motor direto é atingido através do sistema corticoespinhal (e do seu análogo corticobulbar), cujas fibras se originam a partir do córtex dos lobos frontal e parietal e descem através das pirâmides medulares para faze-

rem sinapses com os neurônios motores da medula espinhal. As aferências corticoespinhais e corticobulbares para o neurônio motor (situado mais inferiormente) sofrem modulações em diferentes níveis. Particularmente importante é o sistema extrapiramidal (grupo de núcleos subcorticais e vias de interconexão) que inclui os neurônios grandes da substância nigra que liberam neurotransmissor dopamina nos sítios de projeção do núcleo estriado. Na substância nigra existem poucos receptores estrogênicos. Contudo, existem evidências de que o estrogênio é capaz de modificar os receptores dopaminérgicos, a atividade dos neurônios dopaminérgicos e o comportamento motor mediado pela dopamina.

Os clínicos, já de um bom tempo, suspeitam da associação entre os hormônios ovarianos e as desordens de movimento hiperkinéticas. A Coréia *gravidarum*, que se caracteriza por movimentos rítmicos involuntários dos membros, aparece durante a gravidez e se resolve durante o puerpério. A coréia reversível, que clinicamente lembra a coréia *gravidarum*, está relacionada com o uso de contraceptivos hormonais orais.

A doença extrapiramidal mais comum e a mais importante é a DP, desordem neurodegenerativa hipocinética dos gânglios da base que se caracteriza por tremores de repouso nos membros, rigidez, diminuição dos movimentos voluntários e comprometimento dos reflexos posturais. Bioquimicamente, as anormalidades envolvem deficiência de neurotransmissores catecolaminérgicos e a maioria dos sintomas do Parkinsonismo é atribuída a perda proeminente dos neurônios dopaminérgicos da substância nigra. As drogas que aumentam a disponibilidade de dopamina reduzem os sintomas da doença de Parkinson. Por outro lado, a Coréia e outros distúrbios de movimento hiperkinético são exacerbados por drogas dopaminérgicas. Estes distúrbios de movimento melhoram com o tratamento através de neurolépticos e outros antagonistas dopaminérgicos.

Embora o estrogênio module claramente a atividade dopaminérgica, dentro do sistema nigroestriatal, são fracas as evidências de que o estrogênio modifica os sintomas de pacientes com distúrbios de movimento. As mulheres jovens, com DP, algumas vezes, apresentam exacerbação dos sintomas nos períodos que precede e corresponde a menstruação. Alguns trabalhos envolvendo descrição de casos de mulheres fazendo uso de neurolépticos podem ter os sintomas do Parkinson precipitados por tratamentos estrogênicos, que pode agravar os sintomas da DP. O estrogênio pode ter eficácia limitada sobre o tratamento das discinesias hiperkinéticas. Um estudo aberto, envolvendo 20 homens portadores de discinesia tardia, desordem hiperkinética induzida pela terapia crônica com neurolépticos, encontrou importante redução na discinesia após 6 semanas de tratamento com EEC. Um segundo estudo com estrogênios conjugados falhou em demonstrar mudanças significativas em pacientes com hiperkinesias de etiologias

diversas, contudo foi observado que a tratamento estrogênico marcadamente reduziu os escores de discinesia em dois de cada dez pacientes com doença de Huntington e em quatro de cada dez pacientes com discinesia tardia. Oito pacientes distônicos, no mesmo estudo, não evidenciaram resposta com a terapia.

6- Demência vascular

Permanece controverso se a reposição estrogênica é capaz de reduzir a incidência de infartos cerebrais. Igualmente incerto é o fato de que estrogênio potencialmente afete a incidência de demência atribuível à doença cerebrovascular, cuja forma mais comum é referida como demência multinfarto. Existem evidências de que a TRH não diminui a incidência de acidente vascular cerebral (AVC) e, inclusive, pode aumentar a incidência de acidente vascular cerebral isquêmico (AVC-I). A TRH não pode ser indicada para a prevenção de AVC. O WHI-MS evidenciou que se administrada a pacientes menopausadas, acima de 65 anos, a TRH aumenta a incidência de demência.

7- Esclerose Múltipla

A esclerose múltipla é desordem crônica da substância branca do SNC. Acredita-se que a doença surja em decorrência de processo autoimune mediado primariamente pelos linfócitos T que atuam direta e especificamente contra antígenos da mielina. A mielina que é produzida pelos oligodendrócitos e axônios invaginados na bainha de mielina, são secundariamente danificadas pela resposta inflamatória. Áreas confluentes de desmielinização dentro do cérebro são referidas como placas. O déficit neurológico de cada paciente depende da distribuição focal das placas, que são encontradas no cérebro, cerebelo, tronco encefálico, medula espinhal e nervo óptico. Os sintomas são tipicamente episódicos, crescentes e decrescentes ao longo de muitos anos. Exacerbações agudas são seguidas por deficiência residual que se acumulam ao longo do tempo. Para alguns, o curso é sem remissão. O início se estabelece frequentemente na fase de adulto jovem, mas pode ocorrer mais tardiamente.

Assim como em outras doenças, acredita-se que a esclerose múltipla tenha patogenia autoimune. Esta doença afeta as mulheres mais frequentemente que os homens. O estrogênio possui propriedades antiinflamatórias. O estrogênio interage com hipotálamo, hipófise, ovários e timo para influenciar tanto a resposta humoral como imunológica mediada por células. As ações estrogênicas incluem inibição da produção de leucócitos no nível da medula óssea, supressão da hipersensibilidade retardada, aumento. A relevância clínica do estrogênio na esclerose múltipla não está bem estabelecida. As mulheres que usaram contraceptivos orais não apresentam risco aumentado para esclerose múltipla.

As recaídas neurológicas são reduzidas durante a gravidez, mas aumenta no período pós-parto. Este efeito também pode ser notado em algumas outras doenças autoimunes. A gestação não parece exercer efeitos deletérios sobre as deficiências de longo prazo nesta doença, nem as deficiências são aumentadas com gestações múltiplas. Os efeitos da menopausa ou da TRH sobre os sintomas neurológicos e sobre o curso, em longo prazo, da esclerose múltipla são desconhecidos.

Conclusão

Como se pode ver, sobre os efeitos do climatério e da terapia de reposição hormonal sobre o sistema nervoso central não se podem tirar conclusões definitivas. Entretanto, o corpo de evidências disponíveis sugere que a TRH pode trazer benefícios para a preservação da neuroestrutura e da neurofunção em mulheres no período do climatério (Classe II, nível B).

Referências Bibliográficas

- 1 - Baldereschi M; Di Carlo A; Lepore V; Bracco L, Maggi S; Grigoletto F; Scarlato G; Amaducci L. – For the ILSA Working Group. Estrogen-replacement therapy and Alzheimer’s disease in the Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurol.*, 50:996, 1998.
- 2 - Blanchet PJ; Fang J; Hyland K; Arnold LA; Mouradian MM; Chase TN. – Transdermal 17b-estradiol in post-menopausal Parkinsonian patients. *Mov. Disord*, 13(suppl 2):257. Abstract, 1998.
- 3 - Evans DA; Scherr PA; Cook NR. – Estimated prevalence of Alzheimer’s disease in the United States. *Milbank Mem. Fund. Q.*, 68:267-289, 1990.
- 4 - Evans DA; Scherr PA; Cook NR. – Estimated prevalence of Alzheimer’s disease in the United States. *Milbank Mem. Fund. Q.*, 68:267-289, 1990.
- 5- Facchinetti F; Napp RE; Tirelli A; Polatti F; Nappi G. - Hormone supplementation differently affects migraine in postmenopausal women. *Headache*, Oct; 42(9):924-9, 2002.
- 6 - Henderson V; Paganini-Hill A; Emanuel CK; Dunn ME; Buckwalter G. – Estrogen replacement therapy in older women: comparisons between Alzheimer’s disease cases and no demented control subjects. *Arch. Neurol.*, 51:896, 1994.
- 7 - Henderson V; Paganini-Hill A; Emanuel CK; Dunn ME; Buckwalter G. – Estrogen replacement therapy in older women: comparisons between Alzheimer’s disease cases and no demented control subjects. *Arch. Neurol.*, 51:896, 1994.
- 8 - Henderson VW. – The epidemiology of estrogen replacement therapy and Alzheimer’s disease. *Neurol.*, 48(suppl 7):S27, 1997.
- 9 - Henderson VW. - Cognitive changes after menopause: influence of estrogen. *Clin Obstet Gynecol*. Sep;51(3):618-26, 2008.
- 10 - Henderson VW. - Cognitive changes after menopause: influence of estrogen. *Clin Obstet Gynecol*. Sep; 51(3):618-26, 2008.
- 11 - Kaufert P; Boggs PP; Ettinger B; Woods NF; Utian WH. – Women and menopause; beliefs, attitudes, and behaviors. The North American Menopause Society 1997 Menopause Survey. *Menopause*, 5:197-202,

1998.

- 12 - Leon J; Cheng CK; Neumann PJ. – Alzheimer’s disease care: costs and potential savings. *Health Aff.*, 17:206-216, 1998.
- 13 - Lewis DA. – Laminar and regional distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in Alzheimer’s disease: a quantitative study of visual and auditory cortices. *J. Neurosci.*, 7:1799-1808, 1987.
- 14 - Marder K; Tang MX; Alfaró B. – postmenopausal estrogen use Parkinson’s disease with and without dementia. *Neurology*, 50:1141-1143, 1998.
- 15 - McGeer PL; McGeer EG. – The inflammatory response system of brain: implications for therapy of Alzheimer’s and others neurodegenerative diseases. *Brain Res. Rev.*, 21:195-218, 1995.
- 16 - McMinn RMH; Hutchings RT. – Color atlas of human anatomy. Chicago, III: Year Book Medical Publishers, Inc., 1981.
- 17 - Paganini-Hill A; Buckwalter JG; Logan CG; Hendersen VW. – Estrogen replacement and Alzheimer’s disease in women. *Soc. Neurosci. Abstr.* 19:425.12, 1993.
- 18 - Rajput AH; Offord KP; Beard CM; Kurland LT. – Epidemiology of Parkinsonism: incidence, classification, and mortality. *Ann. Neurol.*, 16:278-282, 1984.
- 19 - Rogers J; Morrison JH. – Quantitative morphology and regional and laminar distribution of senile plaques in Alzheimer’s disease. *J. Neurosci.*, 5:2801-2808, 1985.
- 20 - Sauters-Pullman R; Gordon-Elliott J; Parides M; Fahn S; Saunders HR; Bressman S. – The effect of estrogen replacement on early Parkinson’s disease. *Neurology*, 52:1417-1421, 1999b.
- 21 - Sherwin BB; Henry JF. - Brain aging modulates the neuroprotective effects of estrogen on selective aspects of cognition in women: a critical review. *Front Neuroendocrinol. Jan*; 29(1):88-113, 2008.
- 22 - Silberstein SD; Merriam GR. - Physiology of the menstrual cycle. *Cephalalgia*, Apr; 20(3):148-54, 2000.
- 23 - Stewart WF; Kawas C; Corrada M; Metter EJ. – Risk of Alzheimer’s disease and duration of NSAID use. *Neurology*, 48:626-632, 1997.
- 24 - Tang MX; Jacobs D; Stern Y; Marder K; Schofield P; Gurland B; Andrews H; Mayeux R. – Effect of oestrogen during menopause on risk and age of onset of Alzheimer’s disease. *Lancet*, 348:429, 1996.
- 25 - Thomas T. – In vivo vascular damage, leukocyte activation and inflammatory response induced by b-amiloid. *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.*, 29:293-304, 1997.
- 26 - Weiner WJ; Shulman LM; Singer C; Leifert R; Mash D. – Menopause and estrogen replacement therapy in Parkinson’s disease. *Neurology*, 46:376. Abstract P05. 129, 1996.

APARELHO CARDIOVASCULAR NO CLIMATÉRIO

Introdução

A incidência de doenças cardiovasculares (DCV) aumenta dramaticamente com o envelhecimento populacional, especialmente nas mulheres. De acordo com dados do Ministério da Saúde, o infarto e o AVC (Acidente Vascular Cerebral) são as principais causas de morte em mulheres com mais de 50 anos no Brasil. Apesar do risco de câncer de mama ser a principal preocupação das mulheres, sabemos que a maior incidência de morte nas mulheres se refere às doenças cardiovasculares, um índice de 53% comparado aos 4% do câncer de mama.

O grande aumento na expectativa de vida observado nas últimas décadas torna as mulheres mais vulneráveis às DCV, principalmente no período da pós-menopausa pela deficiência estrogênica. Por outro lado, existe na atualidade uma grande preocupação a respeito dos efeitos da terapêutica de reposição hormonal (TRH) em mulheres na transição menopáusica ou na pós-menopausa sobre o risco das DCV.

Fatores de risco cardiovascular

Para a análise dos fatores de risco cardiovascular tomamos como base as recomendações da Primeira Brasileira sobre prevenção de doenças cardiovasculares em mulheres climatéricas e a influência da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da SOBRAC – Associação Brasileira do Climatério. Descrevemos a seguir alguns fatores de risco modificáveis que merecem especial atenção na prevenção de DAC nas mulheres após a menopausa.

-Tabagismo

De acordo com dados do IBGE (1991) a prevalência de tabagismo em pessoas acima de 5 anos de idade foi de 24%, com maior concentração na faixa etária entre 30 e 49 anos. Outros estudos realizados entre 1971 e 1988 mostraram taxas de prevalência variando de 35 a 40%. Recentemente, no Estudo Transversal da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (1999) as taxas de prevalência de tabagismo foram de 17%, após avaliação de aproximadamente 20.000 indivíduos em 19 cidades.

O risco de morte por DCV aumenta em 31% entre as mulheres expostas ao tabaco no trabalho ou no lar, sendo este considerado o principal fator de risco modificável de morbi-mortalidade cardiovascular. Cerca de 33,5% das mortes cardiovasculares ocorridas entre 1995-1999, nos EUA, foram relacionadas ao tabagismo e dados recentes demonstram que um percentual de cerca de 21% das mulheres americanas são tabagistas.

O *Nurses' Health Study* demonstrou que o risco de morte por DAC dobrou em tabagistas de 1 a 4 cigarros/dias e foi 5,5 vezes maior em mulheres que fumavam 25 cigarros/dia, em relação às não fumantes.

- Dislipidemia

Diversos estudos demonstram risco elevado de DCV em mulheres com idade inferior a 65 anos e colesterol total e fração LDL elevados. Entretanto, níveis baixos de HDL colesterol passam a ser fator de risco independente de DAC, para mulheres, quando inferiores a aproximadamente 50mg/dL, e com níveis de triglicérides elevados, especialmente na faixa etária de 50-69 anos e em pacientes diabéticas.

Níveis de triglicérides ≥ 150 mg/dl e HDL ≤ 50 mg/dl são componentes da dislipidemia que caracteriza a síndrome metabólica, apresentando maior impacto na incidência de DCV em mulheres do que em homens, especialmente aquelas na fase de menopausa, segundo o *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III*.²

Dados recentes do AHA demonstram que cerca de 48% das mulheres americanas apresentam dislipidemia e que embora cerca de 31% delas relacione a elevação de colesterol como causa de DCV, somente 1% relaciona a elevação de triglicérides como um fator de risco.

Os níveis séricos de colesterol total (CT) foram avaliados nas principais capitais do Brasil e em cidades de grande porte do estado de São Paulo em cerca de 82.000 indivíduos sendo 39.768 mulheres no ano de 2002 por Martinez et al. A idade média dessas mulheres era de $45,9 \pm 16,4$ anos e a média do colesterol foi de 201 ± 35 mg/dL. A proporção de mulheres com colesterol total respectivamente acima de 200 e 240 mg/dL foi de 42% e 15%. Para todos os níveis de risco, o colesterol foi maior nas mulheres do que nos homens.

- Sedentarismo

A prevalência de sedentarismo nas mulheres nos EUA em 2001 é de 36,2% para a raça branca e 55,2% para a raça negra, superior à prevalência no sexo masculino (32,5% e 44,1% respectivamente).

Dados recentes apontam que somente 28% das mulheres americanas se exercitam mais que 3 vezes por semana e, 1 em cada 5 mulheres nunca praticou qualquer atividade física aeróbica.

O risco de DAC relacionado ao sedentarismo é de 1,5 a 2,4, risco comparado a HAS, dislipidemia e tabagismo.

Atividade física aeróbica de moderada intensidade quando realizada de forma regular, no mínimo 30 minutos ao dia pelo menos 3 vezes na semana pode atingir impacto na redução do risco de evento cardiovascular na ordem de 30 a 40%.

- Sobrepeso, obesidade e síndrome metabólica.

Aproximadamente 32% da população brasileira apresenta sobrepeso [Índice de Massa Corporal (IMC) ≥ 25], sendo esta taxa de 38% para o sexo feminino e de 27% para o sexo masculino, de acordo com os dados do Ministério da Saúde de 1993. A obesidade (IMC > 30) foi encontrada em 8% da população brasileira.

Nos EUA, a prevalência de sobrepeso e obesidade para mulheres em 2001 era de 61,9% e de sobrepeso isolado de 30,5%, sendo que, em negras, este percentual é superior a 80%. Mais da metade das mulheres nos EUA acima de 40 anos de idade são obesas e mais de 80% têm sobrepeso.

A prevalência de síndrome metabólica em adultos nos EUA é de 23,7%, valor semelhante para homens (24,0%) e mulheres (23,4%). Sua presença aumenta o risco de diabetes mellitus e DCV, bem como o de mortalidade cardiovascular e por todas as causas.

No climatério, há aumento de peso relacionado à redução do metabolismo basal, à redução da atividade física regular e ao aumento na ingestão de alimentos calóricos e a depressão. Reduções de cerca de 5 a 10% de peso corporal já estão associados a redução de risco cardiovascular, especialmente por afetar favoravelmente os níveis de colesterol, pressão arterial, glicemia, entre outros.

- Diabetes Mellitus

Com base no Censo Nacional de Diabete de 1980, a prevalência ajustada por idade (30-69 anos) foi de 7,6%, com variação de 5 a 10% de acordo com a capital brasileira avaliada, com distribuição igual entre os sexos.

A prevalência de diabetes mellitus nos EUA atingiu níveis de 7,3% em 2002, tendo aumentado em 54% entre 1994-2002, em cerca de 61% desde 1990 e em aproximadamente 8,2% entre 2000-2001, tendo, ainda, apresentado um impacto muito maior para a DCV no sexo feminino.

O diabetes mellitus confere um risco três a sete vezes maiores de DAC para mulheres quando comparadas às não diabéticas, diferentemente dos homens em que o risco é somente duas a três vezes maiores. Confere ainda, um risco de 1,8 a seis vezes maiores para acidente vascular encefálico e doença vascular periférica.

Não só o quadro estabelecido de diabetes mellitus, mas também a intolerância à glicose, resistência insulínica e hiperinsulinemia, aumentam a ocorrência de DCV, sendo o nível sérico de insulina identificado como um fator de risco independente para DAC.

A presença de DCV, ajustada para a idade, em mulheres com diabetes, é duas vezes maior do que para mulheres sem diabetes, a taxa de hospitalização quatro vezes maior, e a taxa de morte cardíaca, três a sete vezes maiores.

- Hipertensão Arterial

A estimativa de hipertensão arterial na população brasileira adulta de acordo com o Ministério da Saúde (1991) e IBGE (Censo Populacional de 1991) foi de 15%. Entretanto, taxas mais elevada, foram encontradas em estudos transversais na cidade do Rio de Janeiro em 1990 e no Estado de São Paulo (25%).

A prevalência da HA aumenta progressivamente com a idade, sendo superior a 50% entre os idosos. Até os 55 anos de idade, um maior percentual de homens tem HA, dos 55-74 anos o percentual de mulheres é discretamente maior, e acima dos 75 anos, o predomínio no sexo feminino é significativamente superior ¹. Assim, cerca de 80% das mulheres, eventualmente, desenvolverão HA na fase de menopausa e a incidência de HAS aumenta tanto com a idade quanto com o início da fase pós-menopausa.

A HA contribui para cerca de 35% de todos os eventos cardiovasculares e cerca de 45% dos casos de infarto não-diagnosticados, em mulheres, elevando o risco de DAC em quatro vezes quando comparada a mulheres normotensas.

A presença da associação de fatores de risco à HA, muitas vezes na síndrome metabólica, como a dislipidemia, resistência insulínica, intolerância à glicose e a obesidade abdominal, aumentam o potencial aterogênico e tem sido considerada como um dos mecanismos mais importantes da DCV em mulheres. Assim, o tratamento anti-hipertensivo farmacológico, concomitante às modificações nos hábitos de vida aqui relacionadas, tem sido demonstrado como uma intervenção significativa para a prevenção de eventos coronarianos em mulheres hipertensas.

- Outros fatores

Na última década outros fatores têm demonstrado influência marcante no sexo feminino, como a proteína C reativa ultrasensível (PCR-us), a homocisteína, a lipoproteína (a) e o fibrinogênio. Entretanto, não é claro se o controle desses fatores reduz o risco cardiovascular.

Estratificação de risco e metas lipídicas para a prevenção e tratamento da aterosclerose

Do mesmo modo, tomamos por base a Primeira Diretriz Brasileira sobre prevenção de doenças cardiovasculares em mulheres climatéricas e a influência da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da SOBRAC – Associação Brasileira do Climatério para considerarmos a estratificação de risco e metas lipídicas para a prevenção e tratamento da aterosclerose.

Um evento coronariano agudo é a primeira manifestação da doença aterosclerótica em pelo menos metade dos indivíduos que apresentam essa complicação. Desta forma, a identificação dos indivíduos assintomáticos que estão mais predispostos é crucial para a prevenção efetiva com a correta definição das metas terapêuticas. A estimativa do risco de doença aterosclerótica resulta do somatório do risco causado por cada um dos fatores de risco mais a potenciação causada por sinergismos entre alguns desses fatores. Diante da complexidade destas interações, a atribuição intuitiva do risco frequentemente resulta em subestimação ou superestimação dos casos de maior ou

menor risco, respectivamente. Para contornar esta dificuldade, diversos algoritmos têm sido criados baseados em análises de regressão de estudos populacionais, através dos quais a identificação do risco global é aprimorada substancialmente. Dentre os algoritmos existentes, o **Escore de Risco de Framingham (ERF)** é o indicado por esta Diretriz. Nele se estima a probabilidade de ocorrer infarto do miocárdio ou morte por doença coronária no período de 10 anos em indivíduos sem diagnóstico prévio de aterosclerose clínica. Embora esta estimativa de risco seja sujeita a correções conforme indicadores epidemiológicos da população estudada, o ERF identifica adequadamente indivíduos de alto e baixo risco.

- Estratificação do Risco

A estratificação de risco deve ser realizada em três fases: fase 1 é a identificação da presença de aterosclerose; fase 2 aplicação da Equação de Risco de Framingham (ERF); fase 3 é a identificação de fatores agravantes, que quando presentes pioram a classificação quanto ao risco.

Fase 1 – Presença de doença aterosclerótica significativa ou de seus equivalentes

Conforme mencionado acima, o risco de doença aterosclerótica é estimado com base na análise conjunta de características que aumentam a chance de um indivíduo desenvolver a doença. Portanto, o mais claro identificador de risco é a manifestação prévia da própria doença. Desta forma, o primeiro passo na estratificação do risco é a identificação de manifestações clínicas da doença aterosclerótica ou de seus equivalentes, como a presença de diabete melito tipos 1 ou 2 (tabela II). Indivíduos assim identificados possuem risco maior do que 20% em 10 anos de apresentar novos eventos cardiovasculares (grau de recomendação I, nível de evidência A).

Tabela II – Critérios para identificação de pacientes com alto risco de eventos coronários (fase 1 de estratificação)

- Doenças Arterial Coronária manifesta atual ou prévia (angina estável, isquemia silenciosa, síndrome coronária aguda ou cardiomiopatia isquêmica).
- Doença Arterial Cerebrovascular (acidente vascular cerebral isquêmico ou ataque isquêmico transitório)
- Doenças aneurismática ou estenótica de aorta abdominal ou seus ramos
- Doenças arterial periférica
- Doenças Arterial Carotídea (Estenose maior ou igual a 50%)
- Diabetes melito tipo 1 ou 2

Fase 2 – Escore de risco

Entre os indivíduos sem doença aterosclerótica significativa, pode-se estimar pelo ERF aqueles de risco baixo (probabilidade menor que 10% de infarto ou morte por doença coronária no período de 10 anos) e risco alto (probabilidade maior do que 20% de infarto ou morte por doença coronária no período de 10 anos). Para os indivíduos identificados pelo ERF como portadores de risco intermediário (probabilidade entre 10% e 20% de infarto ou morte por doença coronária no período de 10 anos), maior atenção deverá ser dada aos fatores agravantes (Fase 3), para aperfeiçoar a acurácia do ERF nestes indivíduos. Na Tabela III, estão dispostos os critérios para cálculo de risco pelo ERF.

Tabela III: Escore de risco de Framingham para calculo do risco de infarto do miocárdio ou morte em 10 anos em mulheres.

Idade	Pontos	Colesterol Total (mg/dL)				Tabagismo		Total de pontos Mulheres	Risco absoluto 10 anos (%)		
		<160	160-199	200-239	240-279	≥280	Não			Sim	
20-34	-7	0	4	8	11	13	0	9	<9	<1	
35-39	-3								9	1	
40-44	0								10	1	
45-49	3	0	3	6	8	10	0	7	11	1	
50-54	6								12	1	
55-59	8	0	3	6	8	10	0	4	13	2	
60-64	10								14	2	
65-69	12	0	1	2	3	4	0	2	15	3	
70-74	14								16	4	
75-79	16	0	1	1	2	2	0	1	17	5	
									18	6	
PA sistólica (mmHg)		Não tratada		Tratada		HDL-C (mg/dL)		Pontos		19	8
<120		0		0		≥60		-1		20	11
120-129		1		3		50-59		0		21	14
130-139		2		4		40-49		1		22	17
140-159		3		5		<40		2		23	22
≥160		4		6						24	27
										≥25	≥30

OBS- são consideradas tabagistas mulheres que fumaram > 1 cigarro no último mês. Hipertensão tratada é aquela de indivíduos em uso de medicação anti-hipertensiva.

Síndrome metabólica- O excesso de peso associado ao acúmulo de gordura na região mesentérica, obesidade denominada do tipo central, visceral ou androgênica, está associado a maior risco de doença aterosclerótica. A medida da circunferência abdominal nos permite identificar portadores desta forma de obesidade e deve ser avaliada com o paciente de pé, ao final da expiração, no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca ântero-superior, com fita inelástica, em posição horizontal. Em geral, esses indivíduos apresentam dislipidemia (triglicérides elevados, HDL-C, baixo partículas de LDL pequenas e densas, hiperlipidemia pós prandial), resistência à insulina e hipertensão arterial sistêmica, condições que em conjunto caracterizam a síndrome metabólica. Esta Diretriz adotou os critérios da Federação Internacional de Diabetes (IDF) com valores diferenciados para a glicemia de jejum e para a circunferência abdominal respeitando as diferentes etnias (Tabela IV). O ERF deve ser igualmente utilizado em portadores de síndrome metabólica que não apresentem doença aterosclerótica significativa ou seus equivalentes. No entanto, em qualquer categoria de risco, a presença da síndrome metabólica constitui um fator agravante conforme Tabela V (grau de recomendação IIa, nível de evidência B).

Tabela IV – Critérios diagnósticos para a síndrome metabólica

Critério	Definição
Obesidade abdominal	
Homens	
Branco de origem europeia e negros	≥ 94 cm
Sul-asiáticos, americanos e chineses	≥ 90 cm
Japoneses	≥ 85 cm
Mulheres	
Branca de origem europeia, negras, sul-asiáticas, americanas e chinesas	≥ 80 cm
Japonesas	≥ 90 cm
TG	≥ 150 mg/dL ou tratamento para hipertrigliceridemia
HDL-colesterol	
Homens	< 40 mg/dL
Mulheres	< 50 mg/dL
Pressão arterial sistêmica	
Sistólica ou Diastólica	≥ 130 mmHg ou tratamento para HAS ≥ 85 mmHg ou tratamento para HAS
Glicemia de jejum	≥ 100 mg/dL ou tratamento para DM

O diagnóstico de síndrome metabólica requer a presença de obesidade abdominal, como condição essencial e dois ou mais dos critérios expostos na

Fase 3 – Fatores agravantes

A estimativa do risco de eventos coronarianos pelo ERF é menos precisa nos indivíduos de risco intermediário (nos quais ocorre a maioria dos eventos), na avaliação do risco cardiovascular de curto prazo, nos jovens e nas mulheres. A Tabela V propõe agravantes que levam o indivíduo à categoria de risco imediatamente superior. Os pacientes de médio risco ou aqueles de baixo risco com forte história familiar de doença aterosclerótica precoce que apresentem critérios agravantes podem ser classificados em uma categoria de risco acima daquela estimada isoladamente pelo escore (grau de recomendação IIa, nível de evidência B).

A utilização de testes diagnósticos bioquímicos e/ou de exames de imagem (ultrassom de carótidas para media da espessura íntima média-IMT; tomografia computadorizada para cálculo de escore de cálcio coronário) para detecção da aterosclerose subclínica não são preconizados como ferramentas de rotina na estratificação de risco, mas podem ser incorporados de forma individualizada em indivíduos que apresentem história

familiar de doença aterosclerótica precoce ou que sejam considerados como de risco intermediário segundo o ERF (grau de recomendação IIa, nível de evidência B).

Tabela V – Fatores agravantes de risco

<ul style="list-style-type: none"> • História familiar de doença coronária prematura (parente de primeiro grau masculino < 55 anos ou feminino < 65 anos)
<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome metabólica
<ul style="list-style-type: none"> • Micro ou macroalbuminúria (> 30µg/min)
<ul style="list-style-type: none"> • Hipertrofia ventricular esquerda
<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiência renal crônica (creatinina ≥ 1,5 mg/dL ou clearance de creatinina < 60 ml/min)
<ul style="list-style-type: none"> • Proteína-C-reativa de alta sensibilidade > 3 mg/L (na ausência de etiologia não aterosclerótica)
<ul style="list-style-type: none"> • Exame complementar com evidência de doença aterosclerótica subclínica <ul style="list-style-type: none"> • Escore de cálcio coronário > 100 ou > percentil 75 para idade ou sexo • Espessamento de carótica (IMT) máximo > 1 mm. • Índice tornozelo branquial-ITB < 0,9

No grupo particular de mulheres, a menopausa, principalmente se de ocorrência precoce e o hipoestrogenismo estão acompanhados de aumento do risco de doenças cardiovasculares. Nesta reunião, porém não houve consenso em considerar que o hipoestrogenismo seria um fator agravante que colocaria a mulher numa categoria superior de risco calculado pelo ECR.

Outra consideração que merece citação é sobre a identificação de placas de ateroma na aorta quando um exame de ultrassom é realizado (na rotina do exame ginecológico). Este fato pode indicar que esta paciente em particular apresenta risco mais elevado.

Metas terapêuticas e reavaliação do risco

Todos os pacientes com dislipidemia isolada e aqueles com risco cardiovascular aumentado devem ser orientados para a instituição de medidas não farmacológicas relacionadas à mudança do estilo de vida (MEV) (grau de recomendação I, nível de evidência A). O tratamento farmacológico deve ser iniciado naqueles de risco baixo (6 meses após) ou intermediário (3 meses após) que não atingirem as metas (Tabela VI) após medidas não-farmacológicas. Nos indivíduos de alto risco as medidas não farmacológicas e o tratamento com hipolipemiantes devem ser iniciados simultaneamente. Nos pacientes com doença aterosclerótica significativa, de acordo com evidências atuais, a obtenção do nível de LDL-C igual ou inferior a 70 mg/dL traz redução adicional da incidência de eventos cardiovasculares. Portanto, essa Diretriz recomenda a meta de LDL-C igual ou inferior a 70 mg/dL para todos os indivíduos com doença aterosclerótica significativa (Tabela VII) (grau de recomendação I, nível de evidência A).

Tabela VI – Medidas terapêuticas iniciais e período de reavaliação

Estrato	Medida Terapêutica inicial	Reavaliação das metas
Baixo risco	MEV	6 meses
Risco intermediário	MEV	3 meses
Alto Risco	MEV + tratamento farmacológico	3 meses
Aterosclerose manifesta	MEV + tratamento farmacológico	Individualizada

Tabela VII – Metas para terapêutica preventiva com hipolipemiantes

Risco em 10 anos		Meta terapêutica (mg/dL)	
		LDL-C*	Não-HDL-C
Baixo risco	< 10%	< 160	< 190
Risco intermediário	10 a 20%	< 130	< 160
Alto risco ou diabéticos	> 20%	< 100 (opcional < 70)	< 130 (opcional < 100)
Aterosclerose significativa	> 20%	< 70	< 100
		HDL-C	TG
Homens		≥ 40	< 150
Mulheres		≥ 50	< 150
Diabéticos		≥ 50	< 150

* Estimado pela equação de Friedewald
 Obs.: quando não se conseguem as metas, recomenda-se obtenção da maior redução possível

Os hipolipemiantes devem ser empregados sempre que não houver efeito satisfatório das MEV ou impossibilidade de aguardar os efeitos da MEV por prioridade clínica. A escolha da classe terapêutica está condicionada ao tipo de dislipidemia presente.

Na hipercolesterolemia isolada, os medicamentos recomendados são as estatinas, que podem ser administradas em associação à ezetimiba, colestiramina e eventualmente a fibratos ou ácido nicotínico.

As estatinas devem ser administradas por via oral, em dose única diária, preferencialmente à noite, para os fármacos de curta, meia-vida ou em qualquer horário, naqueles com meia vida maior como a atorvastatina e a rosuvastatina. O efeito terapêutico só será mantido com doses diárias, não devendo o fármaco ser suspenso ou usado em dias alternados, salvo haja efeito colaterais ou contraindicação clínica.

Os efeitos adversos são raros durante tratamento com estatinas. Os mais graves como hepatite, miosite e rabdomiólise, são observados ainda mais raramente. No entanto, para identificar possíveis efeitos adversos recomenda-se a dosagem dos níveis basais

de creatinofosfoquinase (CK) e de transaminases (especialmente de ALT) e a repetição na primeira reavaliação ou a cada aumento de dose.

Recomenda-se monitorização cuidadosa em pacientes que apresentem dor muscular e ou aumento de CK de 3 a 7 X o limite superior da normalidade (LSN). As estatinas devem ser suspensas caso ocorra um ou mais dos seguintes critérios: aumento progressivo da CK; aumento da CK acima de 10 vezes o LSN ou persistência dos sintomas musculares. Nestas situações, após normalização do distúrbio que levou à suspensão, a mesma estatina com dose menor pode ser reiniciada ou outra estatina pode ser tentada.

Resumo das recomendações para prevenção cardiovascular em mulheres

Recomendações Clínicas para a prevenção:

1. Intervenções no estilo de vida:

- a. **Tabagismo:** as mulheres devem abandonar o uso de tabaco, e se necessário utilizar terapia farmacológica ou reposição temporária de nicotina para atingir este objetivo. (Classe I, Nível B)
- b. **Atividade física:** as mulheres devem realizar pelo menos 30 minutos de atividade física de moderada intensidade 3 a 6 dias por semana. (Classe I, Nível B). Quando o objetivo é perder peso, o tempo de exercício deve atingir de 60 a 90 minutos por dia (Classe I, Nível C)
- c. **Reabilitação:** deve ser implantado em todas as pacientes que apresentaram um evento cardiovascular (Classe I, Nível C)
- d. **Dieta:** deve ser estimulado o consumo de dieta rica em frutas, fibras e vegetais; o consumo de peixe deve ser feito pelo menos 2 vezes por semana (Classe I, Nível B). Gorduras saturadas devem compor no máximo 10% da energia total diária e gorduras *Trans* devem ser evitadas (Classe I, Nível B). O consumo de álcool deve ser limitado a no máximo 1 *drink* por dia (Classe I, Nível B). A ingestão de proteína da soja (25 gramas /dia) pode reduzir o colesterol plasmático (-6% do LDL-C) e, portanto, pode ser considerada como auxiliar no tratamento da hipercolesterolemia (grau de recomendação IIa, nível de evidência B)
- e. **Ácidos Graxos Ômega 3:** são derivados do óleo de peixes provenientes de águas frias e profundas, que reduzem a síntese hepática dos TG. Os mais importantes são o eicosapentaenóico (EPA) e o docosahexaenóico (DHA). Em

altas doses (4 a 10 g ao dia) reduzem os triglicérides e aumentam discretamente o HDL-C. Podem, entretanto, aumentar o LDL-C. Em portadores de doença arterial coronária, a suplementação de 1g /dia de Omega-3 em cápsulas, reduziu em 10% os eventos cardiovasculares (morte, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral). Portanto, os ácidos graxos ômega-3 podem ser utilizados como terapia adjuvante na hipertrigliceridemia ou em substituição a fibratos, niacina ou estatinas em pacientes intolerantes. (Classe IIb, Nível B).

- f. **Depressão:** considere a hipótese de diagnóstico e referência para tratamento dos casos (classe IIa, Nível B)

2. Intervenção em fatores de risco:

- a. **Pressão arterial- nível ótimo:** encorajar níveis de pressão arterial < 120/80 mm Hg por meio de controle de peso, dieta saudável, atividade física e consumo moderado de álcool, restrição de sódio.
- b. **Pressão arterial – farmacoterapia:** está indicada a farmacoterapia quando a pressão arterial for $\geq 140/90$ mm Hg ou mesmo em níveis mais baixos quando há concomitância com doença renal crônica ou diabetes ($\geq 130/80$ mm Hg). As drogas inicialmente recomendadas podem ser os diuréticos tiazídicos, beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora/bloqueadores de receptores de angiotensina conforme indicações específicas. (classe I, nível A)
- c. **Lípides e níveis de lipoproteínas –** níveis ideais com medidas de estilo de vida: devem ser encorajados LDL-colesterol < 100 mg/dl, HDL-colesterol > 50 mg/dl e triglicérides < 150 mg/dl. (classe I, nível B).
- d. **Lípides - Farmacoterapia:**
- Mulheres de alto risco devem receber terapia para manter seus níveis de LDL < 100mg/dl (Class I, nível A). Opcionalmente podem ser atingidos níveis < 70mg/dl em mulheres com doença aterosclerótica manifesta (Classe IIa, Nível B).
 - Mulheres de risco intermediário ou com múltiplos fatores de risco devem receber farmacoterapia se seus níveis de LDL estiverem ≥ 130 mg/dl (classe I, nível B). Mulheres com risco baixo (<10% pela equação de Framingham), mas com fatores de risco, devem receber farmacoterapia se LDL ≥ 160 mg/dl (Classe I, nível B).
 - Mulheres sem fatores de risco devem receber farmacoterapia se LDL ≥ 190 mg/dl. (classe I, nível B).
- e. **Diabetes –** medidas adequadas devem ser utilizadas para o controle da glicemia e se possível manutenção da Hg A1c <7% (Classe I, nível B).

3. Medicções preventivas

- a. Ácido acetil salicílico (AAS)- Deve ser indicado na dose de 75 a 325 mg/dia em todas pacientes de alto risco (Classe I, nível A). Se houver intolerância ao AAS, clopidogrel 75 mg/dia pode ser utilizado (classe I, Nível B).
- b. Ácido acetil salicílico – pode ser indicado em mulheres ≥ 65 anos se os riscos de sangramento digestivo forem menores que o risco de acidente vascular cerebral (classe IIa, nível B).
- c. Beta-bloqueadores devem ser usados por tempo indefinido em todos os casos de infarto de miocárdio, síndrome coronária aguda ou disfunção ventricular, salvo contra-indicações (classe I, Nível A)
- d. Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) – Os IECA devem ser usados em mulheres após infarto do miocárdio e naquelas com disfunção ventricular ou diabetes melito (classe I, nível A). Os BRA podem ser outra opção (classe I, nível B).
- e. Bloqueadores da aldosterona – Devem ser usados em pacientes com disfunção ventricular ($FE \leq 40\%$) em uso de medicação adequada para insuficiência cardíaca e sem contra-indicação para seu uso (Classe I, nível B).

Intervenções Classe III (não úteis/efetivas e potencialmente danosas) na prevenção/tratamento de doenças cardiovasculares em mulheres.

1. Suplementos antioxidantes tais como vitaminas C, E e beta-caroteno (Classe III, nível A)
2. Ácido fólico associado ou não a vitamina B₆ ou B₁₂, (classe III, nível A)
3. AAS em mulheres < 65 anos (classe III, nível B)

Efeitos da TRH sobre o risco das DCV

Mais uma vez, pela excelência do artigo resultante de uma reunião de experts, reproduzimos na íntegra o texto da Primeira Diretriz Brasileira sobre prevenção de doenças cardiovasculares em mulheres climatéricas e a influência da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da SOBRAC – Associação Brasileira do Climatério sobre os efeitos da TRH sobre o risco das DCV.

1. A TRH não está recomendada com a finalidade exclusiva de reduzir o risco de DCV em mulheres no período de transição menopáusicas ou de pós-menopausa (Nível de Evidência A).
2. Entretanto, existem evidências de benefícios cardiovasculares quando a TRH é iniciada na transição menopáusicas ou nos primeiros anos de pós-menopausa (chamada de janela de oportunidade) e de riscos cardiovasculares, quando iniciada tardiamente (Nível de Evidência B).
3. Deve ser lembrado que a TRH empregada no tratamento do alívio dos sintomas climatéricos em mulheres na pós-menopausa compreende inúmeras possibilidades de formulações com diferentes estrogênios, progestagênios e androgênios que, por seu turno, podem ser administradas em diferentes regimes terapêuticos, associações de hormônios, doses e vias de administração.
4. Existem numerosas lacunas de evidências quanto aos distintos regimes de TRH empregados, particularmente com relação a estudos que envolvam resultados cujos eventos finais considerados sejam os desfechos clínicos (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e eventos tromboembólicos).
5. Poucos são os estudos clínicos com delineamento correto que se propuseram a analisar como objetivo primário os desfechos clínicos cardiovasculares e poucas são as modalidades de TRH estudadas, com predominância absoluta das intervenções que empregavam os estrogênios equinos conjugados (EEC) isolados ou em associação com o acetato de medroxiprogesterona (AMP).
6. Não existem estudos especificamente delineados, com desfecho final para DCV, em usuárias de terapêutica estrogênica isolada ou estroprogestativa abaixo dos 60 anos.
7. Cada um dos hormônios empregados em TRH tem um efeito próprio e singular sobre os marcadores intermediários de risco das DCVs quando empregado isoladamente, que podem variar na dependência de estarem associados a outros hormônios que compõem o regime terapêutico.
8. Não se pode falar de “efeito de classe” da TRH sobre o risco das DCVs. É recomendável que se especifiquem o regime terapêutico, a dose e a via de administração empregada.
9. Não existem estudos com o uso de testosterona ou outros androgênios em terapêutica combinada com estrogênios ou com formulações estroprogestativas.
10. Não existem estudos, com desfecho final, para terapêutica hormonal de baixa dose e para tibolona.
11. Novos estudos precisam ser realizados com delineamento correto, com desfechos finais bem definidos, especificando-se o tempo de pós-menopausa decorrido, a dose de hormônios, a formulação terapêutica, o regime terapêutico dos progestagênios utilizados e as vias de administração empregadas.

Referências Bibliográficas

1 - Fernandes CE; Pinho Neto JSL; Gebara OCE. I Diretriz Brasileira sobre Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas e a Influência da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Associação Brasileira do Climatério (SOBRAC). Arq Bras Cardiol. 2008; 91(1 supl.1):1-23.

2 - Royer M; Castelo-Branco C; Blumel JE; Chedraui PA; Danckers L; Bencosme A; et al. The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III): prevalence of the metabolic syndrome in postmenopausal Latin American women. Climacteric 2007; 10(2):164-70.

APARELHO OSTEOARTICULAR NO CLIMATÉRIO

Introdução

A prevalência das doenças do sistema musculoesquelético na população, de modo geral, atinge cerca de 15%. As mulheres são as que mais apresentam sintomas envolvendo este sistema e na pós-menopausa, queixas como artralgia, dores difusas no corpo e dores musculares ou dores musculoesqueléticas são bastante comuns. A maioria dos estudos feitos sobre esse tema não comprova que a instalação da menopausa seja a responsável por tais sintomas.

Sintomas referentes ao sistema musculoesquelético

Esses sintomas são frequentemente inespecíficos, como a dor lombar associada ao acaso ou síndromes dolorosas do sistema musculoesquelético. A fibromialgia está associada em várias ocasiões à depressão. Não há comprovação de que os sintomas físicos de artralgia, fadiga, rigidez e lombalgia estejam especificamente associados à menopausa.

A avaliação da mulher na perimenopausa ou pós-menopausa deverá estabelecer diagnóstico diferencial entre: depressão, fibromialgia, osteoartrite, hipotireoidismo ou hipertireoidismo, diabetes mellitus, e a própria instalação da menopausa.

Doenças reumatológicas e o climatério

A menopausa coincide com o aparecimento de várias doenças reumatológicas comuns, de menor ou maior gravidade, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES). O papel do estrógeno nas doenças reumatológicas comuns permanece controverso.

Hormônios sexuais e doenças autoimunes

As alterações hormonais ocorridas com a instalação da menopausa modulam algumas

doenças.

Os hormônios sexuais apresentam importante papel na resposta imune: o estrógeno aumenta a imunidade humoral, enquanto os andrógenos e a progesterona são imunossupressores naturais.

O nível sérico de 17- β estradiol é normal em mulheres com LES ou artrite reumatóide (AR). Entretanto, mulheres com diagnóstico de LES apresentam um padrão anormal no metabolismo do 17- β estradiol, com aumento do estriol e da 16- α hidroxiestrona, o que pode acarretar maior atividade estrogênica. Há evidência de maior atividade estrogênica (16 α -hidroxiestrona) no líquido sinovial de pacientes, masculinos e femininos, com artrite reumatóide, havendo aumento da relação entre os estrógenos e andrógenos livres no líquido sinovial desses pacientes.

Os hormônios sexuais exercem efeito local parácrino nos tecidos onde são formados e acelera a conversão periférica de precursores andrógenos em 17- β estradiol nos pacientes com AR e LES. Os efeitos locais dos hormônios sexuais nas doenças reumatológicas autoimunes consistem principalmente na modulação da proliferação celular e na produção de interleucinas. Esses dados embasam a necessidade do cuidado com a prescrição de estrógenos exógenos para pacientes com doenças autoimunes.

Terapia hormonal na pós-menopausa em pacientes com LES não aumenta o número de surtos de atividade da doença nem sua gravidade. Porém, deve ser proscrita para pacientes com síndrome de anticorpo antifosfolípides secundária, e evitada em pacientes com alto risco para eventos trombóticos. (A)

Menopausa, ácido úrico e terapia estrogênica.

A menopausa aumenta o nível sérico de urato e a terapia estrogênica reduz esse nível, embora sejam pequenas as variações. Essas associações são independentes dos outros fatores clínicos de risco para hiperuricemia, como a idade, o índice de massa corporal, a dieta, a ingestão de álcool, a função renal, a hipertensão arterial e o uso de diuréticos. Na população feminina há aumento dos casos de gota com a idade, sendo as mulheres de 30-39 anos responsáveis por menos de 5% dos casos e as com idade acima dos 60anos, por 25 a 50% dos casos.

As mulheres na pós-menopausa apresentam quadro clínico de gota com maior

envolvimento de membros superiores e maior associação com o diagnóstico de hipertensão arterial e o uso de diuréticos.

Osteoartrite

- Conceito

A osteoartrite pode ser definida como uma síndrome clínica que representa a via final comum das alterações bioquímicas, metabólicas e fisiológicas que ocorrem de forma simultânea, na cartilagem hialina e no osso subcondral, comprometendo a articulação como um todo, isto é, a cápsula articular, a membrana sinovial, os ligamentos e a musculatura periarticular.

Compreende um grupo de doenças clinicamente heterogêneas com a mesma característica patológica de perda da cartilagem hialina, redução do espaço articular, reação subcondral e formação osteofitária.

- Epidemiologia

Atinge aproximadamente um quinto da população mundial e é uma das causas mais frequentes de dor no sistema musculoesquelético e de incapacidade laborativa após os 50 anos no Brasil e no mundo.

A osteoartrite na mulher e homem é semelhante até os 50 anos; após essa idade, torna-se mais prevalente na mulher. Os estudos observacionais apontam para maior acometimento da osteoartrite na mulher na perimenopausa e pós-menopausa, simplesmente pela maior prevalência com o aumento da idade. A osteoartrite de joelho, das interfalângianas e da base do primeiro dedo, são ainda mais frequentes nas mulheres.

- Fisiopatologia

É ocasionada por um desequilíbrio entre a formação e a destruição de seus principais elementos, associada a uma variedade de condições como: sobrecarga mecânica, alterações bioquímicas da cartilagem e da membrana sinovial, além dos fatores genéticos.

Existem receptores de estrógeno nos condrócitos articulares. Somados aos efeitos diretos do estrógeno, podem afetar a homeostasia da cartilagem articular pela modulação da expressão e produção de vários fatores de crescimento, citocinas inflamatórias e matriz de metaloproteínases. O estrógeno pode precipitar as alterações iniciais nos proteoglicanos da cartilagem, diretamente ou via interleucinas. A eficácia desse gatilho é modulada pelo estado da própria cartilagem e pela genética.

As articulações e músculos são alterados com o envelhecimento e a menopausa. A cartilagem diminui em tamanho, o líquido sinovial diminui, a matriz não colagenosa diminui nos meniscos e alterações fibróticas são vistas na sinóvia. A fraqueza mecânica ocorre nos tendões, a força e a massa muscular se reduzem, o disco intervertebral degenera e o núcleo pulposo perde a forma de gel, reduzindo sua capacidade de absorver impacto.

O substrato patológico comum da variedade de subgrupos com fatores etiológicos distintos é a diminuição do espaço articular devido à perda cartilaginosa e à formação osteofitária.

- Fatores de risco

O fator precipitante para o aparecimento da osteoartrite na mulher em torno de 50 anos não é conhecido e não se comprovou associação com as alterações hormonais decorrentes da menopausa.

O envelhecimento, o aumento do peso corporal e o sedentarismo contribuem para que cresça o número e o impacto das manifestações musculoesqueléticas, como a osteoartrite, na menopausa.

Existem relatos de que a terapia hormonal na mulher pós-menopáusicas pode reduzir a progressão radiográfica e prevenir o aparecimento da osteoartrite (C). Entretanto, ainda faltam evidências fortes advindas de ensaios clínicos controlados e randomizados para assegurar o seu real efeito.

- Manifestações clínicas e diagnóstico

Os sinais clínicos incluem a presença de crepitações articulares, aumento de volume articular e deformidades articulares, associados ou não ao sintoma de dor articular.

O diagnóstico de osteoartrite deverá ser feito nos pacientes com dor que manifestam alterações ao exame físico e radiológico.

- Tratamento

O tratamento na osteoartrite tem como objetivo a redução da dor, a minimização das incapacidades, a melhora da qualidade de vida e a educação do paciente sobre o seu papel no tratamento.

Plano educativo deve ser iniciado com a informação e o esclarecimento sobre a doença salientando que a osteoartrite não é sinônimo de envelhecimento e que está relacionada com a capacidade funcional, e que a intervenção terapêutica trará considerável melhora de qualidade de vida. (D)

A perda de gordura corporal excedente deve ser estimulada nos casos de osteoartrite de joelhos (B).

A prática de atividades esportivas deve ser estimulada, porém, sob orientação de um profissional habilitado incluindo o fortalecimento muscular, como por exemplo, do músculo quadríceps nas artrites do joelho (A). Em todos os casos de osteoartrite o estímulo para melhorar o condicionamento físico (A) e o alongamento, deve ser recomendado como parte da cinesioterapia (A).

Para o tratamento da osteoartrite sugere-se como analgésicos o uso de paracetamol (A) ou dipirona (D) seguido de antiinflamatórios tópicos (A) para alívio da dor, após as medidas não farmacológicas. E nos casos com quadro inflamatório evidente podem ser indicados inicialmente os inibidores seletivos da COX-2 (A) ou os AINHS não seletivos associados o inibidor de bomba de prótons ou famotidina em altas doses, considerando-se os fatores de risco para eventos adversos de cada opção. Quando indicado associação com opióides há evidência A para o uso do cloridrato de tramadol associado ou não a acetaminofeno.

Como droga sintomática de ação duradoura para uso de não especialistas cita-se o sulfato de glucosamina para o tratamento sintomático da osteoartrite de joelhos. É usado na dose de 1,5 g/dia (A).

Fibromialgia

- Conceito

A fibromialgia é uma síndrome dolorosa crônica, caracterizada por dor generalizada, que pode estar associada à fadiga e alterações na qualidade do sono.

- Epidemiologia

A prevalência da fibromialgia no sexo feminino fica entre 73% e 88% e seu aparecimento frequentemente está relacionado com a menopausa. Autores avaliando 100 pacientes encontraram a média de idade de 48 anos para o início da fibromialgia, e 65 destas, estavam na pós-menopausa antes do respectivo diagnóstico.

- Fisiopatologia

A causa e a patogênese da fibromialgia ainda permanecem obscuras. Não há nenhuma alteração biológica, física ou radiográfica inerente ao diagnóstico de fibromialgia. Os estudos não evidenciaram nenhuma anormalidade patogênica no sistema musculoesquelético. Existem, entretanto, evidências de alteração no processamento do estímulo doloroso e da presença de alterações bioquímicas associadas à percepção da dor.

- Manifestações Clínicas

A fibromialgia, além do sintoma fundamental de dor difusa, está associada a sintomas característicos de rigidez articular fugaz, de fadiga e de sono não restaurador. Em 25% dos casos estão associados outros sintomas como, cefaléia, síndrome do cólon irritável, edema subjetivo, parestesia atípica e distúrbios psicológicos.

- Diagnóstico

Diante da mulher com dor difusa é necessário inicialmente estabelecer se o diagnóstico é de fibromialgia, avaliar a presença de doenças associadas e, então, programar a terapêutica farmacológica e não farmacológica. O diagnóstico de fibromialgia é clínico e segundo os critérios classificatórios do Colégio Americano de Reumatologia

compreende a presença de dor difusa (acima e abaixo da cintura, do lado esquerdo e direito do corpo, envolvendo o esqueleto axial) e de 11 pontos dolorosos pré-definidos à palpação.

Os exames laboratoriais englobam aqueles para a avaliação necessária de qualquer mulher no climatério, para a avaliação do estado geral de saúde e para o estabelecimento de diagnósticos diferenciais ou de doenças associadas. Em várias situações suspeita-se de hipotireoidismo, deficiência de vitamina D, reumatismo palindrômico, hepatites e síndrome de Sjogren entre outros. Ressalta-se que o diagnóstico de fibromialgia não é um diagnóstico de exclusão.

- Tratamento

O objetivo do tratamento da fibromialgia envolve a redução da dor além da melhora do sono, fadiga e dos outros sintomas associados. A melhora do condicionamento físico aeróbico, o controle dos distúrbios psicológicos e a recuperação social e profissional das mulheres com o diagnóstico de fibromialgia devem ser alvo de qualquer terapêutica instituída. Deve-se sempre usar tratamento farmacológico e não farmacológico (A).

Segundo consenso brasileiro de tratamento da fibromialgia em adultos recomenda-se: 1) Fornecer aos pacientes informações básicas sobre fibromialgia e suas opções de tratamento, educando-os sobre controle da dor e programas de autocontrole, como parte inicial do tratamento (A). (2) Encorajar e apoiar os pacientes com fibromialgia a realizarem exercícios aeróbicos moderados a intensos (60-75% da frequência cardíaca máxima ajustada para a idade [210 menos a idade do paciente]) duas a três vezes por semana (A). (3) Encorajar os pacientes com fibromialgia a realizar exercícios musculoesqueléticos pelo menos duas vezes por semana (B).

Quanto ao tratamento farmacológico recomenda-se o uso de: 1) Amitriptilina, que reduz a dor e frequentemente melhora a capacidade funcional (A). (2) Duloxetina, pré-gabalina (A). (3) Ciclobenzaprina (B). (4) Inibidores da recaptção da serotonina, como a Fluoxetina, isoladamente (A) ou em combinação com antidepressivos tricíclicos (B). (5) Tramadol, para melhora da dor na fibromialgia (A), inclusive em associação com paracetamol (B).

Artrite Reumatóide

- Conceito

Doença autoimune de etiologia desconhecida, caracterizada por poliartrite periférica, simétrica, que leva à deformidade e à destruição das articulações por erosão do osso e cartilagem.

- Epidemiologia

Afeta mulheres duas vezes mais que os homens, e sua incidência aumenta com a idade.

- Manifestações Clínicas

Em geral, a artrite reumatóide acomete grandes e pequenas articulações em associação com manifestações sistêmicas como rigidez matinal, fadiga e perda de peso. Quando envolve outros órgãos, a morbidade e a gravidade da doença são maiores, podendo diminuir a expectativa de vida em cinco a dez anos. Tipicamente, as mulheres apresentam mais associação com a síndrome de Sjogren e os homens desenvolvem mais nódulos pulmonares.

A idade da menarca, a paridade e a instalação da menopausa não se correlacionam com o diagnóstico de artrite reumatóide. Não há evidência importante do efeito da terapia estrogênica na evolução ou curso da artrite reumatóide em mulheres na pós-menopausa.

- Síndrome de Sjogren

É uma doença autoimune das glândulas exócrinas com prevalência de 3 a 4% na população adulta. Afeta principalmente as glândulas salivares e lacrimais, ocasionando a xerostomia e xeroftalmia em decorrência do dano e destruição das células acinares, hiperplasia do ducto epitelial e infiltração linfocitária. Acomete preferencialmente as mulheres (9 por 1) e tem início entre os 40 e 50 anos.

A terapia hormonal isolada ou combinada aumenta a xeroftalmia por ação direta nas glândulas lacrimais e de Melbonius. Existem receptores nessas glândulas tanto para

estrógeno quanto para progesterona. Comprovou-se que a terapia hormonal altera a fração lipídica polar da glândula de Melbonius.

Lúpus Eritematoso Sistêmico

- Conceito

O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença inflamatória crônica, multisistêmica, de causa desconhecida e de natureza autoimune, caracterizada pela presença de diversos auto-anticorpos. Evolui com manifestações clínicas polimórficas, com períodos de exacerbações e remissões.

- Epidemiologia

É uma doença rara com prevalência variando de 14 a 50/100.000 habitantes, em estudos norte-americanos. A incidência e a prevalência do LES são maiores na fase reprodutiva da mulher (9 mulheres/1 homem). Quando acomete as crianças e os idosos, a proporção muda para 2 mulheres/1 homem.

- Fisiopatologia

De etiologia não totalmente esclarecida, o desenvolvimento da doença está ligado à predisposição genética e a fatores ambientais, como luz ultravioleta e alguns medicamentos.

- Diagnóstico

O diagnóstico de lúpus é feito utilizando-se os critérios classificatórios pelo Colégio Americano de Reumatologia.

- Prognóstico

Há redução da atividade do lúpus após a menopausa natural, com evidência de redução do número de consultas necessárias ao se comparar os quatro anos antes da menopausa com os quatro posteriores. Quando o lúpus tem seu início tardiamente, costuma ainda

ter evolução mais insidiosa, com menor envolvimento sistêmico de órgãos nobres. Entretanto, há relatos de maior impacto negativo sobre a morbidade e a mortalidade. O pior prognóstico não se deve apenas ao lúpus, mas ao contexto clínico da paciente e às alterações relacionadas à idade.

O envolvimento renal é mais comum na mulher ainda na pré-menopausa e os eventos vasculares são mais frequentes no climatério, sendo a idade fator mais importante que o status menopausal.

Segundo o consenso brasileiro de LES, a terapia hormonal no climatério pode ser utilizada em pacientes com doença inativa, sem passado de doença grave e na ausência de anticorpos antifosfolípides (A), trombose prévia (A), tabagismo e hipertensão arterial (D).

Outras doenças

A polimiosite tem o segundo pico de incidência dos 45 aos 65 anos de idade e afeta mais mulheres do que homens. A esclerose sistêmica aumenta a incidência com a idade e atinge pico entre a terceira e a quinta década de vida, com frequência três vezes maior na população feminina. A arterite temporal e a polimialgia, também é mais comum em mulheres e aumentam a incidência após os 60 anos de idade.

Osteopenia e osteoporose

- Conceito

A osteoporose é definida como uma desordem esquelética caracterizada por um comprometimento na resistência óssea, predispondo a maior risco de fraturas. A resistência óssea reflete a integração de dois aspectos principais: a densidade mineral e a qualidade óssea.

- Fisiopatologia

A massa óssea de uma mulher é resultado do pico de massa óssea e a subsequente perda óssea progressiva, que ocorre após esse período. O pico de massa óssea adquirido

durante a vida intrauterina, infância, adolescência e início da vida adulta é influenciado principalmente por fatores genéticos. No entanto, fatores ambientais também modulam o padrão de crescimento da massa óssea, determinado geneticamente.

Entre cinco e dez anos após a menopausa há uma perda óssea duas a quatro vezes maiores do que a que ocorre na fase da pré-menopausa. Após esse período, a taxa de perda óssea diminui e se estabiliza.

Durante a perimenopausa, tanto a qualidade quanto a quantidade óssea decrescem, resultando em um aumento acentuado no risco de fratura por osteoporose. Na menopausa, as mulheres perdem de 30 a 50% do osso trabecular e de 25 a 35% da massa óssea cortical correspondente ao pico de massa óssea.

Além do baixo pico de massa óssea e da perda óssea fisiológica que ocorrem com o avanço da idade, a deficiência hormonal é também considerada um dos fatores determinantes da osteoporose pós-menopausa. A deficiência de estrogênio possui papel central no processo de remodelação óssea nos primeiros cinco a dez anos após a menopausa, quando a taxa de reabsorção de osso trabecular e cortical excede a taxa de formação óssea.

- Diagnóstico

A osteoporose, por ser uma doença assintomática, geralmente é diagnosticada tardiamente, muitas vezes já em decorrência do acontecimento de uma fratura. A identificação de mulheres na pós-menopausa com fatores de risco para fratura facilita a intervenção precoce, auxiliando na manutenção ou aumento de massa óssea e, conseqüentemente, na redução do risco de fratura.

A identificação dos fatores de risco é o objetivo primário na avaliação clínica da osteoporose pós-menopausa e crucial na prevenção da baixa densidade mineral óssea. Além disso, devem ser afastadas outras causas secundárias da osteoporose (como o hiperparatireoidismo). Os fatores de risco que mais contribuem para uma baixa densidade mineral óssea e ocorrência de fraturas por osteoporose é: gênero feminino, baixo pico de massa óssea, fratura prévia, raça asiática ou caucasóide, idade avançada em ambos os sexos, histórico materno ou paterno de fratura de colo femoral por osteoporose, menopausa precoce não-tratada, uso crônico de corticóides, índice de massa corporal inferior a 19 kg/m². Além desses fatores, tabagismo, etilismo, sedentarismo, tratamento com drogas que induzem à perda de massa óssea (heparina, warfarina, anticonvulsivantes, hormônios tireoidianos), imobilização prolongada, dieta

pobre em cálcio e doenças como diabetes e artrite reumatóide, induzem à perda de massa óssea.

O diagnóstico de osteoporose, segundo critérios da Organização Mundial de Saúde, considera apenas o risco relativo de fraturas. Essa definição tem sido criticada por não contemplar as propriedades biomecânicas do osso, tais como tamanho do osso, forma e microarquitetura, que estão associadas à fragilidade óssea e não são aferidas pela densitometria óssea. Sabemos ainda que frente a um mesmo valor de T-score existe um significado prognóstico diferente nas idades de 50 ou 80 anos ou mesmo entre usuárias ou não de corticosteróide.

As evidências disponíveis sugerem que as fraturas atraumáticas de quadril são associadas independentemente com idade avançada, fatores de risco e baixa densidade mineral óssea (A). Assim, considera-se que o uso isolado do T-score seja insatisfatório como fator de decisão para intervenção em pacientes com risco para fraturas por osteoporose e que a associação dos valores encontrados na densitometria óssea com outros fatores de risco pode melhorar o valor preditivo deste exame.

Não devemos levar em conta apenas um fator de risco no planejamento de intervenções associadas a doenças com etiologia multifatorial, sendo fundamental associar as intervenções aos níveis absolutos da probabilidade de risco. A estimativa do risco absoluto tem sido usada para delimitar limites para intervenção em doenças cardiovasculares e o mesmo tem sido sugerido para a osteoporose. A capacidade de estimar exatamente o risco de fratura de um indivíduo é crucial para realizar intervenções adequadas e custo-efetivas.

O risco absoluto de fraturas varia entre as populações com a idade, o sexo e outros fatores clínicos de risco (A). A ferramenta para avaliação de risco de fratura, conhecida como FRAX (*WHO Fracture Risk Assessment Tool*), é baseada em critérios clínicos de risco para fratura em associação com a densidade mineral óssea. Os fatores clínicos de risco considerados são: o IMC, história prévia de fratura, história materna ou paterna de fratura de quadril, uso crônico de corticosteróide, artrite reumatóide, outras causas de osteoporose secundária, tabagismo atual, história de alcoolismo. Calcula-se com esses dados a probabilidade de fratura nos próximos 10 anos.

No Brasil ainda não podemos usar tal ferramenta até que estudos epidemiológicos sejam feitos para alimentar o banco de dados do algoritmo. O que deve ser feito antes de programar a intervenção para a paciente, é considerar, além do T-score da densitometria da mulher em consulta no climatério, outros fatores clínicos de risco

para fratura por trauma mínimo (D). Na pós-menopausa, demonstrou-se que o risco absoluto para fraturas nas mulheres com baixa densidade mineral óssea aumenta com a idade. É importante ressaltar que as pacientes com baixa massa óssea — ou osteopenia — precisam ser bem avaliadas antes de considerar ou não tratamento para prevenção de fraturas.

Sempre haverá oportunidade de fazer prevenção nessa área. Deve-se prevenir o baixo pico de massa óssea, a redução da massa óssea no período de instalação da menopausa, as quedas, a primeira fratura por trauma mínimo e as fraturas subsequentes.

Concluindo: na consulta da mulher no ambulatório de climatério, a avaliação clínica deve englobar a pesquisa de fatores clínicos de risco para fratura por trauma mínimo, incluindo histórico de quedas, e o exame de densitometria óssea (mulheres acima de 65 anos, na perimenopausa com fatores de risco, ou quando programar interromper a terapia hormonal).

- Tratamento

O tratamento não farmacológico inclui a prevenção de quedas e exercícios físicos com sustentação do próprio peso (A).

Os tratamentos farmacológicos para osteoporose obrigatoriamente devem incluir a manutenção de necessidades diárias de cálcio e vitamina D.

Adequada ingestão de cálcio e vitamina D podem resultar em balanço positivo de cálcio (A) e redução na taxa de perda de massa óssea (A). O efeito sobre o risco de fratura é menos claro, apesar de cálcio combinado com suplementação de vitamina D parecer reduzir o risco de fraturas (B). Sugerimos suplementação de cálcio e vitamina D em pacientes com osteoporose e uma dieta inadequada (B). Em mulheres pós-menopáusicas, 1200 a 1500mg de cálcio na dieta diária, e 800UI de vitamina D por dia são recomendados (D).

As medicações disponíveis para o tratamento atuam no ciclo de remodelação óssea (inibidores da reabsorção óssea, estimuladores da formação óssea, efeito positivo na formação e negativo na reabsorção), visando aumentar a densidade mineral óssea e, principalmente, reduzir as fraturas.

Alendronato: Para prevenção primária, apresenta nível de evidência A apenas para prevenção de fraturas vertebrais. Como prevenção secundária, previne fraturas

vertebrais, não vertebrais, de quadril e antebraço distal (A).

Risedronato: Também está indicado para prevenção primária (A). Como prevenção secundária, previne fraturas vertebrais, não vertebrais, de quadril e antebraço distal.

Zolendronato: Não está indicado para prevenção primária (A). Como prevenção secundária, previne fraturas vertebrais, não vertebrais, de quadril e antebraço distal (A).

Ibandronato mensal: Não está indicado para prevenção primária (A). Como prevenção secundária, previne apenas fraturas vertebrais (A).

Raloxifeno: Está indicado na prevenção primária e secundária de fraturas vertebrais (A) e na prevenção secundária de fraturas não vertebrais.

Ranelato de estrôncio: Prevenção primária e secundária de fraturas vertebrais. Prevenção secundária de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril (A).

PTH: na prevenção secundária de fraturas vertebrais e não vertebrais (A).

TERAPÊUTICA HORMONAL NO CLIMATÉRIO

Introdução

As opiniões sobre risco *versus* benefício da terapêutica hormonal do climatério (TH) têm passado por grandes flutuações nas últimas décadas em função de resultados de diversos estudos, muitas vezes conflitantes com o conhecimento previamente existente. Apesar das grandes dúvidas surgidas na primeira década dos anos 2000, a TH continua sendo uma possibilidade terapêutica importante para mulheres no climatério, devendo-se sempre lembrar que quando bem indicada, ela deve fazer parte de uma estratégia global que inclua recomendações concernentes a atividade física, alimentação saudável, combate ao tabagismo e ao excesso de peso, entre outros.

Ao se indicar e escolher a forma apropriada de TH a cada caso deve-se levar em conta os seguintes parâmetros fundamentais:

- Janela de oportunidade para início da TH
- Vias de administração da TH
- Esquemas de TH propriamente ditos

Janela de oportunidade para início da TH

Até o início dos anos 2000, considerava-se que a terapêutica hormonal da pós-menopausa (TH) diminuía os riscos de desenvolver doença cardiovascular (DCV). Essa crença se devia a diversos fatos, tais como:

- a) As mulheres apresentam incidência de DCV bem inferior aos homens durante sua vida reprodutiva, porém, após a menopausa, a curva de incidência de DCV na mulher sofre uma inclinação e sua incidência se aproxima cada vez mais da masculina.
- b) Quanto mais jovem a mulher entra na fase de pós-menopausa maior o risco de apresentar eventos cardiovasculares.
- c) Menopausa decorrente de ooforectomia bilateral se associa a maior risco de doença coronariana (DCor).
- d) Dados do estudo de Framingham revelam que em mesmas faixas etárias, mulheres na pós-menopausa apresentam maior risco de apresentar eventos cardiovasculares do que mulheres na menacme.

- e) Estudos observacionais mostravam que mulheres que faziam uso da TH apresentavam menor risco de desenvolverem DCV.

Essa visão sofreu um duro revés com a publicação do estudo *Women's Health Initiative* (WHI) em 2002. Este estudo randomizado, placebo-controlado e duplo cego foram delineados em dois “braços”, sendo que o primeiro publicado foi aquele em que se comparou ao placebo a TH consistindo na associação de estrogênios equinos conjugados com acetato de medroxiprogesterona, tendo incluído 16.608 mulheres.

Após seguimento médio de 5,2 anos, o primeiro “braço” do WHI evidenciou aumento do risco de DCor (risco relativo: 1,29 [IC 95%: 1,02 – 1,63]), de acidente vascular cerebral (AVC) (risco relativo: 1,41 [IC 95%: 1,07 – 1,85]) e de tromboembolismo pulmonar (TEP) (risco relativo: 2,13 [IC 95%: 1,39 – 3,25]).

O segundo “braço” do WHI foi publicado em 2004, tendo avaliado 10.739 mulheres histerectomizadas, e a intervenção avaliada foi a administração de estrogênios equinos conjugados isolados em comparação ao placebo.

Após seguimento médio de 6,8 anos, esse segundo “braço” do WHI não mostrou aumento do risco de DCor (risco relativo: 0,91 [IC 95%: 0,75 – 1,12]), mas obteve aumento do risco de AVC (risco relativo: 1,39 [IC 95%: 1,10 – 1,77]). O risco de TEP aumentou um pouco, porém, sem significância estatística (risco relativo: 1,34 [IC 95%: 0,87 – 2,06]). Composto todos os riscos de DCV, houve aumento do risco (risco relativo: 1,12 [IC 95%: 1,01 – 1,24]).

O estudo WHI foi um estudo controlado, randomizado e duplo-cego, portanto, com o delineamento considerado ideal segundo a “medicina baseada em evidências” e os seus resultados eram evidentemente conflitantes com as informações que se tinham oriundas dos estudos do tipo observacionais, dentre eles, o *Nurses' Health Study* (NHS), ou estudo das enfermeiras, como ficou conhecido.

O NHS é um dos principais estudos observacionais sobre os efeitos dos hormônios na saúde feminina e consiste de uma grande coorte de mulheres que são seguidas há décadas, tendo gerado diversas publicações desde meados da década de 1980 até os dias atuais. A primeira publicação sobre TH e risco de DCV foi com base em dados de quase 122.000 mulheres e mostrou redução do risco de DCor com o uso da TH.

Ao se compararem os estudos WHI e NHS, percebem-se diversas grandes diferenças, além, obviamente, do tipo de estudo, já que um é randomizado e outro é de coorte,

portanto, observacional. São algumas das outras diferenças:

- a) O estudo WHI incluiu mulheres com mais idade. Cerca de dois terços das pacientes incluídas tinham mais de 60 anos, enquanto no NHS, as mulheres eram mais jovens.
- b) Considerando-se que a idade média da menopausa situa-se, no mundo todo por volta dos 48 aos 51 anos em média, conclui-se que a maioria das mulheres do WHI estava há muitos anos na pós-menopausa. A publicação do WHI revela que mais de 70% das participantes do primeiro “braço” e mais de 50% das participantes do segundo “braço” do estudo nunca haviam utilizado TH, ou seja, a TH do estudo foi iniciada muito tempo depois da menopausa, enquanto no NHS a TH foi iniciada em curto intervalo de tempo após a menopausa.
- c) Enquanto a maioria das mulheres no NHS apresentava sintomas climatéricos, apenas uma pequena parcela do WHI os apresentava.
- d) O WHI apresentava 50% a mais de hipertensas do que o NHS (28% vs. 18%, respectivamente)
- e) O WHI apresentava quase o dobro de obesas ou com sobrepeso do que o NHS (70% vs. 38%, respectivamente)
- f) Ambos apresentavam poucas diabéticas, mas eram pouco mais prevalentes no WHI do que no NHS (4% vs. 3%, respectivamente)
- g) O WHI apresentava um pouco menos de tabagistas atuais ou pregressas do que o NHS (50% vs. 60%, respectivamente)

Um apoio importante para se tentar explicar a discrepância dos resultados desses estudos deriva de ensaios realizados com macacas cinomolgas. Ficou demonstrado que macacas ooforectomizadas que receberam terapêutica estrogênica logo após a ooforectomia apresentaram redução na progressão da doença aterosclerótica coronariana, ao contrário daquelas que ficaram dois anos sem hormônios após a ooforectomia e então se iniciou a TH, não ocorrendo inibição da progressão da doença aterosclerótica nesta situação.

Ora, como se viu, grande parte das mulheres participantes do WHI estava há muito tempo na pós-menopausa sem nunca terem se submetido à TH, enquanto no estudo das enfermeiras, a TH foi iniciada logo após a menopausa. Enquanto o primeiro mostrou aumento de risco cardiovascular, o segundo evidenciou redução e esses achados se alinham com as observações feitas com o modelo das macacas explicado acima.

Como se não bastasse, um investigador brasileiro, estudando ratas ooforectomizadas, notou algo parecido com relação à densidade sináptica na região do hipocampo, ou seja, nas ratas em que a estrogênio terapia era iniciada logo após a ooforectomia a densidade

sináptica neuronal era maior do que naquelas em que se retardava o início do hormônio, que ficava similar ao daquelas também ooforectomizadas, mas que nenhuma TH havia sido feita.

Com base nessas informações, a Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC) em uma reunião de consenso em 2004 cunhou o termo “janela de oportunidade”, indicando que haveria um momento propício para o início da TH após a menopausa. Em outras palavras, a TH deveria ser iniciada nos primeiros meses ou anos após a menopausa para que se pudesse pensar em ausência de risco cardiovascular.

Posteriormente, o grupo de pesquisadores do estudo WHI procurou avaliar o efeito da TH em diferentes faixas etárias e observou que na faixa dos 50 aos 59 anos, aquela com menor número de participantes, houve tendência a redução do risco de DCV com o uso da TH, embora sem significância estatística, provavelmente explicada pelo tamanho amostral reduzido nesta faixa, enquanto no grupo 70 aos 79 anos houve aumento do risco.

Ao se ler faixa etária 50 aos 59 anos, deve-se entender mulheres com menos tempo de pós-menopausa. Deve-se ter em mente também, que provavelmente há diferenças entre aquelas que tinham entre 50 e 54 e as que apresentavam 55 a 59 anos, mas o estudo não avaliou essa subdivisão.

Outra análise do estudo estratificou o tempo de pós-menopausa em “<10 anos”, “10-19 anos” e “≥20 anos”, e notou tendência a efeito protetor cardiovascular pela terapêutica estrogênica isolada na primeira faixa e aumento do risco pela terapêutica estroprogestativa na faixa “≥20 anos”.

Também na coorte das enfermeiras foi notado que aquelas que iniciaram a TH no momento oportuno (mais precocemente) houve proteção cardiovascular enquanto que as que iniciaram tardiamente a TH não apresentaram tal proteção.

Em função do que se apresentou, a *International Menopause Society* (IMS) publicou recomendações em 2007 que consideraram a existência de tal “janela de oportunidade” conforme defendida pela SOBRAC em 2004. Segundo a posição oficial da IMS, não há evidência de benefício da TH em doença cardiovascular instalada, mas existe potencial para prevenção se iniciada na transição menopáusicas (com base em estudos de observação), no entanto, não se recomenda a indicação da terapêutica **apenas** com a finalidade de proteção cardiovascular.

Na mesma direção segue a *North American Menopause Society* (NAMS) que informa em sua posição oficial que a TH iniciada para alívio dos sintomas climatéricos nos primeiros 10 anos de pós-menopausa não aumenta o risco de doença cardiovascular e reforça o surgimento de evidências de que o início precoce na pós-menopausa poderia até diminuir o risco. Assim como a IMS, não recomenda a indicação do tratamento **apenas** com finalidade de proteção cardiovascular.

Vias de administração da TH

Decidida a prescrição da TH, deve-se, a seguir, pensar na via de administração, dose e esquema.

Os hormônios da TH podem ser administrados por via oral ou parenteral. A via oral é mais difundida pela facilidade de administração, estando disponível na forma de drágeas ou comprimidos. A via parenteral é representada principalmente por: a) adesivos liberadores de hormônios (*patch*), também conhecida como via transdérmica; b) gel de hormônios, ou via percutânea; c) implante subdérmico; d) vaginal; e) nasal (não mais disponível no Brasil); f) intramuscular.

A via intramuscular já foi bastante difundida, mas vem sendo menos prescrita em função de possibilitar menor controle sobre a administração hormonal, muitas vezes com picos elevados de esteróides logo após a aplicação, além do fato de atualmente estar disponível apenas em associações que contém androgênios e eventualmente progestagênios.

Assim, dentre os parenterais, os mais utilizados são os transdérmicos e os percutâneos, ou seja, adesivo e gel, respectivamente, seguidos pelos implantes subdérmicos.

Primeira passagem hepática

Quando o hormônio é administrado por via oral, ele é absorvido no tubo digestivo, atinge o sistema porta chegando ao fígado. Neste, os esteróides são parcialmente metabolizados e também exercem influências no metabolismo hepático por meio de induções enzimáticas. Apenas após essa passagem hepática é que os hormônios da TH chegarão à circulação sistêmica que os levará aos diversos órgãos e tecidos onde seus efeitos são desejados. Convencionou-se denominar esse fenômeno de “primeira passagem hepática”.

Por meio da administração oral, observam-se níveis de estradiol nos sinusóides

hepáticos que chegam a quatro vezes os níveis circulantes. Isso ocorre porque o fígado transforma grande parte do estrogênio administrado em outros esteróides menos ativos. Esses níveis suprafisiológicos de estrogênio podem modular a expressão de muitas proteínas hepáticas que podem se apresentar em níveis não necessariamente observados na menacme.

Com a administração parenteral, o estradiol administrado atinge primeiramente a circulação sistêmica e apenas depois chega ao fígado onde será metabolizado. Isso é mais próximo de como o ovário entrega o estradiol endógeno na circulação, ou seja, via circulação sistêmica.

A primeira consequência dessa diferença entre as vias oral e não oral é que na segunda, a dose de estradiol administrada, pode ser bem menor para se obter o mesmo efeito. Assim, para se obter efeito biológico similar ao de 2mg de estradiol ou de 0,625mg de estrogênios equinos conjugados administrados por via oral, administra-se apenas 50mcg (ou 0,05mg) de estradiol transdérmico.

Outra consequência é que a primeira passagem hepática do estrogênio por via oral favorece mudanças enzimáticas de forma que seu impacto na coagulação é mais evidente. Outro efeito é estimulando o sistema renina-angiotensina-aldosterona, muito embora não se costume observar aumento pressórico em mulheres previamente normotensas. Tais efeitos do estradiol em proteínas ligadas à coagulação e à pressão arterial não ocorrem ou são menos evidentes com as vias de administração não orais.

O elevado nível do estrogênio no fígado quando da administração por via oral também interfere nos processos hepáticos do metabolismo dos lipídeos e das lipoproteínas. É por este motivo que o estrogênio por via oral incrementa os níveis séricos de HDL e diminuiu os de LDL. Todavia, faz também com que os níveis de triglicerídeos sejam aumentados.

Escolha da via de administração

Em função dos efeitos da via de administração do estrogênio, pode-se fazer uma escolha mais adequada a cada caso.

Assim, em função dos efeitos do estrogênio por via oral na cascata de coagulação, era de se esperar que houvesse maior risco de doença tromboembólica venosa (DTEV). Isso de fato ocorre e foi confirmado por alguns estudos, por exemplo, pelo *Women's Health Initiative* (WHI) que evidenciou maior chance de tromboembolismo pulmonar

(TEP) nas mulheres que usaram a associação estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona. Uma metanálise também confirmou que a estrogênio terapia oral se associa a um aumento no risco de DTEV.

Por outro lado, o estudo *Estrogen and Thromboembolism Risk* (ESTHER) mostrou que enquanto o estrogênio por via oral aumenta o risco de DTEV, o mesmo hormônio por via transdérmica não incrementa, o que encontra suporte nas evidências sobre efeitos do estrogênio na cascata da coagulação conforme a via de administração anteriormente apresentadas.

Por este motivo, para mulheres para as quais haja maior preocupação com o risco de DTEV, deve-se evitar a via oral e, caso indicada a TH, deve-se escolher a via transdérmica.

Em decorrência do estímulo do sistema renina-angiotensina-aldosterona quando da administração do estrogênio por via oral, preferir-se-ia também a via não oral, todavia, após a chegada do progestagênio drospirenona que apresenta efeito diurético leve, a formulação com este progestagênio e estradiol por via oral pode ser indicada para mulheres hipertensas.

Portanto, para mulheres hipertensas, as escolhas mais lógicas recaem sobre a TH por via não oral e sobre a via oral que contenha a drospirenona.

Com relação ao perfil lipídico, o estrogênio por via oral é mais eficaz para melhorar o padrão das frações do colesterol, já que diminui LDL e aumenta HDL. Assim, quando há perfil lipídico desfavorável com relação ao colesterol, a via oral é mais apropriada. Todavia, há que se observar que a via oral aumenta os níveis de triglicérides, assim para mulheres que os apresentem elevados, deve-se escolher a via não oral, sob risco de maior aumento.

Já a tibolona, apesar de ser administrada por via oral, pode ser indicada para mulheres com níveis elevados de triglicérides, pois se associa a redução dos níveis desse lipídeo, todavia, deve-se atentar para o fato de poder se reduzir concomitantemente os níveis de HDL.

Esquemas de TH propriamente ditos

Os esquemas de TH podem ser agrupados didaticamente em:

- a) Esquemas estrogênicos puros;
- b) Esquemas estroprogestagênicos, também conhecido como TH combinada;
- c) Tibolona, muito próxima ao esquema estroprogestagênico, mas com características especiais.

Esquemas de estrogênios puros

Esse esquema apresenta indicação exclusivamente para mulheres sem útero, ou seja, hysterectomizadas conforme as posições oficiais da IMS, NAMS e da Sobrac. Apesar dessa recomendação oficial, há tentativas de se administrar estrogênio puro em baixas doses a mulheres com útero em situações especiais realizando-se seguimento ultrassonográfico do endométrio, em função dos efeitos prejudiciais que os progestagênicos em geral acarretam aos benefícios trazidos pelo estrogênio. No entanto, é importante frisar que não se conhece a segurança dessa conduta, que não é oficialmente reconhecida pelas sociedades citadas.

O estrogênio pode ser administrado ciclicamente, geralmente por 21 ou 25 dias em cada ciclo de 28 ou 30 dias, porém, esse esquema é menos utilizado atualmente, pois podem ocorrer sintomas climatéricos nos intervalos entre as sequências hormonais. Assim, quando se escolhe um esquema de estrogênio puro, na maioria das vezes, o esteróide é administrado continuamente, sem pausas ou intervalos.

Pela via oral, podem ser utilizados o estradiol ou os estrogênios conjugados, enquanto que pela via transdérmica (adesivo), percutânea (gel) ou subdérmica (implante), o estradiol é o esteróide disponível. Na apresentação de creme vaginal, encontram-se no mercado brasileiro os estrogênios conjugados, o estriol e o promestrieno, lembrando-se que o primeiro apresenta efeito sistêmico, o segundo é absorvido, todavia aparentemente com pouco efeito sistêmico, enquanto a absorção do último é desprezível, apresentando apenas ação local.

Nos últimos anos, os esquemas de dose baixa para a TH se tornaram populares e geralmente são os preferidos para iniciar o tratamento. As sociedades internacionais (IMS e NAMS) e a Sobrac recomendam a escolha das menores doses eficazes de TH, pois há demonstração de eficácia de tais esquemas no controle dos sintomas.

A correspondência entre as diversas apresentações para doses estrogênicas tradicionais, baixas ou altas podem ser vistas na tabela 1. Com relação ao estradiol oral, autores norteamericanos consideram tradicional a dose de 1 mg/dia e baixa de 0,5 mg/dia, enquanto europeus consideram 2 mg/dia e 1 mg/dia, respectivamente, sendo que 0,5mg

tem sido denominada ultra-baixa dose por este grupo.

Tabela 1: Dose baixa, tradicional e alta do estrogênio na TH conforme as formulações disponíveis.

	Dose		
	Baixa	Tradicional	Alta
Estrogênios conjugados (oral)	0,3 ou 0,45 mg	0,625 mg	1,25 mg
Estradiol (oral)	0,5 mg* / 1 mg**	1 mg* / 2 mg**	2 mg* / 4 mg**
Estradiol transdérmico (adesivo)	25 mcg	50 mcg	100 mcg
Estradiol percutâneo (gel)	0,5 mg – 0,75 mg	1 mg – 1,5 mg	2 mg

* Autores norte-americanos. ** Autores europeus

Esquemas estroprogestativos

Os esquemas estroprogestativos ou combinados podem ser de dois tipos conforme a sistemática de administração dos progestagênicos:

- Progestagênicos contínuos: em geral, denomina-se de terapêutica hormonal combinada contínua, não havendo intervalos sem o uso do derivado progestínico. Neste esquema, os estrogênios são administrados de forma contínua também.
- Progestagênicos cíclicos: usualmente denominada terapêutica hormonal combinada sequencial, pois há intervalos entre as seqüências de progestagênicos. Neste esquema, os estrogênios são habitualmente administrados de forma contínua, porém, podem também ser fornecidos em esquemas cíclicos.

Os esquemas estroprogestativos são indicados na presença do útero, recomendando-se um mínimo de 12 ou 14 dias de progestagênio por ciclo, a fim de se reduzir o risco de hiperplasia e de carcinoma endometrial. Mais recentemente, todavia, uma dúvida pairou sobre a recomendação de um número mínimo de dias desse tipo de esteróide, já que um grande estudo de coorte finlandês publicado em dezembro de 2009, apesar de haver confirmado que a TH combinada se associe a redução de risco de câncer endometrial, não demonstrou esse efeito com esquemas combinados sequenciais.

As doses dos progestagênicos nos esquemas combinados contínuos costumam ser metade das doses empregadas nos esquemas combinados sequenciais. Em geral, os progestagênicos são administrados por via oral, com exceção do acetato de norestisterona que também está disponível em associação com estradiol por via transdérmica (adesivo).

O dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel é uma alternativa a fim de se obter redução dos eventos adversos associados ao progestagênio sistêmico. No entanto, faltam estudos comprovando a redução do risco de carcinoma endometrial, apesar de evidências de sua eficácia no tratamento da hiperplasia endometrial simples.

Uma variação do esquema combinado sequencial é aquele em que o derivado progestínico é administrado por 14 dias a cada três ou quatro meses, enquanto a estrogênio terapia é contínua. O principal objetivo desse esquema é também minimizar os efeitos adversos decorrentes dos progestagênios. Porém, uma revisão da *Cochrane Library* concluiu que tal esquema se associa a maior chance de hiperplasia endometrial do que o esquema de administração mensal de progestagênios. Também a publicação finlandesa supracitada de dezembro de 2009 envolvendo uma grande coorte mostrou maior risco de câncer endometrial com o esquema combinado sequencial no qual o progestagênio era administrado trimestralmente comparado ao esquema sequencial mensal (tradicional) e ao combinado contínuo. Em que pese o fato dessa recente evidência ainda não ter sido contemplada pela IMS, uma publicação oficial de 2005 aceitava a administração do progestagênio a cada 13 semanas, ou seja, trimestralmente, mas, claro, deve-se ter em mente que o risco é maior com esse esquema gestacional.

O esquema combinado sequencial propicia menores taxas de sangramento irregular do que o esquema contínuo no primeiro ano de uso, mas as taxas de sangramento são globalmente maiores no primeiro esquema, em função da maior ocorrência de sangramentos esperados, e muitas pacientes podem não tolerar. É por isso que o esquema sequencial costuma ser mais apropriado para a pós-menopausa recente ou para a transição menopausal, enquanto o esquema combinado contínuo se adequa melhor às mulheres que se encontram há mais tempo na pós-menopausa.

Um terceiro esquema estroprogestativo é o de progestagênio intermitente, no qual há alternância de períodos de três dias só de estrogênio seguidos por três dias com estrogênio e progestagênio e assim, sucessivamente. O produto disponível no mercado traz estradiol associado ao norgestimato.

As doses de progestagênios empregadas são extremamente variáveis a depender do tipo de progestagênio, do esquema escolhido (contínuo ou sequencial), da dose de estrogênio cujo efeito endometrial deve ser contraposto pelo progestagênio e da via de administração. A tabela 2 mostra exemplos de doses de diversos progestagênios de uso oral.

Tabela 2: Exemplos de doses aceitáveis de progestagênio oral para proteção endometrial em esquemas de TH. Os ajustes das doses dependem do tipo de esquema e da dose de estrogênio coadministrada.

Progestagênio	Dose
Acetato de medroxiprogesterona	1,5 – 2,5 – 5,0 – 10 mg/dia
Acetato de ciproterona	1 – 2 mg/dia
Acetato de noretisterona	0,1 – 0,35 – 0,5 – 0,7 – 1,0 mg/dia
Acetato de nomegestrol	2,5 – 5,0 mg/dia
Didrogesterona	5,0 – 10 mg/dia
Drospirenona	2 mg/dia
Levonorgestrel	0,075 – 0,25 mcg/dia
Noretisterona	0,5 – 1,0 mg/dia
Norgestimato	0,09 mg/dia
Progesterona micronizada	100 – 200 – 300 mg/dia
Trimegestona	0,125 – 0,250 – 0,5 mg/dia

Tibolona

A tibolona é um esteróide sintético proveniente do noretinodrel, derivado da 19-nortestosterona. Na verdade, em sua forma original, é um progestagênio fraco, todavia, após absorção e distribuição pelos diversos tecidos, é metabolizada a 3 α -hidroxi-tibolona, 3 β -hidroxi-tibolona e isômero Δ 4-tibolona, os dois primeiros com afinidade pelos receptores estrogênicos α e β , o último com afinidade pelos receptores de progesterona e de androgênio. Curiosamente, a proporção entre os metabólitos varia conforme o tecido, de forma que, por exemplo, no endométrio, há predomínio prostagestacional.

Ao contrário da TH combinada tradicional, a tibolona não estimula o tecido mamário de macacas. Além disso, inibe as enzimas sulfatase e 17 beta-hidroxiesteróide desidrogenase (17 beta-HSD) tipo I e estimula a sulfotransferase e a 17 beta-HSD tipo II, o que significa que dificulta a conversão para estrogênios ativos no tecido mamário, além disso, incrementa a morte celular programada ou, em outras palavras, estimula a apoptose mamária.

Em humanos, também se demonstrou menor atividade proliferativa mamária em usuárias de tibolona. Além disso, a tibolona não aumenta a densidade mamária à mamografia diferentemente da TH tradicional.

De fato, um estudo com mulheres osteoporóticas demonstrou, além da diminuição do

risco de fraturas, menor risco para câncer de mama entre as usuárias desse fármaco.

Todavia, há que se relatar que seu efeito sobre o perfil lipídico não é tão bom. Se por um lado, diminuí os triglicerídeos, oposto ao observado com o estrogênio por via oral que aumenta seus níveis, a tibolona leva a redução dos níveis de HDL, de sorte que os níveis de colesterol total podem até sofrer redução, mas à custa principalmente do “colesterol bom”.

Em resumo, a tibolona se comporta em nível uterino como uma TH combinada contínua, porém, sem efeito estimulante no tecido mamário, com ação menos favorável nas lipoproteínas, efeito protetor ósseo com redução do risco de fraturas, associado a efeito androgênico.

Referências Bibliográficas

- 1 - Anderson GL; Limacher M; Assaf AR et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291(14):1701-12.
- 2 - Archer DF. The effect of the duration of progestin use on the occurrence of endometrial cancer in postmenopausal women. *Menopause*. 2001; 8(4):245-51.
- 3 - Barrett-Connor E. The menopause, hormone replacement, and cardiovascular disease: the epidemiologic evidence. *Maturitas*. 1996; 23(2):227-34.
- 4 - Birkhäuser MH; Barlow DH; Notelovitz M; Rees MC (Eds.) Health plan for the adult women. Abingdon: Taylor & Francis, 2005, 248pp.
- 5 - Board of the International Menopause Society, Pines A, Sturdee DW et al. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2007;10(3):181-94.
- 6 - Buttini MJ; Jordan SJ; Webb PM. The effect of the levonorgestrel releasing intrauterine system on endometrial hyperplasia: an Australian study and systematic review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2009;49(3):316-22.
- 7 - Callejon DR; Franceschini SA; Montes MB; Toloí MR. Hormone replacement therapy and hemostasis: effects in Brazilian postmenopausal women. *Maturitas*. 2005;52(3-4):249-55.
- 8 - Canonico M; Oger E; Plu-Bureau G et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007; 115(7):840-5.
- 9 - Canonico M; Plu-Bureau G; Lowe GD; Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008; 336(7655):1227-31.
- 10 - Christodoulakos GE; Lambrinouadaki IV; Vourtsi AD et al. Mammographic changes associated with raloxifene and tibolone therapy in postmenopausal women: a prospective study. *Menopause* 2002; 9:110-6.
- 11 - Clarkson TB; Anthony MS; Klein KP. Hormone replacement therapy and coronary artery atherosclerosis: the monkey model. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996; 103(Suppl 13):53-7.
- 12 - Clarkson TB; Mehaffey MH. Coronary heart disease of females: lessons learned from nonhuman primates. *Am J Primatol*. 2009; 71(9):785-93.
- 13 - Clarkson TB. The new conundrum: do estrogens have any cardiovascular benefits? *Int J Fertil Womens*

Med. 2002; 47(2):61-8.

14 - Cline JM; Register TC; Clarkson TB. Effects of tibolone and hormone replacement therapy on the breast of cynomolgus monkeys. *Menopause* 2002; 9:422-9.

15 - Colditz GA; Willett WC; Stampfer MJ et al. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med.* 1987; 316(18):1105-10.

16 - Conner P; Christow A; Kersemaekers W et al. A comparative study of breast cell proliferation during hormone replacement therapy: effects of tibolone and continuous combined estrogen-progestogen treatment. *Climacteric* 2004; 7:50-8.

17 - Cummings SR; Ettinger B; Delmas PD et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2008; 359(7):697-708.

18 - de Kleijn MJ; van der Schouw YT; van der Graaf Y. Reproductive history and cardiovascular disease risk in postmenopausal women: a review of the literature. *Maturitas.* 1999;33(1):7-36.

19 - Fait T; Vrablik M; Cibula D et al. Oral but not transdermal estrogen replacement therapy reduced level of tissue factor pathway inhibitor: cross-over designed study. *Neuro Endocrinol Lett.* 2006; 27(5):665-8.

20 - Fernandes CE; Machado RB; Pompei LM; Melo NR. Terapêutica de reposição hormonal: fundamentos, racionalidades e regimes terapêuticos. In: Fernandes CE (Ed.) *Menopausa: diagnóstico e tratamento.* São Paulo: Segmento, 2003, p.139-45.

21 - Fernandes CE; Pereira Filho AS; Machado RB. Controvérsias da terapêutica hormonal (TH) na mulher climatérica - Consenso da SOBRAC - Associação Brasileira de Climatério. São Paulo: Medcomm, 2004, 105pp.

22 - Fernandes CE; Pinho-Neto JSL; Gebara OCE et al. I Diretriz Brasileira sobre Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas e a Influência da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Associação Brasileira do Climatério (SOBRAC). *Arq Bras Cardiol.* 2008; 91(1 supl.1):1-23.

23 - Gambacciani M; Genazzani AR. Hormone replacement therapy: the benefits in tailoring the regimen and dose. *Maturitas.* 2001;40(3):195-201.

24 - Gelfand MM; Moreau M; Ayotte NJ et al. Clinical assessment and quality of life of postmenopausal women treated with a new intermittent progestogen combination hormone replacement therapy: a placebo-controlled study. *Menopause.* 2003; 10(1):29-36.

25 - Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. *Fertil Steril.* 2001;75(5):898-915.

26 - González-Campos O. Potencia hormonal y metabolismo de la molécula de tibolona. In: González-Campos O, Urzúa EA (Eds.). *Efectos biológicos de la tibolona.* Santiago de Chile: Sociedad Chilena de Climatério, 2002. p.35.

27 - Grodstein F; Manson JE; Stampfer MJ; Willett WC. The discrepancy between observational studies and randomized trials of menopausal hormone therapy. *Ann Intern Med.* 2004 May 4;140(9):764-5 [letter]

28 - Grodstein F; Manson JE; Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health (Larchmt).* 2006; 15(1):35-44.

29 - Haimovich S; Checa MA; Mancebo G; Fusté P; Carreras R. Treatment of endometrial hyperplasia without atypia in peri- and postmenopausal women with a levonorgestrel intrauterine device. *Menopause.* 2008; 15(5):1002-4.

30 - Harvey PJ; Morris BL; Miller JA; Floras JS. Estradiol induces discordant angiotensin and blood pressure responses to orthostasis in healthy postmenopausal women. *Hypertension.* 2005;45(3):399-405.

31 - Hsia J; Langer RD; Manson JE et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med.* 2006; 166(3):357-65.

32 - Ichikawa J; Sumino H; Ichikawa S; Ozaki M. Different effects of transdermal and oral hormone replacement therapy on the renin-angiotensin system, plasma bradykinin level, and blood pressure of normotensive postmenopausal women. *Am J Hypertens.* 2006; 19(7):744-9.

- 33 - Jaakkola S; Lyytinen H; Pukkala E; Ylikorkala O. Endometrial cancer in postmenopausal women using estradiol-progestin therapy. *Obstet Gynecol.* 2009; 114(6):1197-204.
- 34 - Kannel WB; Hjortland MC; McNamara PM; Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med.* 1976; 85(4):447-52.
- 35 - Kicovic PM; Cortes-Prieto J; Milojević S; Haspels AA; Aljinovic A. The treatment of postmenopausal vaginal atrophy with Ovestin vaginal cream or suppositories: clinical, endocrinological and safety aspects. *Maturitas.* 1980; 2(4):275-82.
- 36 - Kloosterboer HJ. Tissue-selectivity: the mechanism of action of tibolone. *Maturitas* 2004; 48(Suppl 1):S30-40.
- 37 - Kuhl H. Pharmacokinetics of oestrogens and progestogens. *Maturitas* 1990; 12 (3): 171-97.
- 38 - Kutlu T; Ficicioglu C; Basaran T; Basaran E; Topaloglu T. Mammographic breast density changes after 1 year of tibolone use. *Maturitas* 2004; 48:133-6.
- 39 - Lerner DJ; Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J.* 1986; 111(2):383-90.
- 40 - Lethaby A; Suckling J; Barlow D; Farquhar CM; Jepson RG; Roberts H. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2009.* Oxford: Update Software.
- 41 - Lundström E; Bygdesson M; Svane G; Azavedo E; von Schoultz B. Neutral effect of ultra-low-dose continuous combined estradiol and norethisterone acetate on mammographic breast density. *Climacteric.* 2007; 10(3):249-56.
- 42 - Lundström E; Christow A; Kersemaekers W et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:717-22.
- 43 - Martínez C; Basurto L; Zárate A et al. Transdermal estradiol does not impair hemostatic biomarkers in postmenopausal women. *Maturitas.* 2005; 50(1): 39-43.
- 44 - Melo NR; Pompei LM; Machado RB; Fernandes CE. Climatério e menopausa. In: Lopes AC, Amato Neto V (Eds.) *Tratado de clínica médica.* São Paulo: Roca, 2006, p.3525-31.
- 45 - Menon DV; Vongpatanasin W. Effects of transdermal estrogen replacement therapy on cardiovascular risk factors. *Treat Endocrinol.* 2006; 5(1):37-51.
- 46 - Moore DH; Chasseaud LF; Darragh A; Taylor T; Cresswell DG. The percutaneous absorption and excretion of promestriene (3-propoxy-17 beta-methoxy-1, 3, 5(10)-estratriene) in rats and humans. *Steroids.* 1983; 41(1):15-22.
- 47 - Mueck AO; Seeger H. Effect of hormone therapy on BP in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Maturitas.* 2004; 49(3):189-203.
- 48 - Post MS; van der Moeren MJ; van Baal WM et al. Effects of low-dose oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic factors in healthy postmenopausal women: a randomized placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189(5): 1221-7.
- 49 - Quintão EC; Nakandakare E; Oliveira HC et al. Oral estradiol-17 beta raises the level of plasma high-density lipoprotein in menopausal women by slowing down its clearance rate. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1991; 125(6):657-61.
- 50 - Romanini C; Paparatti L; Finelli FG. Activités estrogéniques locales et systémiques de deux topiques vaginaux utilisés dans le traitement des atrophies ménopausiques. *Méd et Hyg.* 1986; 44:1562-8.
- 51 - Rossouw JE; Anderson GL; Prentice RL 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; 288(3):321-33.
- 52 - Rossouw JE; Prentice RL; Manson JE et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007; 297(13):1465-77.
- 53 - Rossouw JE. Coronary heart disease in menopausal women: implications of primary and secondary prevention trials of hormones. *Maturitas.* 2005; 51(1):51-63.
- 54 - Scarabin PY; Alhenc-Gelas M; Plu-Bureau G et al. Effects of oral and transdermal estrogen/

- progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17(11):3071--8.
- 55 - Silva I; Mello LE; Freymuller E et al. Onset of estrogen replacement has a critical effect on synaptic density of CA1 hippocampus in ovariectomized adult rats. *Menopause.* 2003; 10(5):406-11.
- 56 - Sitruk-Ware R. New hormonal therapies and regimens in the postmenopause: routes of administration and timing of initiation. *Climacteric.* 2007; 10(5):358-70.
- 57 - Stampfer MJ; Willett WC; Colditz GA et al. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1985; 313(17):1044-9.
- 58 - Suckling JA; Kennedy R; Lethaby A; Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* In: *The Cochrane Library, Issue 3, Art. No. CD001500.*
- 59 - Utian WH; Archer DF; Bachmann GA et al. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2008; 15(4 Pt 1):584-602.
- 60 - Valdivia I; Campodonico I; Tapia A et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone therapy on mammographic breast density and breast histochemical markers in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2004; 81:617-23.
- 61 - Vooijs GP; Geurts TB. Review of the endometrial safety during intravaginal treatment with estriol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995; 62(1):101-6.
- 62 - Warren MP. Historical perspectives in postmenopausal hormone therapy: defining the right dose and duration. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82(2): 219-26.
- 63 - Wehba S; Fernandes CE; Ferreira JAS; Lima SRR. Uso do promestriene por via vaginal: avaliação da colpocitologia hormonal, dos níveis plasmáticos de gonadotrofinas e estradiol em mulheres na menopausa: análise da eficácia e tolerabilidade. *J Bras Ginecol.* 1991; 101: 535-9.
- 64 - White WB; Pitt B; Preston RA; Hanes V. Antihypertensive effects of drospirenone with 17beta-estradiol, a novel hormone treatment in postmenopausal women with stage 1 hypertension. *Circulation.* 2005; 112(13):1979-84.
- 65 - Williams JK; Anthony MS; Honoré EK et al. Regression of atherosclerosis in female monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15(7):827-36.

NEOPLASIAS GENITAIS, EXTRAGENITAIS E TERAPÊUTICA HORMONAL DA PÓS-MENOPAUSA

Introdução

A questão da segurança do uso da TH em mulheres que tiveram alguma neoplasia é sempre um tema controverso, porém importante, principalmente ao se recordar que a longevidade vem aumentando, bem como a ocorrência de diversas neoplasias, assim como o sucesso das terapêuticas oncológicas. Todavia, um ponto comum à maioria das neoplasias no que tange à segurança da TH após as suas ocorrências é a escassez de estudos controlados de bom delineamento, o que impede, na grande maioria das situações, posições definitivas quanto a contraindicar ou liberar o uso da TH.

A seguir, se abordam as principais neoplasias e se discute o que há de conhecimento a respeito do uso da TH após o tratamento dessas doenças.

Câncer de mama

Uma revisão sistemática de 2006 avaliou 15 estudos englobando 1.416 mulheres após câncer de mama. Desses estudos, apenas sete tinham um grupo controle. Nesta metanálise, as mulheres que usaram TH apresentaram menor risco de recidiva local e de mortalidade do que aquelas que não usaram a TH. Há que se considerar que a maioria dos estudos incluídos era retrospectiva e geralmente com número pequeno de mulheres, sendo que 10 dos 15 estudos incluíram menos de 100 mulheres. Além disso, não foi possível distinguir entre TH estroprogestativa e estrogênica isolada. Outros pontos negativos da maioria dos estudos incluídos nesta revisão foram o intervalo longo entre o tratamento do câncer e o início da TH e o tempo de seguimento relativamente curto. Por fim, dentre os estudos com grupo controle, um deles apresentou maior proporção de pacientes com baixo risco para recidiva no grupo TH do que no controle.

Um estudo clínico randomizado denominado HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?) realizado na Escandinávia foi interrompido precocemente (em dezembro de 2003) por se ter notado maior risco de ocorrer câncer de mama nas mulheres com antecedente da doença e que utilizaram a TH do que naquelas que não a utilizaram. O seguimento das pacientes continuou por mais alguns anos e em 2008 houve nova publicação deste estudo, na qual se relatou seguimento de 442 mulheres por tempo mediano de quatro anos. O grupo que recebeu TH teve risco relativo de 2,4 comparado ao grupo controle de desenvolver novo câncer de mama, todavia, ao final

do tempo de seguimento, não havia diferença entre os grupos quanto ao número de mortes ou de doença metastática.

Por outro lado, outro estudo randomizado escandinávio da mesma época, conhecido como Stockholm Randomized Trial, após seguimento mediando de 4,1 anos de 378 mulheres (188 com e 190 sem TH), não encontrou diferença entre os grupos quanto à taxa de recorrência (11 casos no grupo TH e 13 no grupo controle) nem quanto à mortalidade.

Alguns motivos têm sido alegados para justificar os resultados conflitantes dos dois estudos mais importantes sobre a segurança da TH após câncer de mama tais como, por exemplo, a) o fato de haver maior proporção de mulheres com linfonodos positivos no estudo HABITS do que no Stockholm; ou b) a maior proporção de mulheres no Stockholm recebendo tamoxifeno; ou ainda c) por diferenças nos tipos de progestagênios utilizados nos esquemas de TH, sendo que no HABITS predominou o acetato de noretisterona, enquanto no Stockholm procurou-se utilizar a menor dose possível de progestagênios, com predomínio do acetato de medroxiprogesterona, além disso, o último recomendava esquema sequencial de TH para mulheres mais jovens e esquema de progestagênio a cada três meses para mulheres de maior idade.³ Claro que quaisquer dessas tentativas de explicação são especulativas e não se tem certeza se elas realmente justificam as diferenças nos resultados dos estudos.

Assim, à vista das informações existentes, não se recomenda a TH após o câncer de mama. As principais sociedades médicas internacionais e a Associação Brasileira de Climatério (Sobrac) contraindicam a TH em mulheres com antecedente de câncer de mama.

Câncer de endométrio

O câncer de endométrio é estrogênio-dependente por excelência, sendo habitualmente de bom prognóstico. É bem conhecido o efeito do estrogênio sem oposição progesteracional em aumentar o risco de desenvolver a hiperplasia e o câncer de endométrio.

O efeito da TH na taxa de recorrência do câncer de endométrio tratado cirurgicamente não é conhecido, todavia, estudos retrospectivos não mostraram efeito deletério. Há que se ter em mente que tais estudos avaliaram casos em estádios iniciais e sem comprometimento linfonodal.

Suriano et al. relataram, em estudo de coorte no qual foi possível se estabelecer 75

pares caso-controle, maior intervalo livre de doença nas mulheres que receberam TH em comparação com aquelas sem a terapêutica.

Um estudo com 1.236 mulheres tratadas cirurgicamente de câncer endometrial e randomizadas para receber terapêutica estrogênica ou placebo, tendo seguimento mediano de quase 36 meses, não observou diferença significativa entre os grupos para a taxa de recidiva, no entanto, como o estudo foi interrompido prematuramente em decorrência da publicação do estudo Women's Health Initiative (WHI), não permitindo a duração programada de seguimento das pacientes, associado à baixa taxa geral de recidiva da doença observada nessa população não permitem, segundo os autores, confirmar ou refutar a segurança da terapêutica estrogênica após o câncer de endométrio. Assim, não há evidência suficiente para responder se um progestagênio deve ou não ser adicionado à terapêutica estrogênica caso se opte por indicar TH após cirurgia por carcinoma endometrial.

Assim, também para o câncer de endométrio, considera-se não haver evidência suficiente da segurança da TH após o tratamento da doença.

Câncer cérvico-uterino

Apesar do possível efeito dos esteróides sexuais da pílula anticoncepcional no acréscimo de risco de carcinoma cervical em usuárias deste método anticoncepcional, há evidência por meio de estudo caso-controle de que a TH, diferentemente da pílula, possa se associar a menor risco de surgimento deste carcinoma.

Um estudo pequeno avaliou o efeito da TH após o câncer de cérvix uterina tendo observado tempo de sobrevida livre de doença pouco maior e taxa de recorrência pouco menor com a TH do que no controle, porém, tais diferenças não apresentaram significância estatística.

Um ponto a se recordar é que no colo uterino pode haver o carcinoma de células escamosas, mais comum, e pode haver também o adenocarcinoma. É possível uma diferença de efeito da TH conforme o tipo do câncer cervical. Um estudo mostrou tendência a aumento do risco de surgir adenocarcinoma cervical em usuárias de TH, o que não ocorreu com o risco do escamoso.

Deve-se ter em mente que as evidências são, portanto, limitadas. Parte delas é sobre risco de desenvolver o câncer conforme a TH e apenas um estudo pequeno avaliando TH após o câncer. Mesmo assim, habitualmente não se tem contraindicado a TH

após carcinoma escamoso do colo, todavia, se for adenocarcinoma, a contra-indicação ocorre.

Câncer epitelial de ovário

Uma metanálise de 2007 mostrou que a TH pode aumentar um pouco o risco de surgir câncer ovariano. A terapêutica estrogênica se associou a risco relativo de 1,28 (IC 95%: 1,18 – 1,40) e para a estroprogestativa o risco relativo foi de 1,11 (IC 95%: 1,02 – 1,21).

Mais recentemente, um estudo dinamarquês avaliou coorte de mais de 909 mil mulheres seguidas por oito anos em média e também concluiu que a TH se associa a aumento no risco de desenvolver câncer de ovário, principalmente o epitelial, para o qual o risco relativo encontrado foi de 1,44 (IC 95%: 1,30 – 1,58).

Poucos estudos avaliaram o efeito da TH após o tratamento do câncer ovariano e todos eles avaliaram populações pequenas. Eeles et al. (n=373, sendo que 78 receberam TH) e Ursic-Vrscaj (n=24 com TH e 48 sem TH) observaram que a TH não aumentou o risco de óbito por câncer de ovário.

Apenas um estudo randomizado pôde ser encontrado, envolvendo 130 mulheres com carcinoma epitelial de ovário invasivo. Não houve diferença estatística entre os grupos com terapêutica estrogênica e sem esta terapêutica para o tempo livre de doença e a sobrevida total.

Apesar das evidências de que a TH seja segura após tratamento do câncer ovariano não serem fortes, os benefícios na qualidade de vida são evidentes e normalmente não se contra-indica a TH nessa circunstância.

Melanoma

Uma metanálise de 18 estudos do tipo caso-controle englobando quase 3.800 casos e mais de 9.400 controles não encontrou evidência de associação entre pílula anticoncepcional e risco de desenvolver melanoma.

O melanoma não é responsivo a progestagênios, antiandrogênios ou inibidores da aromatase e o tamoxifeno, apresenta efeito apenas modesto.

Quanto à TH, tem sido demonstrado que não aumenta o risco de desenvolver a doença. Um dos estudos, publicado em 1996, avaliando uma coorte sueca de quase 22.600 mulheres, concluiu que a TH não aumenta o risco de se diagnosticar melanoma, também não houve aumento do risco de óbito por melanoma.

Apesar da falta de estudos avaliando TH após o diagnóstico e tratamento desse câncer de pele, não se tem contraindicado o uso da TH nessa circunstância.

Meningeoma

O meningeoma acomete preferencialmente as mulheres, observando-se crescimento acelerado na fase lútea e durante a gravidez, sugerindo participação dos esteróides sexuais, todavia, há inconsistências na literatura quanto aos efeitos mitogênicos desses hormônios na doença.

Geralmente, os meningeomas não apresentam receptores para estrogênio, mas os de progesterona estão presentes. Por outro lado, a ausência dos receptores de progesterona representam fator de prognóstico menos favorável, pois há associação com maior atividade mitótica e maior risco de invasão.

Não há estudos sobre o uso da TH em mulheres que tiveram meningeoma, no entanto, um grande estudo retrospectivo da Mayo Clinic mostrou associação entre uso de TH e maior risco de desenvolver meningeoma (odds ratio de 2,2 – IC 95% de 1,9 a 2,6). Um estudo sueco também encontrou evidência de aumento do risco de surgir o tumor com o uso da TH, mas não houve aumento de risco para glioma. Por outro lado, outro estudo observacional não encontrou tal associação.

À luz dos dados disponíveis, têm-se contraindicado os progestagênios às mulheres que tiveram meningeoma, todavia deve estar claro que nenhum estudo avaliou mulheres que tiveram o tumor e usaram TH, muito menos os efeitos de diferentes composições de TH.

Câncer de cólon

A ativação dos receptores beta de estrogênio no epitélio colônico pode ter efeito antineoplásico e baixos níveis desses receptores se associam à formação tumoral em mulheres.

Estudo com animais de experimentação mostrou que o estradiol altera o crescimento celular de colonócitos não malignos reduzindo a formação de lesões pré-neoplásicas.

A pílula anticoncepcional hormonal se associa a redução do risco de desenvolver câncer colorretal. Também a TH se associa a esta redução conforme demonstraram o estudo Women's Health Initiative (WHI) para a associação estroprogestativa e o estudo Long-Term Intervention on Fractures with Tibolone (LIFT) para a tibolona.

Uma metanálise da Cochrane Library confirmou que a TH se associa a redução do risco de desenvolver câncer colônico.

Um estudo recente avaliou uma coorte de quase 1.300 mulheres que tiveram câncer de cólon e notaram que a TH não aumentou nem diminuiu a mortalidade por câncer colorretal. Também não se notaram diferenças conforme o tipo de preparado hormonal. Houve associação fraca entre TH de longa duração e aumento de mortalidade apenas para câncer de cólon proximal, mas não para o cólon distal.

Assim sendo, parece que os esteróides sexuais dificultam o surgimento do câncer e talvez não tenham efeito na doença já existente, embora se deva esclarecer melhor quanto à localização na lesão. Dessa forma, habitualmente não se contraindica a TH após o câncer de cólon.

Câncer de pulmão

Alguns estudos observacionais não encontraram associação entre uso da TH e risco de desenvolver câncer de pulmão, ou observaram redução no risco. Há, porém, os que observaram eventual associação entre esteróides sexuais femininos e câncer de pulmão.

O único estudo randomizado que avaliou o efeito da TH no risco de câncer de pulmão foi o WHI. Segundo os resultados deste estudo, a TH não aumentou a incidência de câncer de pulmão, porém, houve acréscimo na mortalidade por esta neoplasia nas usuárias de TH.

Um estudo retrospectivo com 648 mulheres com câncer de pulmão encontrou sobrevida mediana de 16,4 meses entre as usuárias de TH e de 10,5 meses entre as não usuárias, no entanto, essa diferença não alcançou significância estatística. Há que se considerar, todavia, que as mulheres do grupo TH tiveram diagnóstico de câncer em idade mais jovem do que as não usuárias. A conclusão dos autores foi de que história de TH não se

associou com diminuição da sobrevida.

Contrariamente, outro estudo retrospectivo com 498 mulheres com câncer pulmonar encontrou maior tempo de sobrevida entre aquelas que não utilizaram TH comparadas às que utilizaram a terapêutica (79 vs. 39 meses, respectivamente; razão de risco: 1,97; IC 95%: 1,14 – 3,39).

Em virtude dessas informações conflitantes, não se recomenda a prescrição de TH para mulheres após o câncer de pulmão.

Câncer gástrico

O câncer de estômago ocorre mais em homens do que em mulheres, em proporção de cerca de 2:1. É possível a existência de influência dos esteróides sexuais para explicar parte dessa diferença de incidência entre os sexos. Período reprodutivo feminino mais longo e uso de TH parecem se associar com menor risco de ocorrência desta neoplasia nas mulheres.

Um estudo caso-controle chegou a observar uma redução do risco de desenvolver câncer gástrico entre mulheres com histórico de uso de TH.

Mulheres com câncer de mama que receberam o antiestrogênio tamoxifeno tiveram maior risco de desenvolver câncer gástrico, principalmente o adenocarcinoma não cardíaco, do que aquelas sem tal antiestrogênio.

Em contrapartida, receptores para estrogênio (ER) têm sido identificados em tumor gástrico há bastante tempo e alguns estudos procuraram estabelecer relações entre sua presença e aspectos clinicopatológicos, todavia, tais estudos são pequenos não permitindo fortes conclusões. Além disso, relatou-se redução da expressão de ER-beta em tecido de câncer gástrico, além disso, observou-se expressão da variante “cx” do receptor ER-beta (ER-beta-cx) que não liga estrogênio.

Embora não haja estudo avaliando mulheres tratadas de câncer gástrico e que se submetem ou não à TH, não se tem contraindicado a hormonioterapia da pós-menopausa a essas mulheres. No entanto, em função da ausência de estudos apropriados, recomenda-se precaução nos casos com ER positivo.

Carcinoma hepatocelular

Estudos epidemiológicos têm demonstrado menor risco de câncer hepatocelular em usuárias de TH, como por exemplo, um estudo de coorte sueco com 22.597 mulheres, que relatou redução do risco deste tipo de câncer em usuárias de TH. Uma metanálise de 2003 também relatou redução do risco deste tipo de câncer entre mulheres sob TH.

Assim, apesar da inexistência de estudos específicos sobre TH após câncer hepatocelular, não se tem contraindicado esta terapêutica após tal doença.

Câncer de tireóide

O câncer de tireóide acomete mais mulheres do que homens, no entanto, uso de anticoncepcionais hormonais e de TH não se associam o maior risco em desenvolver tal neoplasia.

Como para a maioria das situações previamente descritas, apesar da inexistência de estudos específicos sobre TH após câncer tireoidiano, não se tem contraindicado esta terapêutica após tal doença em função das informações existentes sobre a TH e o risco de desenvolver a doença.

Referências Bibliográficas

- 1 - Barakat RR; Bundy BN; Spirtos NM et al. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2006; 24(4):587-92.
- 2 - Batur P; Blixen CE; Moore HC; Thacker HL; Xu M. Menopausal hormone therapy (HT) in patients with breast cancer. *Maturitas.* 2006; 53(2):123-32.
- 3 - Biglia N; Gadducci A; Ponzzone R; Roagna R; Sismondi P. Hormone replacement therapy in cancer survivors. *Maturitas.* 2004; 48(4):333-46.
- 4 - Blackman JA; Coogan PF; Rosenberg L et al. Estrogen replacement therapy and risk of lung cancer. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002; 11(7):561-7.
- 5 - Blitshteyn S; Crook JE; Jaeckle KA. Is there an association between meningioma and hormone replacement therapy? *J Clin Oncol.* 2008; 26(2):279-82.
- 6 - Campbell-Thompson M; Lynch IJ; Bhardwaj B. Expression of estrogen receptor (ER) subtypes and ERbeta isoforms in colon cancer. *Cancer Res.* 2001; 61(2):632-40.
- 7 - Chandanos E; Lagergren J. Oestrogen and the enigmatic male predominance of gastric cancer. *Eur J Cancer.* 2008;44(16):2397-403.
- 8 - Chandanos E; Lindblad M; Jia C et al. Tamoxifen exposure and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a population-based cohort study of breast cancer patients in Sweden. *Br J Cancer* 2006;

- 95(1):118–22.
- 9 - Chandanos E; Rubio CA; Lindblad M et al. Endogenous estrogen exposure in relation to distribution of histological type and estrogen receptors in gastric adenocarcinoma. *Gastric Cancer*. 2008; 11(3):168-74.
- 10 - Chapman JA; DiSaia PJ; Osann K et al. Estrogen replacement in surgical stage I and II endometrial cancer survivors. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 175(5):1195-200.
- 11 - Chen KY; Hsiao CF; Chang GC et al. Hormone replacement therapy and lung cancer risk in Chinese. *Cancer*. 2007; 110(8):1768-75.
- 12 - Chlebowski RT; Schwartz AG; Wakelee H et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 374(9697):1243-51.
- 13 - Creasman WT; Henderson D; Hinshaw W; Clarke-Pearson DL. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 1986; 67(3):326-30.
- 14 - Cummings SR; Ettinger B; Delmas PD et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008; 359(7):697-708.
- 15 - Custer B; Longstreth WT Jr; Phillips LE; Koepsell TD; Van Belle G. Hormonal exposures and the risk of intracranial meningioma in women: a population-based case-control study. *BMC Cancer*. 2006; 6:152.
- 16 - Dorjgochoo T; Shu XO; Li HL et al. Use of oral contraceptives, intrauterine devices and tubal sterilization and cancer risk in a large prospective study, from 1996 to 2006. *Int J Cancer*. 2009; 124(10):2442-9.
- 17 - Eeles RA; Tan S; Wiltshaw E et al. Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer. *BMJ*. 1991; 302(6771):259-62.
- 18 - Elliott AM; Hannaford PC. Use of exogenous hormones by women and lung cancer: evidence from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Contraception*. 2006; 73(4):331-5.
- 19 - Farquhar C; Marjoribanks J; Lethaby A; Suckling JA; Lamberts Q. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15 ;(2):CD004143.
- 20 - Fernandez E; Gallus S; Bosetti C et al. Hormone replacement therapy and cancer risk: a systematic analysis from a network of case-control studies. *Int J Cancer*. 2003; 105(3):408-12.
- 21 - Fernandez E; La Vecchia C; Balducci A et al. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2001; 84(5):722-7.
- 22 - Frise S; Kreiger N; Gallinger S; Tomlinson G; Cotterchio M. Menstrual and reproductive risk factors and risk for gastric adenocarcinoma in women: findings from the canadian national enhanced cancer surveillance system. *Ann Epidemiol*. 2006; 16(12):908-16.
- 23 - Ganti AK; Sahnoun AE; Panwalkar AW; Tendulkar KK; Potti A. Hormone replacement therapy is associated with decreased survival in women with lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24(1):59-63.
- 24 - Gefeller O; Hassan K; Wille L. Cutaneous malignant melanoma in women and the role of oral contraceptives. *Br J Dermatol*. 1998; 138(1):122-4.
- 25 - Grady D; Gebretsadik T; Kerlikowske K; Ernster V; Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1995; 85(2):304-13.
- 26 - Greiser CM; Greiser EM; Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2007; 13(5):453-63.
- 27 - Guidozi F; Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial. *Cancer*. 1999; 86(6):1013-8.
- 28 - Hilbig A; Barbosa-Coutinho LM. Meningiomas and hormonal receptors. Immunohistochemical study in typical and non-typical tumors. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998; 56(2):193-9.
- 29 - Holmberg L; Anderson H. HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet*. 2004; 363(9407):453-5.
- 30 - Holmberg L; Iversen OE; Rudenstam CM et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100(7):475-82.

- 31 - Hsu DW; Efird JT; Hedley-Whyte ET. Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: prognostic considerations. *J Neurosurg.* 1997 Jan; 86(1):113-20.
- 32 - Huang B; Carlsson H; Wyatt SW; Riley E. Hormone replacement therapy and survival in lung cancer in postmenopausal women in a rural population. *Cancer.* 2009; 115(18):4167-75.
- 33 - Kabat GC; Miller AB; Rohan TE. Reproductive and hormonal factors and risk of lung cancer in women: a prospective cohort study. *Int J Cancer.* 2007; 120(10):2214-20.
- 34 - Lacey JV Jr; Brinton LA; Barnes WA et al. Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2000; 77(1):149-54.
- 35 - Lee RB; Burke TW; Park RC. Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1990; 36(2):189-91.
- 36 - Lindblad M; García Rodríguez LA; Chandanos E; Lagergren J. Hormone replacement therapy and risks of oesophageal and gastric adenocarcinomas. *Br J Cancer.* 2006; 94(1):136-41.
- 37 - Liu Y; Inoue M; Sobue T; Tsugane S. Reproductive factors, hormone use and the risk of lung cancer among middle-aged never-smoking Japanese women: a large-scale population-based cohort study. *Int J Cancer.* 2005; 117(4):662-6.
- 38 - Memon A; Darif M; Al-Saleh K; Suresh A. Epidemiology of reproductive and hormonal factors in thyroid cancer: evidence from a case-control study in the Middle East. *Int J Cancer.* 2002; 97(1):82-9.
- 39 - Mørch LS; Løkkegaard E; Andreassen AH; Kruger-Kjaer S; Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA.* 2009; 302(3):298-305.
- 40 - Newcomb PA; Chia VM; Hampton JM et al. Hormone therapy in relation to survival from large bowel cancer. *Cancer Causes Control.* 2009; 20(4):409-16.
- 41 - Parazzini F; La Vecchia C; Negri E et al. Case-control study of oestrogen replacement therapy and risk of cervical cancer. *BMJ.* 1997; 315(7100):85-8.
- 42 - Persson I; Yuen J; Bergkvist L; Schairer C. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy--long-term follow-up of a Swedish cohort. *Int J Cancer.* 1996; 67(3):327-32.
- 43 - Persson I; Yuen J; Bergkvist L; Schairer C. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy--long-term follow-up of a Swedish cohort. *Int J Cancer.* 1996; 67(3):327-32.
- 44 - Ploch E. Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. *Gynecol Oncol.* 1987; 26(2):169-77.
- 45 - Rossouw JE; Anderson GL; Prentice RL 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; 288(3):321-33.
- 46 - Schabath MB; Wu X; Vassilopoulou-Sellin R; Vaporciyan AA; Spitz MR. Hormone replacement therapy and lung cancer risk: a case-control analysis. *Clin Cancer Res.* 2004; 10(1 Pt 1):113-23.
- 47 - Suriano KA; McHale M; McLaren CE et al. Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients: a matched control study. *Obstet Gynecol.* 2001; 97(4):555-60.
- 48 - Truong T; Orsi L; Dubourdieu D et al. Role of goiter and of menstrual and reproductive factors in thyroid cancer: a population-based case-control study in New Caledonia (South Pacific), a very high incidence area. *Am J Epidemiol.* 2005; 161(11):1056-65.
- 49 - Ursic-Vrscaj M; Bebar S; Zakelj MP. Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystadenocarcinoma treatment: the effect on survival. *Menopause.* 2001; 8(1):70-5.
- 50 - Von Schoultz E; Rutqvist LE. Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(7):533-5.
- 51 - Weige CC; Allred KF; Allred CD. Estradiol alters cell growth in nonmalignant colonocytes and reduces the formation of preneoplastic lesions in the colon. *Cancer Res.* 2009; 69(23): 9118-24.
- 52 - Wigertz A; Lönn S; Mathiesen T et al. Risk of brain tumors associated with exposure to exogenous female sex hormones. *Am J Epidemiol.* 2006; 164(7):629-36.

TRATAMENTOS NÃO HORMONAIS DA SÍNDROME CLIMATÉRICA

Introdução

O número de mulheres que não quer, não deve ou mesmo não pode fazer tratamento hormonal (TH) para controle dos sintomas climatéricos, bem como doenças correlacionadas com as mudanças endócrinas e somáticas dessa fase da vida é cada vez maior. Por estas e outras razões, tratamentos alternativos (TA) não hormonais têm ganho cada vez mais seguidores, tanto mulheres, como seus familiares e mesmo profissionais da saúde.

Deve-se salientar que o médico deve respeitar o desejo da mulher, bem como ao oferecer-lhe tratamento, mostrar as vantagens e desvantagens de cada alternativa existente.

O TH foi consagrado com o passar dos anos; no entanto, após longo período de uso e observação, foram avaliados riscos e benefícios que, divulgados na imprensa médica e leiga, motivaram reavaliação da prescrição de TH no climatério, tanto por parte dos médicos como das próprias mulheres, direcionando melhor as situações em que será empregado o TH, as diferentes formulações oferecidas pela indústria farmacêutica e individualizando seu uso.

Conceito e Objetivo

Tratamento não hormonal constitui um elenco de medidas não hormonais utilizadas como opção de tratamento para as diferentes manifestações clínicas da síndrome climatérica.

INDICAÇÕES

- Desejo da mulher em não tomar hormônios.
- Fatores socioculturais.
- Preferência do profissional.
- Contraindicações para uso de hormônios.
- Intolerância da mulher ao tratamento hormonal.

CONTRAINDICAÇÕES PARA O TRATAMENTO HORMONAL

- Câncer de mama, tratado ou não.
- Câncer de endométrio em estágios avançados.
- Doença tromboembólica aguda ou tratada.
- Hepatopatias agudas ou com insuficiência hepática.
- Sangramento genital de causa não esclarecida.

Todas essas condições não impedem que a mulher, apesar de apresentar sintomas severos causados pelo hipoestrogenismo no climatério e na pós-menopausa, possa ter os mesmos aliviados ou tratados com uma das opções de TA.

Alternativas de tratamento não hormonal

- Orientação Nutricional

A tendência da mulher climatérica é de apresentar aumento de sua massa corpórea, decorrente das modificações endócrinas e metabólicas. Assim, deve-se recomendar dieta hipocalórica, pobre em hidratos de carbono e gorduras animais que auxiliarão na manutenção do peso, controle dos níveis de colesterol, triglicérides e da glicemia que tendem a apresentar mudanças deletérias. Assim, a alimentação deve ser rica em verduras, legumes, frutas as mais variadas, leite desnatado e seus derivados, evitando embutidos, frituras e carnes gordurosas. Outra medida saudável é a maior ingestão de cálcio para minimizar a perda óssea causada pelo hipoestrogenismo. A orientação nutricional e sua prática terão seus benefícios potencializados pela prática de atividade física.

- Atividade física

O sedentarismo cada vez mais é responsabilizado por piora das condições de saúde de homens e mulheres, aumentando a massa corpórea, piorando os níveis de colesterol, glicose, aceleração da perda óssea e maior risco para doenças cardiovasculares e, sem dúvida, deixando essas pessoas emocionalmente mais vulneráveis. Cada vez mais se tem recomendado atividade física desde a infância e juventude, com o objetivo de prevenção da síndrome metabólica e redução da morbiletalidade precoce.

Estudos de metanálise têm comprovado que dieta saudável associada a atividade física

regular conduzem à perda de peso, melhora da tolerância à glicose, redução do colesterol total, LDL, triglicérides e aumento do HDL, diminuindo a incidência da síndrome metabólica e doenças cardiovasculares, melhorando, sem dúvida, o condicionamento físico.

Em relação ao controle da perda óssea, do bem-estar emocional e da boa autoestima, novamente a dieta saudável e a atividade física regular constituem ferramentas básicas, principalmente por possibilitar melhor controle da imagem corporal, reduzindo muitas das insatisfações e frustrações nesse período. Deve-se, contudo, salientar que antes de iniciar a prática de atividade física é obrigatória a avaliação das condições de saúde e dos limites de cada indivíduo.

As recomendações básicas são: atividade física três a cinco vezes por semana, por 40 a 60 minutos, até atingir menos de 80% da frequência cardíaca máxima, e os exercícios mais recomendados são: caminhadas rápidas, corrida para quem estiver treinado, bicicleta, natação, hidroginástica, vôlei, tênis, uma ou mais atividades desta lista escolhidos pela própria mulher.

Na atividade física, algumas manobras de relaxamento parecem potencializar e reduzir sintomas climatéricos, principalmente os vasomotores, sudorese e parestesias, embora sem comprovação por estudos clínicos controlados.

A prática da atividade física regular supervisionada, com controle de duração, frequência e intensidade do programa de treinamento físico contribui sobremaneira para auxiliar no controle das morbidades cardiovasculares de mulheres climatéricas.

- Terapia ocupacional e o controle do estresse

As reuniões de mulheres climatéricas para a realização em conjunto de trabalhos que estimulem o raciocínio e a habilidade são bastante positivas para melhorar a autoestima das mesmas e auxiliar no autocontrole do estresse, tão comum nessa fase da vida. Devem ser também recomendadas atividades socioculturais como música, teatro, cinema, para motivar a atividade física e a sociabilidade e, sem dúvida, facilitar novas amizades.

- Acupuntura

Algumas mulheres, principalmente orientais, expressam o desejo de utilizar a acupuntura para tratar seus problemas climatéricos. Sem dúvida, seu desejo deve ser respeitado,

mas a aplicação dessa técnica da Medicina Tradicional Chinesa (MTC) deverá ser realizada por profissional com formação especializada. Contudo, deve-se avisar a essas mulheres que na literatura médica são poucos os trabalhos com metodologia e número de pacientes adequados no controle dos sintomas climatéricos (ondas de calor e outros sintomas) não havendo, contudo evidências conclusivas de benefícios.

- Fitohormônios

A fitoterapia tem tido grande adesão de adeptos que utilizam plantas *in natura* e medicamentos feitos a partir de plantas, acreditando em seus diferentes efeitos biológicos e terapêuticos. Em muitos países são considerados apenas complementos alimentares, não necessitando de prescrição, pois não são considerados medicamentos e não precisam de estudos comprovando sua eficácia e segurança. Em países como a Alemanha e o Brasil, existem diversos produtos registrados nas agências oficiais como medicamentos e com diferentes indicações terapêuticas. Entre estas, os fitohormônios para tratar mulheres climatéricas. Esses produtos têm atividades biológicas semelhantes ao estrogênio, sendo compostos fenólicos com semelhanças estruturais e funcionais bastante similares aos estrogênios naturais e sintéticos, porém com potência muito menor.

As principais plantas utilizadas como fitohormônios na alimentação e em seu preparo como medicamentos ou suplementos alimentares para emprego em mulheres climatéricas são: Soja (*Glycine max*), rica em isoflavonas e óleos essenciais; Trevo Vermelho (*Trifolium platense*), que tem entre seus componentes isoflavonas, óleos vegetais, derivados cumarínicos e óleos voláteis; Raiz da Índia (*Cimicifuga racemosa*), sendo os triterpenos o principal componente e em pequena quantidade isoflavonas, resinas e taninos; Yam Mexicano (*Discorea villosa*) rico em esteróides, fitogeninas, triterpenos e carotenoides; *Vitex agnus castus*, composto de flavonoides, terpenoides óleos vegetais e iridoides; Linhaça (*Linum usita tissimun*), rica em óleos essenciais, resinas, glicosídeos elignanos; Dong Quai (*Angelica sinensis*), composta por esteróides, ácido linoleico, flavonoides; Ginseng (*Panax*), cujo componente é o próprio ginseng; Alcaçuz (*Glycyrriza glabra*), composta de isoflavonas, flavonoides, resinas e tanino; Primula (*Oenothera biennis*), rica em ácido linoleico.

O tratamento de sintomas climatéricos com fitohormônios tem sido utilizado por grande número de mulheres e prescrito com muita frequência. Contudo, os reais efeitos no controle das ondas de calor, na manutenção da massa óssea, os efeitos benéficos no colesterol e frações, entre outros, ainda necessitam de ensaios clínicos controlados, visto que nos dias atuais os estudos não são conclusivos e não está claramente estabelecida a

dose ideal de cada um desses medicamentos para comprovar sua eficácia e segurança, não havendo, portanto, evidências consistentes a respeito.

Pelas razões expostas, a Sociedade Norte-Americana de Menopausa e a Sociedade Brasileira de Climatério não os recomendam como medicamentos. A paciente quando recebe uma prescrição de fitohormônios deve ser esclarecida dos prós e contras antes de iniciar seu uso, e os profissionais que optarem por fitoterápicos devem estar familiarizados com cada produto, benefícios e riscos.

- Homeopatia

O tratamento realizado com fármacos homeopáticos reveste-se de características particulares, bastante diversas das observadas na prática alopática. Inúmeros trabalhos têm sido publicados relatando a eficácia da homeopatia no controle de sintomas climatéricos. Contudo, são trabalhos observacionais, com casuística pequena e não randomizados que, apesar dos resultados favoráveis serem maiores que os relatados com o uso de placebo, não permitem conclusões seguras, por não apresentarem rigor científico. A homeopatia, apesar de ser praticada como especialidade médica e inclusive reconhecida como tal pelo Ministério da Saúde, continua sendo um grande mistério tanto para o alopata como para o homeopata, e seu reconhecimento definitivo deverá aguardar novos estudos prospectivos, randomizados, duplo-cegos e com casuísticas significativas. As mulheres e os profissionais têm o direito de fazer opção pela homeopatia, a ser prescrita por profissionais especialistas em homeopatia, sendo fundamental que esses profissionais alertem e fiquem atentos para possíveis benefícios bem como para eventuais efeitos adversos, pois, se as drogas homeopáticas são consideradas drogas ativas, não podem ser consideradas isentas de risco

Fármacos não hormonais utilizados no tratamento dos sintomas vasomotores e distúrbios emocionais da mulher climatérica

Vários tipos de drogas, tais como: hipotensores, vasoconstritores, antidepressivos, ansiolíticos e outros têm sido utilizados para tratamento dos sintomas vasomotores de mulheres climatéricas, com resultados por vezes satisfatórios. Isto ocorre, porém, não de forma tão efetiva como o tratamento hormonal, mas sem dúvida constituem opção quando o uso de hormônio não for possível ou desejado.

Clonidina – Esse medicamento usado como hipotensor (agonista adrenérgico) pode

melhorar os sintomas vasomotores por controlar o fluxo de sangue nos vasos sanguíneos, inclusive do sistema nervoso central. A dose empregada com pouca manifestação de efeitos colaterais (depressão, sonolência, insônia e ressecamento bucal) é de 0,1 a 0,2mg/dia. É contraindicada em casos de doença do nó sinusal e hipersensibilidade à droga.

Metildopa – Droga agonista adrenérgica, que melhora os sintomas vasomotores na dose de 250mg/dia. Pode causar sintomas colaterais como náuseas, vertigens e cansaço.

Propranolol – Substância betabloqueadora utilizada fundamentalmente para problemas cardiovasculares pode ser opção para controle dos sintomas vasomotores na dose de 120mg/dia, mas com resultados pouco satisfatórios. Sua indicação deve ser restrita às mulheres com sintomas vasomotores e que necessitem utilizar betabloqueadores.

Cinarizina – Droga anti-histamínica, atuante nos receptores H1, com potente efeito vasoconstritor na microcirculação. É usualmente empregada no tratamento das doenças do labirinto, mas na dose de 25mg, 12/12horas, propicia melhora dos sintomas vasomotores, tonturas e insônia. Pode causar intolerância gástrica e, em pessoas sensíveis, o uso prolongado pode causar tremores.

Dicloridrato de Flunarizina – Esse medicamento é um vasoconstritor com características, indicações, efeitos adversos e resultados semelhantes à cinarizina. A dose recomendada é de 10mg/dia.

Ciclofenil – Medicamento não-esteróide que apresenta fraca ação estrogênica e que atua em receptores específicos, competindo com os estrogênios endógenos na ligação com os receptores hipotalâmicos. Os efeitos terapêuticos na dose de 200 a 400mg/dia durante 20 dias no mês costumam ser satisfatórios e, entre os raros e leves efeitos indesejáveis, pode ocorrer intolerância gástrica.

Venlafaxina e Desvenlafaxina – Antidepressivos potentes que combinam a inibição da recaptação da serotonina e da noradrenalina. Apresentam efeitos benéficos sobre os sintomas vasomotores, a depressão e a ansiedade da mulher climatérica. As doses precisam ser ajustadas a cada caso. A Venlafaxina é empregada usualmente, em doses que variam entre 37,5 a 100mg/dia enquanto que a Desvenlafaxina costuma ser empregada na dose de 50 mg/dia. Efeitos adversos como sonolência, tonturas, disfunção sexual, obstipação e hipertensão arterial são raros. Em geral acontecem em doses mais elevadas. É contraindicado seu uso em pacientes em tratamento com inibidores da monoaminoxidase (MAO).

Fluoxetina – Inibidor seletivo da recaptação da serotonina é um dos antidepressivos mais utilizados nas últimas décadas para tratamento da depressão. Em mulheres climatéricas tem sido utilizado também para tratamento dos sintomas vasomotores, principalmente quando associados aos estados depressivos, melancólicos e de ansiedade. A dose recomendada é de 20 a 40mg/dia, individualizando-se para cada mulher. Como efeitos colaterais podem ocorrer sonolência, disfunção sexual e obstipação. Contraindicado em usuárias de MAO.

Paroxetina – Droga inibidora da recaptação da serotonina, com ação antidepressiva muito boa e que tem mostrado melhora significativa dos sintomas vasomotores de mulheres climatéricas. Recomenda-se 12,5 a 25mg/ dia, devendo-se salientar que a dose e o tempo de tratamento devem ser definidos para cada mulher; caso apresente também depressão, a dose mínima deve ser de 20mg/dia. Efeitos adversos como astenia, náusea, inapetência, insônia, sudorese e sonolência podem ocorrer, mas são pouco frequentes e de fraca intensidade. A paroxetina é contraindicada para pessoas em uso da MAO, tioridazina e warfarínicos.

Gabapentina – Análogo do ácido gama-aminobutírico (GABA), é um potente anticonvulsivante que mostra efeito benéfico nos sintomas vasomotores do climatério por mecanismo ainda desconhecido. No entanto, como melhora quadros dolorosos, deve atuar liberando endorfinas e possivelmente inibindo a noradrenalina. A dose que costuma apresentar resultados satisfatórios é de 300mg a cada 12 horas. Os efeitos secundários observados são cansaço, tonturas e edema, mas apenas no início do tratamento, melhorando com a continuidade do mesmo.

Cloridrato de Amitriptilina – Droga antidepressiva e ansiolítica que promove melhora dos sintomas vasomotores, melhorando a qualidade do sono. A dose recomendada é de 12,5 a 25mg/dia. Efeitos colaterais em geral são raros e leves, tais como arritmias, cansaço, obstipação e outros menos frequentes. É contraindicada em portadoras de hipersensibilidade à droga, usuárias de MAO, portadoras de arritmias cardíacas, na fase aguda de recuperação do infarto do miocárdio e em portadoras de glaucoma.

Diazepam – Ansiolítico potente, que oferece bom controle da ansiedade, irritabilidade e insônia da mulher climatérica. Recomenda-se dose de 5 a 10mg a cada 12 horas, de acordo com o quadro clínico da mulher.

Lorazepam – Droga ansiolítica que, na dose de 1 a 2mg a cada 12 horas, oferece bem-estar à mulher ansiosa e irritada.

A análise criteriosa da literatura pertinente mostra que para a maior parte dos tratamentos não hormonais oferecidos para controle dos sintomas climatéricos devem ser desenvolvidos estudos controlados e com casuística apropriada para colecionar evidências dos reais efeitos destas opções terapêuticas. Existe, nos dias atuais, extensa lacuna de conhecimento acerca do perfil de eficácia e de segurança de cada um destes fármacos.

Referências Bibliográficas

- 1 - Arie WMY; Arie MHA; Assis JS; Arie PM; Halbe HW. – Manifestações Neurovegetativas. In.: Bagnoli VR; Fonseca AM; Halbe HW & Pinotti JA (Eds). Climatério: Terapêutica Não Hormonal. Ed. Roca Ltda, São Paulo, 2005. cap.4. p. 67-83.
- 2 - Bagnoli VR; Fonseca AM; Halbe HW & Pinotti JA. – Climatério – Terapêutica não Hormonal. São Paulo, Editora Roca, 2005. 418p.
- 3 - Bagnoli VR; Ramos LOR; Fonseca AM; Rosas FC. – Dislipidemias. In.: Bagnoli VR; Fonseca AM; Halbe HW & Pinotti JA (eds). Climatério: Terapêutica Não Hormonal. Ed. Roca Ltda, São Paulo, 2005. cap.6. p. 101-115.
- 4 - Daley A; MasArthur C; Mutrie N; Stokes-Lampard H. – Exercise for vasomotor menopausal symptoms. Cochrane Database Syst Rev 2007; 17(4): CD006108.
- 5 - Fonseca AM; Arie WMY; Piranda ACB; Bagnoli VR & Pinotti JA. Drogas Homeopáticas. In.: Bagnoli VR; Fonseca AM; Halbe HW & Pinotti JA (eds). Climatério: Terapêutica Não Hormonal. Ed. Roca Ltda, São Paulo, 2005. cap.20. p. 331-370.
- 6 - Fonseca AM; Guarnieri Netto C De; Melo NR; Vitória SM; Elias DS; Souza AZ & Salvatore CA. - Efeito da cinarizina na síndrome do climatério. J Bras Ginecol 1985; 95(7):313-316.
- 7 - Fonseca AM; Guarnieri Netto C De; Melo NR; Vitória SM; Elias DS; Souza AZ & Salvatore CA. – Estudo laboratorial do efeito da cinarizina na síndrome do climatério. Rev Bras Clin Terap 1987; 16(4):92-95.
- 8 - Halbe HW; Fonseca AM; Bagnoli VR; Halbe AFP; Lopes CMC; Celestino CA; Yamashita SAY; Gianfaldoni A; Gonçalves MA. & Ramos LO. Síndrome do climatério. In: PINOTTI JA. & BARROS ACSD. Ginecologia Moderna – Condutas da Clínica Ginecológica da Faculdade de Medicina da USP. Revinter, 2003. p. 211-236.
- 9 - Inoue D. – Vitamin D and calcium for the treatment of osteoporosis. Nippon Rinsho 2009; 67(5):967-74.
- 10 - Jacobs A; Wegewitz U; Sommerfeld C; Grossklaus R; Lampen A. – Efficacy of isoflavones in relieving vasomotor menopausal symptoms – A systemic review. Mol. Nutr Food Res 2009; 53(9): 1084-97.
- 11 - Junqueira PAA; Fonseca AM; Bagnoli VR. – Osteoporose. In.: Bagnoli VR; Fonseca AM; Halbe HW & Pinotti JA (eds). Climatério: Terapêutica Não Hormonal. Ed. Roca Ltda, São Paulo, 2005. cap.8. p. 135-165.
- 12 - Laudana E; Curi DGC; Cardoso EB & Sauerbronn AVD – Nutrição. In.: Fonseca AM; Bagnoli VR; Halbe HW & Pinotti JA (eds). Climatério: Terapêutica Não Hormonal. Ed. Roca Ltda, São Paulo, 2005. cap.3.p.39-45.
- 13 - Lee MS; Shin BC; Choi SM; Kim JY. – Randomized clinical trials of constitutional acupuncture: a systematic review. Evid Based Complement Alternat Med 2009; 6(Suppl 1): 59-64.
- 14 - Lethaby AE; Brown J; Marjoribanks J; Kronenberg F; Roberts F; Eden J. – Phitoestrogens for

- vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 17(4): CD001395.
- 15 - Lopes CMC; Celestino CA; Hime; LFCC. – Saúde Mental. In.: Fonseca AM; Bagnoli VR; Halbe HW & Pinotti JA (eds). *Climatério: Terapêutica Não Hormonal*. Ed. Roca Ltda, São Paulo, 2005. cap.2.p.13-38.
- 16 - Mead GE; Morlev W; Campbell P; Greig CA; McMurdo M; Lawlor DA. – Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 8(3): CD004366.
- 17 - NAMS – Treatment of menopause associated vasomotor symptoms: position statement of the North American Menopause. *Menopause* 2004; 11(1): 11-33.
- 18 - Pazianas M; Epstein S; Zaidi M. - Evaluating the antifracture efficacy of bisphosphonates. *Rev Recent Clin Trials* 2009; 4(2): 122-30.
- 19 - Zanesco A & Zaros PR. – Exercício Físico e Menopausa. *RBGO* 2009; 31(5): 241-49.

ANTICONCEPÇÃO NO CLIMATÉRIO

INTRODUÇÃO

A anticoncepção no climatério pressupõe conhecimento amplo dos métodos disponíveis e da condição fisiológica característica desse período. Portanto, este assunto deve ser visto com especial atenção uma vez que uma gravidez nesta fase da vida está associada à maior risco de morbimortalidade materna e anomalia fetal. Nesta faixa etária existe maior possibilidade das mulheres apresentarem condições clínicas pré-existentes (hipertensão arterial, cardiopatia, diabetes mellitus, neoplasia, etc.) que tornam a gestação de alto risco e podem criar algum obstáculo à prescrição de determinado contraceptivo.

Devemos lembrar que, embora possa não haver método totalmente seguro, a gravidez em momento impróprio, independentemente da idade da paciente, quase sempre é mais arriscada. A idade por si só (≥ 40 anos) aumenta o risco de intercorrências obstétricas. Enquanto o risco relativo de complicações entre 15 e 19 anos é de 1,0, entre 35 e 39 anos eleva-se por 4,9, entre 40 e 44 anos sobe pra 8,3 e, finalmente, alcança o índice de 22,2 aos 45 anos de idade. As principais condições patológicas relacionadas à gravidez nesta faixa etária incluem:

- Doença Hipertensa específica da gravidez (2 a 4 vezes maior risco).
- Diabetes Gestacional (8-10%).
- Prematuridade (2 a 4 vezes maior risco).
- Rotura prematura das membranas (2 a 4 vezes maior risco)
- Aborto espontâneo (2 a 4 vezes maior risco).
 - < 20 anos=12%
 - 40 - 49 anos=26%
- Placenta prévia e descolamento prematuro de placenta.
- Crescimento intraútero retardado e sofrimento fetal.
- Natimortos.
- Parto disfuncional.
- Malformações e cromossomopatias.
- Mortalidade Peri natal.

Quanto aos riscos para o feto, as anomalias congênitas ocorrem numa proporção de 1:1. 200 gestações aos 25 anos de idade, sendo que aos 35 anos esta relação é 1:365 e

aos 40 anos é de 1:32 gestações. Já as cromossomopatias, por exemplo, a trissomia dos 21, que aos 35 anos é de 1,3%, aos 40 anos é de 1,9% e acima dos 40 anos de 9,5%.

Por outro lado, observa-se, neste período, diminuição da fertilidade do casal, pois há aumento de ciclos anovulatórios ou com fase lútea inadequada, diminuição fisiológica de fertilidade masculina e redução da frequência das relações sexuais, que é, habitualmente, inversamente proporcional a idade do casal. Este motivo explica a maior eficácia de todos os métodos anticoncepcionais. Apesar destes fatores, a utilização de um método contraceptivo nesta fase da vida é ainda necessária, uma vez que a possibilidade de gravidez está presente.

As razões médicas descritas acima, muitas vezes associada a problemas sociais e econômicos, aumentam a importância de se utilizar, nestes casais, um método contraceptivo eficaz e que ofereça mínimos prejuízos para as pacientes. Fica evidente a necessidade de controle da fertilidade por métodos seguros que priorizem a eficácia e que, secundariamente, possam trazer benefícios não contraceptivos.

No momento da escolha do método, devem ser avaliadas as flutuações hormonais que ocorrem nesse período da vida da mulher, com suas repercussões clínicas, fazendo sempre um balanço entre as vantagens e desvantagens de cada método. A escolha deve ser informada e ter participação ativa da paciente ou casal.

Minuciosa anamnese e rigoroso exame físico, tanto geral como ginecológico, devem ser realizados para cada paciente na tentativa de afastar condições de risco que irão contra indicar o uso de alguns métodos e só então será avaliada a necessidade de solicitação de exames complementares.

Dispõe-se atualmente de um grande número de opções de métodos contraceptivos que podem ser indicados com segurança na perimenopausa, dentre eles:

Métodos Hormonais

A contracepção hormonal pode ser feita por via oral ou parenteral, podendo-se utilizar progestagênios isolados ou em associação com estrogênios.

Opções disponíveis:

Oral:

- Combinado
- Pílula de progestagênio isolado ou minipílula

Parenteral:

- Injetável
- Adesivo transdérmico
- Anel vaginal
- Implante subcutâneo de levonorgestrel (LNG)
- Sistema intrauterino liberador de LNG.

Anticoncepcional Hormonal Combinado Oral (AHCO)

Até o final da década de 70, os contraceptivos hormonais combinados orais apresentavam restrição de uso em mulheres com mais de 35 anos de idade, em virtude de possível aumento do risco de doenças cardiovasculares. Contudo, o tipo, dose e, consequentemente, a atividade biológica dos anticoncepcionais hormonais orais sofreram profundas modificações nas últimas décadas o que acarretou significativas alterações nas indicações e contra indicações destes métodos. Os modernos contraceptivos hormonais orais com baixa dose de estrogênio ($\leq 35 \mu\text{g}$ de etinil estradiol) combinado com progestogênio mais seletivo e menos androgênico, não estão associados com aumento significativo de risco cardiovascular em mulheres saudáveis não fumantes.

Desta forma, a preocupação quanto ao uso de pílula anticoncepcional em mulheres com mais de 35 anos, devido ao possível aumento do risco cardiovascular, estava restrita a pílulas de altas doses de estrogênio, usados na década de 70, não podendo ser extrapolado aos novos preparados anticoncepcionais de baixas dosagens das últimas décadas. Assim está hoje reconhecidamente seguro o uso de anticoncepcionais orais de baixa dose para mulheres saudáveis e não fumantes, nesta faixa etária.

Atualmente, para uma melhor e mais adequada orientação dos casais sobre a escolha do método contraceptivo, utiliza-se os Critérios Médicos de Elegibilidade para Uso de Anticoncepcionais da Organização Mundial de Saúde (OMS) que consiste num importante e confiável material, produzido por um grupo de especialistas de todo o mundo, onde se relaciona as mais diversas condições clínicas com os mais variados métodos de contracepção e se atribui a cada um deles uma classificação de 1 a 4, abaixo descritos:

1. Uma condição para a qual não há restrição quanto ao uso do método anticoncepcional.
2. Uma condição em que a vantagem de utilizar o método geralmente supera os riscos teóricos ou comprovados.
3. Uma condição em que os riscos teóricos ou comprovados geralmente superam as vantagens de se utilizar o método.
4. Uma condição que representa um risco de saúde inaceitável caso o método anticoncepcional seja utilizado.

De acordo com estes Critérios de Elegibilidade da OMS, constituem categoria 3 e 4 para o uso dos contraceptivos hormonais orais combinados:

- Mulheres tabagistas com 35 ou mais anos de idade.
- Portadoras de múltiplos fatores de risco para doenças cardiovasculares arteriais (≥ 35 anos, tabagista, diabetes, hipertensão, etc.)
- Hipertensão arterial.
- Antecedente pessoal de fenômeno tromboembólico (TVP/EP)
- Fenômeno tromboembólico (TVP/EP) atual.
- Mutações trombogênicas conhecidas.
- Doenças cardíacas isquêmicas atuais ou progressas.
- Acidente vascular cerebral (AVC).
- Doença cardíaca valvular complicada (hipertensão pulmonar, risco de fibrilação atrial, antecedente de endocardite bacteriana subaguda)
- Enxaqueca com ou sem aura
- Diabetes com nefropatia/retinopatia/neuropatia ou outra doença vascular ou diabetes com doença de mais de 20 anos.
- Doença de vesicular biliar atual ou em tratamento clínico.

O hábito de fumar é responsável por uma incidência aumentada de infarto do miocárdio e por outros eventos tromboembólicos entre usuárias de AHCO, particularmente após os 35 anos de idade. Isto se deve provavelmente à interação sinérgica da nicotina e dos estrogênios influenciando nos fatores de coagulação, na agregação plaquetária, bem como à ação vasoconstrictora da nicotina mediada pela alteração na formação das prostacilinas. Portanto, o tabagismo em mulheres acima de 35 anos de idade constitui contra indicação para o uso de anticoncepcionais hormonais combinados orais. A interrupção do hábito de fumar deve ter ocorrido há, pelo menos, 12 meses para se considerar como ex-tabagista e permitir o uso deste fármaco.

O uso de AOC, acima de tudo, reduz o risco relativo de mortalidade materna na gravidez não planejada. Além do efeito contraceptivo, os anticoncepcionais hormonais combinados orais apresentam outros benefícios, ditos não contraceptivos, que são, particularmente, muito importantes para mulheres na perimenopausa. Eles são efetivos no tratamento das irregularidades menstruais e no alívio dos sintomas climatéricos de hipoestrogenismo comuns nesta idade. São importantes na manutenção da densidade mineral óssea e, conseqüentemente, na prevenção da osteoporose tipo I (pós-menopausa). Sabidamente, as pílulas reduzem a incidência de:

- Câncer de endométrio (↓40%).
- Câncer de ovário (↓40 a 80%)
- Dismenorréia e síndrome pré-menstrual.
- Mastopatia benigna (↓30 a 50%)
- Cistos ovarianos.
- Prenhez ectópica.
- Doença inflamatória pélvica.
- Endometriose.
- Anemia.

Desta forma, os contraceptivos hormonais constituem uma interessante opção contraceptiva em mulheres saudáveis na Peri menopausa.

Novos Regimes de Uso

Tradicionalmente, o uso dos anticoncepcionais se faz com pausas programadas mensais, para possibilitar o sangramento periódico. Nos últimos anos, no entanto, muito se tem questionado a respeito da real necessidade da pausa durante o uso de contraceptivos orais combinados. Para algumas mulheres, o sangramento mensal é indesejável, seja por sintomas apresentados nesse período ou por questões pessoais, como conveniência e praticidade. Nesse sentido, regimes alternativos de uso das pílulas vêm sendo utilizados, tais como o de pausa trimestral.

O uso contínuo de pílulas visa a amenorréia. Constata-se que a maior parte das mulheres que utilizam os contraceptivos de forma contínua o faz por razões pessoais, dentre as quais se destaca a conveniência (80%).

Considera-se, também, como candidatas a essa modalidade contraceptiva, as pacientes que apresentam sintomas como cefaléia, dismenorréia e mastalgia, durante a pausa contraceptiva. O uso da pílula contínua no tratamento de sintomas durante

a pausa contraceptiva vem sendo há tempos proposto, e tem apresentado resultados satisfatórios.

No que se refere ao padrão de sangramento em longo prazo, com o uso de contraceptivos de forma contínua, convém ressaltar a escassez de estudos.

Em geral, o sangramento, da maneira como ocorre, é bem tolerado. No entanto, devido à imprevisibilidade do seu aparecimento, tem-se adotado a estratégia de programar pausas trimestrais durante o uso contínuo de contraceptivos orais, visando estabelecer um padrão mais uniforme de sangramento. A associação etinilestradiol e levonorgestrel foi avaliada, em regime trimestral, nos Estados Unidos, com bons resultados. Faz-se, dessa maneira, contracepção contínua, com apenas quatro períodos de pausa ao ano, seguidos de sangramento por privação. De fato, para muitas mulheres, esse seria o padrão ideal de sangramento.

Os novos regimes em contracepção oral combinada satisfazem os desejos e as expectativas de muitas usuárias, sendo, porém, imprescindível à individualização do tratamento, bem como a orientação precisa e consciente, na qual se deve focar os riscos e benefícios inerentes a cada situação.

Pílula de Progestagênio Isolado e Minipílula

Contém apenas o componente progestagênico, em baixa dosagem e deve ser ingerida sem interrupção. A pílula de progestagênio isolado possui eficácia comparável aos combinados orais. Contudo, para a minipílula tradicional a sua eficácia contraceptiva é inferior à dos anticoncepcionais orais combinados, porém como a fertilidade diminui nessa faixa etária, sua segurança na perimenopausa é comparável à apresentada por usuárias mais jovens de AHCO. O inconveniente do emprego das minipílulas nesta faixa etária é o sangramento irregular. Além de incomodo pode causar preocupação, mormente quanto à sua exata natureza. Podem existir dúvidas se o sangramento irregular decorre do emprego do próprio método ou pela existência de alguma outra causa subjacente que pode estar coincidindo com o uso da minipílula.

Entretanto, a ausência do componente estrogênico confere a estes produtos certas particularidades que fazem com que os mesmos possam ser utilizados em muitas situações clínicas onde os preparados combinados são contra indicados. Portanto, o seu uso está permitido em condições como:

- Mulheres tabagistas com 35 ou mais anos de idade.
- Portadoras de múltiplos fatores de risco para doenças cardiovasculares arteriais (≥ 35 anos, tabagista, diabetes, hipertensão, etc.)
- Hipertensão arterial.
- Antecedente pessoal de fenômeno tromboembólico (TVP/EP)
- Mutações trombogênicas conhecidas.
- Doenças cardíacas isquêmicas atuais ou pregressas.
- Acidente vascular cerebral (AVC).
- Doença cardíaca valvular complicada (hipertensão pulmonar, risco de fibrilação atrial, antecedente de endocardite bacteriana subaguda)
- Enxaqueca com ou sem aura.

Desta forma, deve-se, sempre que necessário, consultar os critérios de elegibilidade da OMS através do endereço eletrônico: <http://www.who.int/reproductive-health/publications/mec/index.pt.htm>.

Anticoncepcionais orais de emergência (AE)

Trata-se de um método alternativo de caráter excepcional, devendo ser utilizado em situações emergenciais. As principais indicações são: relação sexual não planejada e desprotegida, uso inadequado de métodos anticoncepcionais, falha anticonceptiva presumida e violência sexual (estupro).

Desde a década de 1970, utiliza-se o método de Yuspe, que consiste no uso de AHCO disponíveis no mercado, administrados em duas doses, com intervalo de 12 horas. Esse método deve ser iniciado nas primeiras 72 horas do coito desprotegido. As duas doses devem somar um total de 100 a 120 μg do componente estrogênico e 1,2 mg do progestágeno. O número de comprimidos depende da formulação do contraceptivo utilizado.

Dentre as vantagens desse método, destacam-se: alta eficácia em mulheres acima dos 35 anos, efeitos metabólicos pouco expressivos e efeitos colaterais não relevantes. Como pode ocasionar náusea em 30 a 50% das pacientes e vômitos em 15 a 25%, deve-se utilizar um antiemético uma hora antes de ingerir os comprimidos, como forma de profilaxia.

O regime com levonorgestrel isolado na dose de 0,75mg repetida após 12 horas. A

eficácia desse regime foi avaliada pela Organização Mundial de Saúde em um “*trial*” multicêntrico randomizado, em que se mostrou superior 85% de gestações evitadas contra 57% no esquema de Yuspe, com efeitos colaterais significativamente menores, sendo portanto mais eficaz e bem tolerado.

Esse esquema deve ser iniciado o mais precocemente possível, até no máximo 72 horas após o intercurso sexual. A eficácia é tanto maior quanto mais precocemente for iniciada a medicação. Considerando os regimes disponíveis, a proteção oferecida pela contracepção de emergência gira, em torno de 75%(variando de 55 a 99%).

O uso recorrente de AE é uma indicação de que a mulher necessita de maior aconselhamento em relação a outras opções contraceptivas e o uso repetido poderá ser pernicioso a mulheres que apresentem patologias associadas.

Injetáveis

Os métodos injetáveis podem ser de aplicação:

- Trimestral: O acetato de medroxiprogesterona (AMPD), utilizado na dose de 150 mg trimestralmente.
- Mensal: Atualmente, dispõe-se de várias associações para uso injetável mensal destacando-se a de enantato de estradiol (10 mg) com acetofenido de diidroxiprogesterona (150 mg) e a de valerato de estradiol (5mg) com enantato de noretisterona (50 mg). Outra opção, como contraceptivo injetável mensal, é a associação de cipionato de estradiol (5 mg) com acetato de medroxiprogesterona (25 mg).

O injetável trimestral representa uma alternativa para contracepção acima dos 35 anos, devido à sua excelente eficácia contraceptiva (índice de falha de 0,3-0,4 por 100 mulheres/ano). Seu uso é indicado especialmente em mulheres com intolerância ou contra-indicação ao uso de anticoncepcionais orais combinados.

O acetato de medroxiprogesterona causa alterações metabólicas discretas, porém significativas. Destaca-se a queda do HDL-Col, a elevação da glicemia e do nível de insulina. Não há alteração no colesterol total, no LDL-Col, nos fatores de coagulação nem na pressão arterial. Estas particularidades farmacológicas deste progestagênio limitam o sua prescrição em determinadas situações como: hipertensão arterial com PA maior que 160 x 100 ou com doença vascular, múltiplos fatores de risco para doença cardiovascular arterial, doença cardíaca isquêmica atual ou progressiva, acidente

vascular cerebral (AVC) e diabetes co nefropatia, neuropatia, retinopatia ou outra doença vascular ou diabetes com duração maior que 20 anos.

Os principais efeitos colaterais são o aumento de peso e as alterações menstruais. Observou-se 55% de amenorréia ao final de um ano de uso e 20-25% de irregularidade menstrual. O fato do ciclo menstrual permanecer inalterado em apenas 20-25% restringe o seu uso. Os efeitos do AMPD podem persistir por algum tempo após a interrupção do uso.

Os injetáveis mensais representam alternativa contraceptiva com elevada eficácia e segurança, especialmente na pré-menopausa pela facilidade de uso, elevada tolerabilidade, bom controle do ciclo e baixa incidência de efeitos adversos. Por conter estrogênio natural e menos potente, o valerato de estradiol comumente utilizado na terapia hormonal no climatério, os efeitos adversos estarão minimizados.

Devem ser prescritos para mulheres que desejam prevenir a gravidez, mas que apresentam impedimentos à utilização de contraceptivos orais. A fertilidade retorna em tempo mais curto do que com os injetáveis trimestrais. Recomenda-se para o uso dos anticoncepcionais injetáveis mensais os mesmos critérios adotados para os anticoncepcionais orais combinados.

Adesivo Transdérmico

É um método eficaz, seguro e bem aceito pelas mulheres, até mesmo em países quentes e úmidos.

O adesivo é do tipo matricial e contém etinilestradiol e norelgestromina e são liberados 20 µg/dia e 150 µg/dia de cada hormônio respectivamente. A aplicação recomendada é semanal, por três semanas consecutivas, seguidas por uma semana sem o adesivo, quando então espera-se que ocorra o sangramento por privação.

Deve-se ressaltar que a dose diária de 20 µg de etinilestradiol está em consonância com a dos contraceptivos orais de uso mais difundido em nosso meio. De acordo com as evidências já disponíveis, proporcionam uma segurança e perfil farmacocinético comparável aos AOC em formulações hormonais semelhantes, portanto, devem apresentar as mesmas categorias que os AOC.

Do ponto de vista dos locais recomendados para a aplicação do adesivo, os estudos demonstraram que as regiões de nádegas, abdome, face externa do braço e do dorso,

apresentam perfis farmacocinéticos similares e aceitáveis para promover a eficácia desejada.

As mulheres com mais de 90 kg de peso corpóreo podem ter a eficácia do método diminuída.

O contraceptivo adesivo transdérmico apresenta um perfil de efeitos colaterais semelhantes ao dos contraceptivos orais. As reações no local de aplicação (17,4% das pacientes) foram de discretas a moderadas, na maioria dos casos (94,5%), e não aumentaram no decorrer do estudo.

Anel Vaginal

O anel vaginal representa uma alternativa de contracepção importante no climatério em razão de sua praticidade de uso e de sua eficácia comprovada. Ocorre uma liberação controlada de etonogestrel (120ug) e etinilestradiol (15ug) por dia, durante 21 dias.

As vantagens do uso do anel incluem facilidade no uso, inserção uma vez ao mês, baixas dosagens de hormônios, rápida reversibilidade, menor flutuação hormonal quando comparado aos AHCO. Com o uso do anel, evita-se a passagem pelo trato gastrointestinal e a primeira passagem pelo fígado¹⁸.

A taxa de falha é similar à dos AHCO e à dos adesivos. O índice de Pearl variou de 0,65 (95% IC, 0.24-1.41) em um estudo europeu a 1,75 (95%IC, 0.98-2.89) em um estudo para a América do Norte, que inclui falhas das usuárias⁽¹⁹⁾.

De acordo com as evidências já disponíveis, proporcionam uma segurança e perfil farmacocinético comparável aos AOC em formulações hormonais semelhantes, portanto, devem apresentar as mesmas categorias que os AOC.

O anel apresenta um bom controle de ciclo e a incidência de efeitos colaterais é comparável aos AHCO de baixa dose, diferindo apenas no que diz respeito a náuseas e desconforto vaginal. Em mulheres saudáveis o anel vaginal não altera a flora vaginal e seu uso parece não agravar lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau.

Implante Contraceptivo

O implante de etonogestrel está aprovado para três anos de uso; consiste de um

bastonete, contendo 68 mg de etonogestrel, que apresenta alta eficácia contraceptiva. A taxa de gravidez acumulada por três anos foi de zero no total de 2.362 mulheres e de 73.429 ciclos estudados.

O fato de ser administrado pela via subdérmica, evita a primeira passagem pelo fígado, reduzindo os efeitos sobre esse órgão. O retorno da fertilidade ocorre rapidamente após a remoção do implante.

A principal causa de descontinuação do método é o sangramento alterado podendo ser tanto no intervalo quanto na duração. Induz frequentemente a um padrão irregular de sangramento, especialmente durante os primeiros três a seis meses, podendo, no entanto, persistir por mais tempo.

Os estudos mostram que mulheres obesas não apresentam diminuição da eficácia quando utilizam implantes intradérmicos.

Sistema Intrauterino Liberador de Levonogestrel (SIU-LNG)

O SIU-LNG libera uma dose contínua diária de 20 µg de levonogestrel durante cinco anos, podendo ser particularmente útil para mulheres na perimenopausa.

O sistema oferece um novo modelo terapêutico que combina um método anticoncepcional de longa duração altamente eficaz, reversível, com outros benefícios importantes nessa faixa etária, principalmente na redução do sangramento menstrual e no tratamento da menorragia. O índice de Pearl, após análise de vários estudos, foi de 0 a 0,2. A taxa cumulativa de gestação foi de 0 a 0,5 com sete anos de uso.

Vários estudos demonstraram a redução do sangramento menstrual em pelo menos 75% quando comparado com o dispositivo intrauterino (DIU) de cobre, que pode ocasionar um aumento de até 50% no sangramento menstrual.

Constata-se que as taxas de amenorréia podem chegar a 60% no final do primeiro ano. Esse fato é percebido como um efeito benéfico nesse período da vida da mulher.

O SIU-LNG caracteriza-se por liberar baixas doses de progestagênios na circulação e altas taxas na cavidade uterina, o que em poucos meses, geralmente, induz à atrofia endometrial. Representa para muitas mulheres uma alternativa à histerectomia e se compara, em termos de resultados, à ressecção de endométrio

É importante ressaltar que, nos primeiros meses após a inserção, é comum haver sangramento intermenstrual irregular. A orientação prévia é necessária para que tal intercorrência não interfira na adesão ao método.

Outro benefício é a facilidade da transição da contracepção para a terapia de reposição hormonal (TRH), quando basta, então, associar a reposição estrogênica pela via de administração, oral ou parenteral, que for mais adequada, uma vez que o sistema já promove proteção endometrial.

Apesar das taxas de infecções genitais serem menores entre usuárias quando comparado com o DIU de cobre, ambos não previnem contra doenças sexualmente transmissíveis, inclusive HIV/AIDS, não sendo indicado para mulheres com histórico recente de DST ou que têm múltiplos parceiros sexuais (ou que têm um parceiro com múltiplas parceiras ou parceiros sexuais).

A anticoncepção deve ser mantida enquanto existe função folicular e possibilidade de ovulação. Por ser o climatério em período relativamente longo, torna-se difícil saber quando será seguro suspender o uso do contraceptivo hormonal. Presença de níveis plasmáticos elevados de FSH pode atestar a falência ovariana. Portanto, o que se preconiza é a dosagem do FSH. A primeira avaliação pode ser feita em torno de 50 anos de idade, sendo repetida a cada 6-12 meses. A amostra de sangue deve ser colhida no último dia do intervalo livre da pílula (habitualmente no 7º dia). Assim que o FSH estiver maior que 30-35 UI/l, seria a hora de suspender o método e, se indicado, iniciar a Terapia Hormonal.

Métodos Não-Hormonais

Dispositivo Intra- Uterino (DIU) de cobre:

É um método muito eficaz, tem poucos efeitos colaterais, apresenta longa duração e ausência de efeitos metabólicos.

Devido à sua alta eficácia, em combinação com a fertilidade reduzida característica da perimenopausa, tem sido sugerido que o DIU de cobre inserido aos 40 anos possa ser removido somente após instalada a menopausa.

Dentre as desvantagens do DIU de cobre destacam-se a possibilidade de aumento do

fluxo menstrual, a maior incidência de dismenorréia e a maior taxa de expulsão.

Uma recente revisão publicada pelo “Center for Disease Control” (CDC) demonstra não haver uma incidência aumentada de doença inflamatória pélvica, como era demonstrado em estudos anteriores, em casais monogâmicos, evidenciando, portanto, a necessidade de seleção das usuárias.

Categoria 1 segundo os Critérios de Elegibilidade da OMS.

Métodos de Barreira

Mulheres com condições que tornem a gravidez um risco devem ser aconselhadas quanto ao fato de que os métodos de barreira para prevenção da gravidez poderão não ser adequados se não forem utilizados de forma correta e consistente, em razão das taxas de insucesso relativamente altas de uso típico desses métodos.

A eficácia contraceptiva dos métodos de barreira está aumentada nesse período etário devido ao declínio da fertilidade, da frequência coital e também ao melhor emprego dessa metodologia contraceptiva.

Os métodos de barreira ajudam prevenir as doenças sexualmente transmissíveis.

- Condom ou Preservativos Masculino e Feminino

Devemos considerar o uso de preservativos masculinos de látex ou poliuretano e de preservativos femininos. Oferecem uma excelente proteção contra as doenças sexualmente transmissíveis, quando usados corretamente.

Quando existe risco de transmissão de DST/HIV, é importante que se recomende fortemente a dupla proteção, seja através do uso simultâneo de preservativos com outros métodos, seja através do uso consistente e correto apenas de preservativos, pois está comprovada a proteção dos preservativos masculinos de látex.

A desvantagem, porém, é a sua eficácia, que é menor do que a de outros métodos já mencionados, podendo se romper durante o uso. Por vezes podem ocasionar ou exacerbar problemas de disfunção sexual masculina, particularmente no grupo de idade mais avançada. Se o parceiro não consegue manter a ereção ao colocar ou usar o condom, deve-se conversar com a cliente sobre alternativas mais prazerosas e que causam menos embaraço.

Categoria 1 segundo os Critérios de Elegibilidade da OMS

- Diafragma

O diafragma, assim como, todos os métodos de barreira, tem a vantagem, de não ocasionar alterações sistêmicas.

Dentre as desvantagens desse método destaca-se sua menor eficácia, quando comparada à dos métodos hormonais e dos DIUs.

O aumento da frequência de relaxamento pélvico e de prolapso uterino, nesse grupo etário, limita a indicação desse método.

Categoria 1 segundo os Critérios de Elegibilidade da OMS.

- Espermaticida

O espermaticida tem a vantagem de aumentar a lubrificação, principalmente nas mulheres que apresentam secura vaginal mais pronunciada, devido a deficiência estrogênica.

A maior desvantagem, diz respeito, ao maior índice de falha do método quando usado isoladamente.

Categoria 1 segundo os Critérios de Elegibilidade da OMS.

- Esponja Contraceptiva

Trata-se de uma esponja de colágeno ou de poliuretano, que libera o espermaticida monoxinol-9, no período de 24 horas. A desvantagem desse método reside na sua menor eficácia.

Métodos naturais e comportamentais

A motivação e o grau de compromisso do casal são fatores fundamentais para a aceitação inicial e a continuidade de uso desses métodos, mostrando resultados melhores em grupos que têm uma motivação religiosa forte.

Em relação às causas de abandono, como é de esperar, não há referência a efeitos adversos ou intercorrências. Além da gravidez indesejada, os motivos obedecem a razões pessoais, por dificuldade em calcular adequadamente o período fértil ou para cumprir com os períodos de abstinência.

Há quatro tipos de métodos comportamentais ou naturais que são o de Ogyno-Knaus, da tabelinha ou do calendário, da temperatura basal, de Billings ou muco cervical e o sintotérmico, que é uma associação dos anteriores. Mulheres climatéricas portadoras de condições que possam tornar a gravidez um risco de saúde inaceitável devem ser advertidas que, por causa de suas relativamente maiores taxas de insucesso no uso típico, o uso exclusivo de métodos de barreira e métodos comportamentais possa não ser a escolha mais apropriada, principalmente porque nessa faixa etária os ciclos menstruais tendem a ser mais irregulares fazendo com que sejam menos seguros.

Segundo os Critérios Médicos de Elegibilidade para uso de Anticoncepcionais da OMS são classificados na categoria C – Cuidado: o método é normalmente disponibilizado num ambiente rotineiro, mas dotado de preparos e precauções extras. Isto geralmente significa que poderá ser necessário dar orientação especial a fim de se garantir o uso correto do método por parte de uma mulher que se encontra nesta circunstância. Esclarecimento: (irregularidades menstruais são comum no período Peri menopausa podendo complicar o uso).

Métodos Irreversíveis

Anticoncepção cirúrgica voluntária

Pelo declínio da fertilidade no período do climatério, há de se considerar o uso de métodos reversíveis de alta eficácia como alternativa à esterilização voluntária.

Pela lei no. 9.263, de 12 de janeiro de 1996, que regula o § 7º do art. 226 da Constituição Federal, que trata do planejamento familiar em seu art.10, somente é permitida a esterilização voluntária nas seguintes situações.

I - em homens e mulheres com capacidade civil plena e maiores de vinte e cinco anos de idade ou, pelo menos, com dois filhos vivos, desde que observado o prazo mínimo de sessenta dias entre a manifestação da vontade e o ato cirúrgico, período no qual será propiciado à pessoa interessada acesso a serviço de regulação da fecundidade, incluindo

aconselhamento por equipe multidisciplinar, visando desencorajar a esterilização precoce;

II - risco à vida ou à saúde da mulher ou do futuro concepto, testemunhado em relatório escrito e assinado por dois médicos.

É condição para que se realize a esterilização o registro de expressa manifestação da vontade em documento escrito e firmado, após a informação a respeito dos riscos da cirurgia, possíveis efeitos colaterais, dificuldades de sua reversão e opções de contracepção reversíveis existentes.

É vedada a esterilização cirúrgica em mulher durante os períodos de parto ou aborto, exceto nos casos de comprovada necessidade, por cesarianas sucessivas anteriores.

Não será considerada a manifestação de vontade, na forma do § 1º, expressa durante ocorrência de alterações na capacidade de discernimento por influência do álcool, drogas, estados emocionais alterados ou incapacidade mental temporária ou permanente.

A esterilização cirúrgica como método contraceptivo somente será executada através da laqueadura tubária, vasectomia ou de outro método cientificamente aceito, sendo vedada através da histerectomia e ooforectomia.

Na vigência de sociedade conjugal, a esterilização depende do consentimento expresso de ambos os cônjuges.

A laqueadura tubária é um dos métodos mais eficazes, apresentando baixo risco de complicações e possibilidade de diagnóstico e tratamento de ginecopatias. Para os casais que estão seguros da contracepção permanente, esse método, apesar de adequado, deve ser sempre apresentado como irreversível, pois mesmo havendo possibilidade de reanastomose os resultados nem sempre são satisfatórios. Antes da execução de uma laqueadura tubária, é conveniente informar, discutir e aconselhar o casal para que a decisão seja consciente.

A vasectomia é um procedimento fácil e seguro de ser executado e de eficácia muito alta. É, em geral, realizada ambulatorialmente. São válidas as mesmas considerações feitas, com referência a laqueadura tubária, quanto à orientação criteriosa do casal.

Conclusões

A utilização de qualquer método contraceptivo entre mulheres com mais de 35 anos apresenta menor taxa de mortalidade, quando comparado àquelas que não os estão utilizando (exceção dos AHCO nas fumantes).

No que se refere aos AHCO, estes podem ser utilizados na perimenopausa, preferencialmente os que contêm desogestrel, gestodeno ou drospirenona, com até 30 µg de etinilestradiol. O tabagismo em mulheres acima de 35 anos constitui uma contraindicação para os AHCO.

Numa avaliação objetiva, pode-se afirmar que os efeitos benéficos dos AHCO suplantam, em muito, os riscos de eventuais alterações metabólicas.

Os injetáveis combinados mensais, com baixa dose de estrogênio, podem ser utilizados na mulher climatérica, desde que observadas as suas contraindicações; já os progestagênios de uso trimestral apesar da eficácia, têm seu uso limitado, devido aos efeitos colaterais.

Os anéis vaginais e os anticoncepcionais transdérmicos seguem os princípios da contracepção hormonal oral de baixa dose.

Os implantes e os DIUs de cobre combinam a vantagem da alta eficácia a da longa duração, mas também, a desvantagem de possíveis alterações menstruais. O SIU-LNG apresenta além da eficácia comprovada, outros benefícios não contraceptivos relevantes, de caráter terapêutico.

Os métodos de barreira são métodos relativamente baratos, mas não apresentam vantagem para a perimenopausa, quando comparados ao seu uso em mulheres jovens. Um dos maiores benefícios é a proteção contra doenças sexualmente transmissíveis.

Os métodos comportamentais não são estimulados nesta fase da vida.

A esterilização feminina ou masculina é uma excelente opção contraceptiva, desde que o casal esteja consciente da possibilidade de irreversibilidade do método.

A contracepção de emergência deve estar sempre disponível, entretanto, seu uso deve ser feito em caráter de exceção, em situações especiais.

Dispõe-se, na atualidade, de vários métodos contraceptivos que podem ser utilizados com segurança, eficácia e praticidade no climatério. Cabe ao casal fazer a opção pelo método mais adequado, com liberdade e com base nas informações repassadas pelo seu médico assistente ou pela equipe do serviço de planejamento familiar responsável pelo atendimento.

Referências Bibliográficas

- 1 - Armstrong C. ACOG Releases guidelines on hormonal contraceptives in women with coexisting medical conditions. *American Family Physician*; 2007 Apr. volume 75, number 8.
- 2 - Audet MC; Moreau M; Koltun WD; Waldbaum AS; Shangold G; Fisher AC; Creasy GW. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive. *JAMA* 285(18):2347-54, 2001.
- 3 - Audet MC; Moreau M; Koltun WD; Waldbaum AS; Shangold G; Fisher AC; Creasy GW. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive. *JAMA* 285(18):2347-54, 2001.
- 4 - Baracat EC et al. Aspectos reprodutivos no climatério In: Menopausa. Diagnóstico e tratamento. Fernandes CE. Editora Segmento, São Paulo, pág. 125-9, 2003.
- 5 - Brasil. Lei nº 9.263, de 12 de janeiro de 1996. Regula o § 7º do art. 226 da Constituição Federal, que trata do planejamento familiar, estabelece penalidades e dá outras providências. Diário oficial da União no. 10. 15 jan 1996; *Seção* 1
- 6 - Dieben TO; Roumen FJ; Apter D. Efficacy; cycle control; and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol* 100:585-593, 2002.
- 7 - Fuchs N et al. The effect on blood pressure of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and gestogene. *Contraception* 51(6):335-9, 1995.
- 8 - Gray rh. Biological and social interaction in the determination of rate fertility. *J. Biosoc Sci Suppl* 1979; (6); 97-115
- 9 - Henry RA. Hormone Replacement Therapy and the Menopause. 3rd Ed. Berlim. Schering AG; 2000.
- 10 - Kaunitz AM; Garceau RJ; Cromie MA. Comparative safety, efficacy, and cycle control of Lunelle monthly contraceptive injection (medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate injectable suspension) and Ortho-Novum 7/7/7 oral contraceptive (norethindrone/ethinyl estradiol triphasic). Lunelle Study Group. *Contraception* 60:179-187, 1999.
- 11 - Lund KJ. Menopause and the menopausal transition. *Med Clin N Am.* 2008; 92:1253-1271.
- 12 - Mileikowsky GN; Nadler JL; Huey F et al. Evidence that smoking alters prostacyclin formation and platelet aggregation in women who use oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 159: 0547-1552, 1988.
- 13 - Organização Mundial de Saúde. Critérios Médicos de Elegibilidade para uso de Anticoncepcionais. 2008 [citado em 17 maio 2003]. Disponível em: <http://www.who.int/reproductive-health>.
- 14 - Rager KM; Omar HA. Hormonal contraception: noncontraceptive benefits and medical contraindications. *Adolesc Med.* 2005; 16:539-551.
- 15 - Raymond EG et al. meclizine for prevention of nausea associated with emergency contraceptive pills: a randomized trial. *Ob Gyn*, 1999.
- 16 - Rivera R; Yacobson I; Grimes D. The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol* 181 (5 Pt 1):1263-9, 1999.
- 17 - Robinson GE. Contraception in the later part of reproductive life. *Contemp Rev Obstet. Gynaecol* 1992; 4(4):223-6.

- 18 - Royal College of General Practitioners: Oral Contraception Study: Mortality among oral contraceptive users. *Lancet* 1977; ii : 227.
- 19 - Sheiner E; Shahom – Verdi I; Hadar A; Hollak M; Hackman R; Mazar M. Incidence, obstetric risk factors and pregnancy outcome of preterm placental abruption, a retrospect analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; II(1): 39-9.
- 20 - Spperoff L; Glass RH; Kase NG. *Clinical gynecology endocrinology and infertility*. 5 ed. 1994, p. 754.
- 21 - Stewart A; Cummins C; Gold L; Jordan R; Philips W. The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 108:74-86, 2001.
- 22 - Task Force on Postovulatory methods of Fertility Regulation Randomized controlled trial of levonorgestrel versus Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 352: 428-433, 1998.
- 23 - Teal S B; Ginosar DM. Contraception for women with chronic medical conditions. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 2007; 34:113–126.
- 24 - Trussell J; Raymond EG. Statistical evidence about the mechanism of action of Yuzpe regimen of emergency contraception. *Obstet Gynecol* 93:872-876, 1999.
- 25 - Van Look P and F Stewart. Emergency Contraception, in *Contraceptive Tecnology*, ed. Robert A. Hatcher, et al. New York: Ardent Media, inc, 277-295, 1998.
- 26 - Williams JK. Contraceptive needs of the perimenopausal woman. *Obstet.Gynecol Clin North Am* 2002; 29(3): 575-88,2002.
- 27 - Williams JK. Noncontraceptive benefits of oral contraceptive use: an evidence-based approach. *Int J Fertil Womens Med* 45 (3):241-7, 2000.

RISCO REPRODUTIVO DAS MULHERES NO CLIMATÉRIO

Introdução

Atualmente a gravidez não mais é considerada prioridade para a grande maioria dos casais. Vários outros objetivos assumiram prioridade frente ao desejo de engravidar. Dentre os principais motivos para o adiamento da gestação destacam-se: uma maior participação das mulheres na força de trabalho, priorização à formação profissional e estabilidade financeira, casamento mais tardio, maior frequência do divórcio, melhora dos métodos contraceptivos e maior acesso ao planejamento familiar e por fim um menor tamanho das famílias (1). Esses fatores associados a uma melhora global da saúde populacional com conseqüente aumento da sobrevivência têm contribuído para o aumento do número de mulheres desejosas de engravidar em faixas etárias mais avançadas (1). Pese o fato de que gestações em idades mais avançadas acarretam um aumento de riscos impondo a necessidade de acompanhamento diferenciado dessas pacientes.

Epidemiologia Reprodutiva

Dados de países desenvolvidos como os Estados Unidos, Inglaterra e França demonstram um aumento da idade média das mulheres no primeiro filho. Mathews e Hamilton relataram uma idade materna média ao primeiro filho de 21,4 anos em 1970 e de 25,1 anos em 2002 nos Estados Unidos (2). Na Inglaterra a idade materna média ao primeiro filho foi de 25,5 anos e 29,6 anos em 1984 e 2002 respectivamente (3). A porcentagem de mulheres com primeiro filho aos 30 anos ou mais apresentou um aumento significativo de 3,9% em 1970 para 25,1% em 2002 nos Estados Unidos (4,5).

No Brasil, dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e de outras Instituições mostram mudanças nas características demográficas da população feminina. Em 1970 somente 18,2% das mulheres participavam do mercado de trabalho e em 2002 este percentual atingiu 50,3% (6). Em 2002 dentre os indivíduos que concluíram o ensino médio e o ensino superior, 58% e 63% respectivamente eram mulheres (7). A taxa bruta de natalidade reduziu de 23,39 nascidos vivos/1000 habitantes em 1991 para 18,42 nascidos vivos/1000 habitantes em 2003 (7). A taxa de fecundidade total

também vem declinando gradativamente no Brasil de 2,73 em 1991 para 2,06 em 2003 (8). Apesar de apresentarmos a idade do primeiro filho em grupos de faixa etária mais jovem, praticamente inalterada no decorrer dos últimos anos, com idade média ao primeiro filho nos anos de 1991 - 22 anos e 2002 - 21,6 anos (7), este fator se deve basicamente a problemas sociais como menor índice educacional, menor renda familiar e políticas de saúde pública deficientes particularmente acesso ao planejamento familiar, informação sobre maternidade/paternidade responsável, prática sexual segura. Mesmo em face desses dados, verificaram-se que na década de 1990 houve um aumento pela primeira vez da participação das mulheres na faixa de 40 a 49 anos como mães pela primeira vez, no total de mães. (9). Tendência a crescer com a melhora dos indicadores de desenvolvimento humano.

Declínio da Fertilidade

Os dados estatísticos acima mostram atualmente uma tendência em favor de retardar a gestação para além da terceira, quarta década de vida em inúmeros países. Uma consequência importante desta postergação é o declínio da fertilidade da mulher. A fecundidade diminui de maneira gradativa, iniciando-se de maneira mais presente em torno dos 32 anos e declinando de forma mais acentuada após os 36 anos, refletindo principalmente uma diminuição na qualidade e quantidade dos oócitos (10). O número de oócitos nos ovários declina naturalmente de forma progressiva através de processo de atresia. O número máximo de oócitos atinge cerca de 6 a 7 milhões em torno de 20 semanas de gestação de um feto feminino. Este número declina para cerca de um a dois milhões na época do nascimento, para 300.000 a 400.000 na fase da puberdade, para aproximadamente 25.000 em torno dos 37 anos e cerca de 1.000 aos 51 anos (11-12).

O estudo clássico de Tietze (1957) demonstrou pico de fertilidade entre os 20 e 24 anos de idade e um declínio gradual da fertilidade de forma que entre os 35-39 anos há um decréscimo de 26% a 46% e entre 40 - 45 anos há um queda de 95% de fertilidade (14). Dois outros estudos da década de 80 demonstraram taxa de infertilidade de 25,4% e 29,6% nas mulheres com 35 a 39 anos e de 62,2% e 63,3% nas mulheres com 40 a 44 anos de idade, bem superiores as mulheres com idade até 34 anos (15,16).

Uma tendência semelhante tem sido observada em estudos que avaliam dados de tratamentos de reprodução assistida. No ano de 2006 nos Estados Unidos o percentual de embriões que resultaram em nascimentos vivos diminuiu progressivamente de 44,9% em mulheres com menos de 35 anos para 37,3% para mulheres na faixa etária

de 35-37 anos, 26,6% para pacientes com idade compreendida entre 38-40 anos, 15,2% para pacientes com idade entre os 41-42 anos e 6,7% para pacientes de idade entre os 43-44 anos (17). Em contraste em ciclos usando oócitos obtidos de pacientes jovens obteve-se taxas de nascimento vivo de 54% independente da idade da receptora (17).

O declínio da fertilidade relacionado com a idade é acompanhado de um aumento significativo nas taxas de aneuploidia e abortamento (18). A trissomia autossômica é o achado mais frequente e é relacionado em parte a alterações no fuso meiótico (19) que predispõe a não disjunção meiótica (20). As taxas de abortamento também aumentam com a idade materna. Esses fatores em conjunto levam, portanto a uma maior dificuldade não apenas em engravidar, mas também de ter nascimentos vivos em pacientes com maior faixa etária.

Várias podem ser as causas relacionadas ao declínio da fertilidade nas mulheres mais velhas. Ciclos de fertilização assistida utilizando óvulos doados em pacientes com idade materna avançada resultam em taxas de gravidez, nascimentos e de abortamentos melhores que quando usados os próprios óvulos das pacientes (24) com acima mencionado. Estes resultados sugerem modificações na qualidade oocitária em mulheres com idade acima de 35 anos de idade (25) como fator determinante na fertilidade.

Vários marcadores bioquímicos e testes de imagem têm sido utilizados na avaliação da reserva folicular ovariana, com objetivo de antever o prognóstico reprodutivo das mulheres a partir dos 30 ou 35 anos de idade. A dosagem sérica de FSH, estradiol, inibina-B no início da fase folicular, dosagem do hormônio anti-mulleriano, a contagem de folículos antrais por ultrassonografia nos primeiros dias são as metodologias mais utilizadas atualmente em busca de estimar a reserva ovariana (30). Entretanto, mesmo diante de avaliação ovariana normal não há garantia de bons resultados reprodutivos quando da utilização de ciclos de reprodução assistida em mulheres com idade materna avançada. Fato que fortalece a importância da idade cronológica como fator fundamental nos resultados reprodutivos (30).

Riscos da gravidez x idade materna avançada

Além da dificuldade na obtenção da gravidez em mulheres com idade materna avançada existe uma maior incidência de aneuploidias embrionárias e de abortamentos conforme já relatado. Vários artigos relatam um aumento importante na taxa de

aneuploidias em mulheres > 35 anos quer em concepções espontâneas ou por técnica de reprodução assistida. Enquanto cerca de 9,9% das mulheres com menos de 33 anos que engravidaram através de FIV experimentaram perda gestacional após atividade cardíaca fetal ter sido observada, a taxa de abortamento aumenta para 11,4% para mulheres na faixa etária de 33-34 anos, 13,7% para mulheres de 35-37 anos, 19,8% para mulheres de 38-40 anos, 29,9% para mulheres na faixa de 41-42 anos e 36,6% para pacientes acima de 42 anos(31). Em estudo realizado pela universidade de Columbia - Estados Unidos, demonstrou-se uma associação significativa entre idade materna aumentada e abortamento, com *Odds Ratio* ajustado de 2.0 e 2.4 para mulheres entre 35 e 39 anos e acima de 40 anos respectivamente (35).

Em estudo retrospectivo de abortamentos após ciclos de fertilização in vitro / ICSI, Kushnir e Frattarelli (2009), encontraram taxa de aneuploidia até 30 anos de 26.1%, entre 31 a 34 anos de 38.2%, entre 35 a 39 anos de 51.3% e após 39 anos de 65.9% (32). A taxa de anormalidades citogenéticas clinicamente significantes aumentou de 1/500 em mulheres abaixo de 30 anos para 1/270 aos 30 anos, 1/80 aos 35 anos, 1/60 aos 40 anos e 1/20 aos 45 anos de idade, segundo estudo de Hook, 1981 (33). Importante ressaltar que a maioria das anormalidades genéticas é incompatível com o desenvolvimento embrionário sendo responsáveis pelas baixas taxas de implantação e altas taxas de abortamento. Entretanto, algumas alterações como as trissomias, mais comuns, são compatíveis com a vida podendo levar ao nascimento de crianças com malformações importantes.

Diante de todos os aspectos relacionados anteriormente precisamos encontrar opções adequadas para conduzir as mulheres com idade materna avançada para a obtenção de gestação de forma menos traumática e arriscada possível. A conscientização da existência de técnicas de reprodução assistida como a criopreservação de óocitos, tecido ovariano e embriões, obtidos em faixa etária mais jovem, a serem fecundados, ou transplantados ou transferidos (embriões) em faixa etária posterior são metodologias hoje disponíveis que devem ser orientadas a pacientes desejosas de engravidar apenas tardiamente. A recepção de óocitos provenientes de pacientes mais jovens quando da tentativa de engravidar em faixa etária mais avançada é metodologia usada na busca de propiciar melhores chances de sucesso e gestações com menores possibilidades de fetos com aneuploidias, bem como a recepção de embriões criopreservados de casais mais jovens.

Doação de óocitos e embriões criopreservados

Com o advento das técnicas de fertilização assistida, torna-se possível obter gravidez em mulheres cuja reserva ovariana está praticamente esgotada ou totalmente extinta.

Entende-se por doação oocitária a técnica em que uma mulher **receptora** em condições clínicas normais e comprovada integridade anatômica do útero recebe o gameta feminino de uma **doadora**, de faixa etária jovem com produção folicular preservada. A doação pode ser feita também de embrião criopreservado oriundo de casais que optaram pela doação, embora de caráter menos comum.

As taxas de implantação embrionária e abortamento parecem ser semelhantes entre doadoras e receptoras; já as taxas de gravidez nas receptoras são consideradas excelentes (47 a 53%) quando comparadas a taxas de gravidez em que os óocitos utilizados são de mulheres no climatério (5 a 10%) (24).

Criopreservação de óocito e tecido ovariano

O declínio da reserva folicular é um processo irreversível e inexorável na vida da mulher, porém, as técnicas de criopreservação permitem opção, para manutenção da integridade e viabilidade dos óocitos.

A criopreservação oocitária e de tecido ovariano são técnicas laboratoriais usadas nos centros de reprodução assistida que visam preservar o gameta feminino em situações como exposição dos ovários a tratamentos com quimio ou radioterapia, ou doenças lesivas a seu potencial folicular. Vêm sendo de maneira gradativa oferecidas, em particular a criopreservação de óocitos, pese o caráter ainda experimental da preservação de tecido ovariano, a pacientes que mesmo hígdas expressem desejo de preservação da função reprodutiva mas desejam engravidar em idades mais tardias.

A criopreservação de óocitos e de tecido ovariano geralmente é feita pelo processo de vitrificação, ou congelamento rápido, que parece ser a técnica que melhor preserva o fuso meiótico e diminui a formação de cristais internos devido ao congelamento rápido com alta concentração de crioprotetores usados (36) permitindo melhor recuperação de óocitos de boa qualidade. Os óocitos são obtidos após estimulação ovariana e punção folicular. Quando da preservação de tecido ovariano, diminutos e delgados fragmentos

de tecido ovariano podem ser retirados por biópsia laparoscópica ou laparotômica.

Os resultados obtidos com a criopreservação em estudos recentes são animadores quando comparados a gestações resultantes de óocitos frescos de mulheres mais velhas.

Essas técnicas podem ser alternativas atuais para pacientes que desejam engravidar no período do climatério, mesmo que a menopausa já tenha ocorrido.

Referências Bibliográficas

- 1 - Baker TG. A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1963;158:417-33.
- 2 - Battaglia DE; Goodwin P; Klein NA; Soules MR. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. *Hum Reprod* 1996; 11:2217-22. Datasus - <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/db2005/a05.htm> - acessado em 20/09/2006.
- 3 - Block E. Quantitative morphological investigations of the follicular system in women; variations at different ages. *Acta. Anat (Basel)* 1952; 14:108-23.
- 4 - Brook JD; Gosden RG; Chandley AC. Maternal aging and aneuploid embryos—evidence from the mouse that biological and not chronological age is the important influence. *Hum Genet* 1984; 66:41–5.
- 5 - Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology, RESOLVE. 1999 Assisted reproductive technology success rates. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, 2001.
- 6 - Cleary-Goldman J. Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obstet Gynecol.* 2005 May; 105:983-90.
- 7 - De Vos A; Van Steirteghem A. Zona hardening, zona drilling and assisted hatching: new achievements in assisted reproduction. *Cells Tissues Organs* 2000;166:220.
- 8 - ESHRE Capri Workshop Group. Social determinants of human reproduction. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2001 Jul; 16(7):1518-26.
- 9 - Faddy MJ; Gosden RG; Gougeon A; Richardson SJ; Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life, implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992; 7:1342-6.
- 10 - Farr SL; Schieve LA; Jamieson DJ. Pregnancy loss among pregnancies conceived through assisted reproductive technology, United States, 1999-2002. *Am J Epidemiol* 2007; 165:1380-8.
- 11 - Fundação Carlos Chagas – www.fcc.org.br/mulher/series_historicas/mbet.html, acesso em 04/06/2009.
- 12 - Hassold T; Chiu D. Maternal age-specific rates of chromosomal abnormalities with special reference to trisomy. *Hum Genet* 1985;70:11–7.
- 13 - Hook EB. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol* 1981; 58:282–5.
- 14 - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) - http://ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/perfil_maes/defaulttab.shtm. Acesso em 04/06/2009.
- 15 - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) - http://ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/perfil_maes/Maes_jovens_e_maduras.pdf. Acesso em 14/03/2010.
- 16 - Kushnir VA; Frattarelli JL. Aneuploidy in abortuses following IVF and ICSI. *J Assist Reprod Genet.* 2009 Mar; 26(2-3):93-7. Epub 2009 Feb 18.

- 17 - Levi Setti PE; Albani E; Novara PV; Cesana A; Morreale G. Cryopreservation of supernumerary oocytes in IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod*. Vol.21, No. 2 pp. 370–375, 2006.
- 18 - Maconochie N; Doyle P; Prior S; Simmons R. The National Women's Health Study: assembly and description of a population-based reproductive cohort. *BMC Public Health* 2004, 4:35.
- 19 - Mathews TJ; Hamilton BE. Mean age of mother, 1970-2000. *Natl Vital Stat Rep* 2002; 51:1-13.
- 20 - Menken J; Trussell J; Larsen U. Age and infertility. *Science* 1986; 233:1389–94.
- 21 - National Center for Health Statistics. Births: final data for 2002. *Natl Vital Stat* 2003;52(10).
- 22 - Newcomb WW; Rodriguez M; Johnson JW. Reproduction in the older gravid. A literature review. *J Reprod Med* 1991; 36:839-45.
- 23 - Pal L; Santoro N. Age-related decline in fertility. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003 Sep;32(3):669-88
- 24 - Pellestor F; Andreo B; Arnal F; Humeau C; Demaille J. Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes. *Hum Genet* 2003; 112:195-203.
- 25 - Piette C; Mouzon J; Blachelot A; Spira A. In-vitro fertilization: influence of women's age on pregnancy rates. *FIVNAT*. *Hum Reprod* 1990; 5:56–9.
- 26 - Sauer MV; Paulson RJ; Macaso TM; Francis MM; Lobo RA. Oocyte and pre-embryo donation to women with ovarian failure: an extended clinical trial. *Fertil Steril* 1991; 55:39–43.
- 27 - Schwartz D; Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *Federation CECOS*. *N Engl J Med* 1982; 306:404–6.
- 28 - Sills ES; Alper MM; Walsh AP. Ovarian reserve screening in infertility: Practical applications and theoretical directions for research. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009 May 30. [Epub ahead of print].
- 29 - Society for Assisted Reproductive Technology. Clinic summary report: all SART member clinics. Birmingham, AL: SART. Available at: https://www.sartcorsonline.com/rptCSR_PublicMultYear.aspx?ClinicPKID.
- 30 - Spandorfer SD; Chung PH; Kligman I; Liu HC; Davis OK; Rosenwaks Z. An analysis of the effect of age on implantation rates. *J Assist Reprod Genet*. 2000 Jul;17(6):303-6.
- 31 - Stephen EH and Chandra A. *Fertility and Sterility*, September 2006; Vol. 86, No. 3.
- 32 - Tatone C. et al.; Cellular and molecular aspects of ovarian follicle ageing. *Human Reproduction Update*, 2008, Vol.14, No.2 pp. 131–142.
- 33 - Tietze C. Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite women. *Fertil Steril* 1957; 8:89–97.
- 34 - Trussell; James and Chris Wilson. Sterility in a population with natural fertility. *Population Studies*. July 1985, 39(2):269-286.
- 35 - Wright VC; Chang J; Jeng G; Macaluso M. Assisted reproductive technology surveillance—United States, 2003. *MMWR Surveill Summ*. 2006; 55: 1–22.

NUTRIÇÃO, EXERCÍCIOS FÍSICOS E ESTILO DE VIDA

Introdução

Mulheres no climatério experimentam muitos sintomas e mudanças corporais, alguns relacionados às alterações hormonais próprias da menopausa, outros resultam de fatores relacionados ao estilo de vida ou são devidos ainda ao processo natural de envelhecimento. É difícil identificar isoladamente um fator causal.

Exercícios e nutrição têm importante papel na prevenção e tratamento de vários problemas associados à menopausa e envelhecimento, tais como doenças cardiovasculares, câncer, obesidade, fraqueza muscular, osteoporose e depressão.

É responsabilidade do ginecologista, como clínico da mulher, ressaltar a importância e orientar atividade física e nutrição adequadas, além de estimular hábitos de vida saudáveis.

O consenso atual é que a qualidade de vida norteie qualquer intervenção no climatério.

O papel do exercício físico e da dieta

O exercício físico ou atividade física é o estado de estar ativo, em ação ou em movimento. O exercício físico é fundamental para melhorar a qualidade de vida e colaborar na aceleração da atividade metabólica do organismo das mulheres na pré e pós-menopausa. A associação de uma dieta balanceada é benéfica, devendo ser sempre recomendada.

A taxa metabólica basal está relacionada às funções do corpo, tais como respiração, digestão, frequência cardíaca e função cerebral, e sofre influência direta da idade, do sexo, do peso e do tipo de exercício físico. Essa taxa aumenta com a quantidade de tecido muscular e diminui com a idade.

O envelhecimento leva ao ganho ponderal, em virtude da redução do metabolismo, causando um aumento de cerca de 250g/ano na massa corpórea. No climatério, o ganho

ponderal chega a 0,8 kg/ano; entretanto, após a menopausa, pode haver um aumento de 20% na gordura corporal.

A atividade física aumenta a taxa metabólica basal, favorecendo a queima de calorias. Esta pode permanecer alta de seis a vinte e quatro horas após trinta minutos de atividade física de intensidade moderada. Observa-se que, cerca de três meses após a prática de atividade física regular, inicia-se a redução de peso.

Doença cardiovascular

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem a mais importante causa de morte em ambos os sexos, no mundo ocidental. Nesse sentido, o climatério é uma etapa no ciclo de vida das mulheres no qual o risco cardiovascular está muito aumentado, favorecendo um incremento da morbimortalidade observada nessa população. Todavia, muitos estudos têm postulado que o treinamento físico pode ser uma importante abordagem não farmacológica na redução e/ou atenuação de fatores de risco cardiovascular em mulheres após a menopausa.

A menopausa é considerada fator independente de risco coronariano, além de outros já conhecidos como as dislipidemias, a hipertensão arterial, o fumo, o diabetes, a obesidade, o sedentarismo, a síndrome metabólica e o fator genético.

A síndrome metabólica (SM) tem importância no contexto da saúde da mulher, nas diversas fases da vida, em especial no climatério.

No estudo Prevalence of Metabolic Syndrome in Postmenopausal Latin American Women, a prevalência de SM foi de 35,1%. Os melhores preditores da SM foram a medida da circunferência abdominal e a avaliação da pressão arterial (valor preditivo de 80,3%, sensibilidade de 66,7% e especificidade de 91,1%).

Uma vez diagnosticada a síndrome, mesmo que de maneira profilática, ficou evidente a importância da atuação do ginecologista no que se refere ao estímulo a mudanças no estilo de vida e à orientação terapêutica individualizada, quando indicada.

A obesidade é fator determinante no mecanismo fisiopatogênico das doenças cardiovasculares (DCV) e do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2).

A prevalência da obesidade vem aumentando em todo o mundo, não só em indivíduos adultos, mas também em crianças e adolescentes. O tipo central é o achado mais

frequente na SM.

É fundamental a avaliação do risco cardiometabólico, definido como a associação de marcadores e fatores de risco modificáveis que identificam o risco individual aumentado para DCV e DM2. Estes incluem hipertensão arterial, adiposidade abdominal, lipoproteína de alta densidade (HDL-C) baixa, triglicérides aumentados, lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) elevada, resistência à insulina, marcadores inflamatórios alterados e tabagismo.

O sedentarismo é um importante fator de risco no climatério, favorecendo a perda da massa muscular, a redução da taxa metabólica de repouso e da capacidade aeróbica, bem como maior resistência insulínica e acúmulo de adiposidade.

A resistência insulínica caracteriza-se pela diminuição da sensibilidade dos tecidos à ação da insulina, gerando importantes implicações metabólicas.

A prática regular de exercícios físicos tem tido pouca adesão da população e o sedentarismo vem despontando como um dos fatores contribuintes para o aumento na ocorrência de doenças cardíacas em todo o mundo.

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que o sedentarismo é um fator de risco para o desenvolvimento da hipertensão e do diabetes, além de ser um fator etiológico importante para a síndrome metabólica.

Estudos observacionais prospectivos têm apontado para a existência de uma relação inversa entre a prática regular de atividades físicas e o aparecimento de doenças cardiovasculares, bem como para a prevalência de fatores de risco como o diabetes mellitus 2 e a obesidade. A chance de desenvolvimento de hipertensão em indivíduos sedentários foi estimada em 60%-70% maior do que aquela em indivíduos fisicamente ativos.

A inatividade física, que também é mais prevalente entre mulheres após a menopausa, duplica o risco de doença coronariana, efeito esse similar, em magnitude, ao do tabagismo, ao da hipertensão ou ao das dislipidemias.

Existe uma grande associação entre a incidência de fatores de risco para a doença arterial coronariana em mulheres sedentárias e/ou que apresentam sobrepeso ou obesidade. Entretanto, somente a capacidade física reduzida mostra uma relação consistente em mulheres que já apresentam a doença. Individualmente, o sedentarismo constitui um

importante fator para o desenvolvimento de doenças coronarianas.

No que diz respeito à efetividade do treinamento físico como um agente cardioprotetor, observou-se que mulheres menopáusicas fisicamente ativas, quando comparadas a mulheres menopáusicas menos ativas, têm maior sensibilidade dos pressorreceptores arteriais e variabilidade da frequência cardíaca. Trata-se de parâmetros que são considerados importantes preditores de mortalidade cardiovascular.

É necessário ressaltar que a melhora da sensibilidade dos pressorreceptores com o exercício físico normalmente vem acompanhada de uma importante resposta fisiológica de diminuição da pressão arterial em repouso, sugerindo que o balanço autonômico está sendo restabelecido.

Considera-se a elevação das concentrações de LDL-C uma das principais causas de doenças coronarianas; no entanto, a dieta pode, de maneira independente, reduzir o risco cardiovascular.

Os principais aspectos nutricionais relacionados ao controle das dislipidemias referem-se ao consumo excessivo de colesterol e ao tipo de gordura. As gorduras saturadas elevam as concentrações de LDL-C, por reduzirem o número de receptores dessa lipoproteína. O colesterol alimentar exerce menor efeito sobre a colesterolemia quando comparado às gorduras saturadas. Os ácidos graxos trans são responsáveis por elevar as concentrações de colesterol e reduzir as de HDL-C. As gorduras insaturadas exercem papel diferente no organismo em relação às saturadas. As poli-insaturadas (ácidos graxos ômega 6) são responsáveis por reduzir as concentrações de LDL-C e de HDL-C, e os ácidos graxos poli-insaturados ômega 3, por reduzir as concentrações de triglicérides, estando associados à menor agregação plaquetária e redução da pressão arterial. As gorduras monoinsaturadas têm sido relacionadas por alguns autores à melhora no padrão lipídico, por meio de possível aumento no HDL-C. Portanto, para a melhora do controle do perfil lipídico, é necessária a implementação de medidas não farmacológicas, entre as quais a dieta adequada ocupa papel fundamental.

Reduções de cerca de 5% a 10% do peso corporal já estão associadas à redução de risco cardiovascular.

A adoção de um estilo de vida ativo parece ser parte integrante de um conjunto de medidas a serem adotadas por mulheres pré e pós-menopáusicas que buscam a redução de riscos cardiovasculares, bem como melhor capacidade funcional que aumente a expectativa e a qualidade de vida.

Benefícios do treinamento físico associado à dieta

Sintomas Climatéricos

Estudos demonstraram que mulheres climatéricas com atividade física regular tendem a manifestar menos sintomas somáticos e uma melhora do humor, bem como um alívio nas ondas de calor.

O exercício físico atuaria estimulando a secreção de endorfinas hipotalâmicas, substâncias que promovem a sensação de bem-estar e contribuem para a estabilização da termorregulação hipotalâmica. Ademais, o exercício físico melhora a imagem corporal da mulher, aumentando sua autoestima e a disponibilidade para o exercício afetivo-sexual.

Prevenção Cardiovascular

Os benefícios cardiovasculares, metabólicos e autonômicos após o exercício físico agudo e crônico têm levado muitos investigadores a sugerir o treinamento físico como uma conduta não farmacológica importante no tratamento de diferentes patologias como o diabetes *mellitus*, a hipertensão arterial e a insuficiência cardíaca.

O exercício aeróbio de intensidade moderada, com duração mínima de 30 minutos, pelo menos cinco vezes por semana, é ideal para induzir modificações lipoproteicas basais, em diferentes faixas etárias, seja normolipidêmico ou não. O bom perfil lipoproteico só é atingido com associação de dieta e perda de peso corporal.

A ação da atividade física como efeito cardioprotetor pode ser observada também no processo de inflamação e homeostase. O exercício físico reduz os níveis de proteína C reativa. A atividade moderada está relacionada à redução do fibrinogênio plasmático, da agregação plaquetária e da atividade do plasminogênio tissular no homem, relação ainda não devidamente estudada nas mulheres.

Estudos em mulheres no climatério vêm demonstrando que o treinamento físico também induz melhora no perfil lipídico, sobretudo na presença de sobrepeso ou dislipidemia, reduzindo, portanto, fatores de risco para disfunção vascular e para eventos cardiovasculares.

Além das alterações benéficas citadas anteriormente, a função endotelial, outro

mecanismo que apresenta relevante importância na fisiopatologia das doenças cardiovasculares, também parece responder de forma benéfica diante dos estímulos do exercício físico. De fato, verificou-se melhora da complacência arterial em mulheres pós-menopáusicas em função da melhora da atividade endotelial, em resposta a um treinamento de baixa a moderada intensidade.

A atividade física regular deve ser valorizada como estratégia para adequação do peso corporal, condicionamento cardiovascular, controle da SM e DM2, redução do estresse, interferindo de maneira direta na qualidade do envelhecimento. As mulheres devem ser encorajadas a aumentar suas atividades físicas diárias, como, por exemplo, substituindo o elevador pela escada, a caminhada pelo carro.

Os exercícios físicos devem ser aumentados gradualmente, até que se atinja um condicionamento adequado para a atividade escolhida, preferencialmente com a orientação de um profissional da área.

São considerados exemplos de atividade aeróbia: caminhar, correr, dançar, escalar, nadar, pedalar, remar, esqui e pular corda. Uma mulher saudável deve exercitar-se entre 60% e 70% de sua frequência cardíaca máxima (FCmax.).

Para calcular a frequência cardíaca máxima, utiliza-se a seguinte fórmula: $208 - (0,7 \times \text{idade})$. Exceder essa média não traz benefícios e ainda sobrecarrega o coração.

Para uma mulher de 50 anos atingir 60% de sua frequência cardíaca máxima, poderá ser utilizado o seguinte cálculo, de maneira simplificada: $220 - 50 = 170$ (FCmax), em seguida $170 \times 60\% = 102$, que é a frequência cardíaca-alvo, não importando o tipo de exercício que está sendo praticado .

Para a prática de atividade física é importante fazer exame médico prévio acompanhado de teste ergométrico; respeitar os limites de tolerância ao esforço; hidratar-se antes e durante o exercício; não fazer atividade em jejum nem após refeição completa e não interromper atividade subitamente, esperando a redução da frequência cardíaca.

Se a atividade for interrompida, dentro de três a oito meses os benefícios obtidos são perdidos.

A adoção de uma dieta saudável é fator fundamental na manutenção do peso ideal. As mulheres devem ser encorajadas a seguir uma alimentação balanceada e variada, rica em frutas e em vegetais, bem como restritiva em gorduras saturadas. Os pães e cereais

devem ser preferencialmente integrais. As carnes magras e os peixes, especialmente os ricos em ômega 3, devem ser priorizados. Evitar alimentos previamente salgados e reduzir a adição de sal no preparo diário das refeições.

Destaca-se também a importância das orientações quanto aos riscos do tabagismo e sobre estratégias disponíveis na atualidade que possibilitam o abandono do hábito.

O tabagismo tem-se mostrado extremamente nocivo à mulher climatérica, contribuindo para uma maior deterioração de sua qualidade de vida. Seus malefícios incluem a doença broncopulmonar obstrutiva crônica, o câncer de pulmão e o maior risco cardiovascular.

A nicotina estimula ainda a secreção de serotonina e de dopamina, causando ansiedade e até euforia, além de interferir na globulina carreadora de esteróides sexuais, agravando os sintomas climatéricos e o risco de osteoporose.

Recentemente, o *American Heart Association* publicou um consenso que recomenda a prática da atividade física regular como forma de prevenção e controle dos efeitos adversos de doenças para mulheres saudáveis ou que já apresentem disfunções ou fatores de risco. Apesar da importância desse consenso, os benefícios dessa abordagem na presença de diferentes fatores de risco cardiovascular ainda não foram comprovados. Além disso, os mecanismos fisiológicos envolvidos nesses benefícios foram muito pouco estudados no sexo feminino e pouco se sabe sobre o tipo e a intensidade ideal de exercícios para maior obtenção de benefícios e para redução de riscos nessa população.

Nesse aspecto, assinala-se que grandes instituições e associações mundiais e brasileiras de profissionais da área da saúde têm lançado campanhas de conscientização e auxílios especiais para pesquisas que busquem o entendimento dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento da doença cardiovascular, especificamente na mulher. Como exemplos dessas instituições, podem ser citados o American Heart Association (AHA, EUA), o American College of Cardiology (ACC, EUA), o European Society of Cardiology (ESC, Europa) e o Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq, Brasil).

Osteoporose

Das comorbidades associadas ao hipoestrogenismo no climatério, merece destaque a osteoporose. Após a menopausa, a velocidade de perda óssea pode chegar a 2% ao ano.

Nos Estados Unidos, a osteoporose é responsável anualmente por 1,2 milhão de fraturas, com taxas de mortalidade entre 12% e 20%. As mulheres sobreviventes desenvolvem sequelas muitas vezes permanentes e que requerem medidas de reabilitação extremamente dispendiosas.

Assim como os músculos, os ossos sofrem influência direta da prática de exercícios regulares. A manutenção da massa óssea e também o ganho estão relacionados ao estresse mecânico bem como à ação da gravidade e da contração muscular a que o osso é submetido.

Exercícios de sobrecarga em locais específicos e com impacto promovem um estímulo mais efetivo, com efeito sobre o osso em sítio específico, estimulando sua reconstrução.

A atividade física de impacto previne a perda de massa óssea, mas perde a efetividade quando cessa. Além disso, aumenta a massa muscular, a coordenação motora, a flexibilidade e o equilíbrio, reduzindo a propensão a quedas.

Como medida de base, convém destacar que o cálcio deve integrar qualquer esquema preventivo ou terapêutico contra a osteoporose. Na medida do possível, o aporte deve ser feito por meio da dieta e, quando necessário, suplementado por preparados de sais de cálcio disponíveis. Na maioria dos indivíduos e em particular nas mulheres pós-menopáusicas, a ingestão de cálcio pela dieta está aquém das quantidades diárias recomendadas (1.000-1.500mg/dia).

Depressão

Acomete cerca de uma em 25 pessoas/ano, sendo duas vezes mais frequente em mulheres, independentemente de idade, raça, condição socioeconômica.

Existe um risco aumentado do aparecimento de depressão em mulheres sem antecedentes, no período do climatério.

A perimenopausa aumenta o risco de alterações do humor OR 1.9-2.0. O histórico prévio de depressão é um forte preditor de transtorno do humor na perimenopausa.

A atividade física traz benefícios para o estado psicológico, pois leva à sensação de bem-estar, melhora a autoestima e diminui tanto a ansiedade quanto a tensão e a depressão.

Estudos futuros prospectivos devem investigar a associação entre mudanças hormonais, sintomas somáticos e episódios depressivos no climatério.

Câncer

A manutenção de um peso saudável ao longo da vida pode ser uma das formas mais importantes de se precaver contra o câncer.

Todas as formas de atividade física protegem contra alguns cânceres, como também contra o ganho de peso, sobrepeso e obesidade. Por razões pouco conhecidas, obesidade e vida sedentária aumentam a incidência de certos tipos de câncer. Combinados, os dois fatores são responsáveis por 20% dos casos de câncer de mama, 50% dos carcinomas de endométrio, 25% dos tumores malignos do cólon e 37% dos adenocarcinomas de esôfago.

Nos últimos 15 anos, foram publicados vários estudos e revisões sistemáticas demonstrando que, independentemente da massa corpórea, mulheres ativas fisicamente apresentam risco mais baixo de desenvolver alguns dos tipos mais prevalentes de câncer da espécie humana: câncer de mama e de cólon.

Em 2005, um trabalho publicado no *Journal of American Medical Association* levantou uma nova questão sobre o tema: será que a adoção da prática de exercícios físicos depois do diagnóstico de câncer aumentaria os índices de cura? Nele, foram estudadas 2.987 mulheres operadas de câncer de mama. Depois da cirurgia e dos tratamentos complementares com radioterapia e quimioterapia, aquelas que passaram a caminhar por pelo menos 30 minutos, em média cinco vezes por semana, na velocidade de cinco a seis quilômetros por hora – ou fizeram exercícios equivalentes –, apresentaram cerca de 60% de redução do risco de recidiva da doença, menor mortalidade por câncer de mama e menor probabilidade de morrer por outras causas.

No estudo WHI, mulheres que praticaram o equivalente a 1,25 a 2,5 horas por semana de atividade física de moderada intensidade (ex.: caminhada acelerada) tiveram uma redução de 18% no risco de câncer de mama [(RR) 0,82; CI 0.68-0.97], comparado com mulheres inativas. O maior benefício ocorreu nas que apresentavam IMC < 24,1 e que se exercitavam 10 ou mais horas por semana [(RR) 0,63; CI 0.43-0.93].

Não está claro por que os níveis de atividade física para proteger contra recidivas de câncer de cólon precisam ser mais altos do que os necessários para obter resultados semelhantes em câncer de mama.

Diversos mecanismos biológicos podem ser evocados para explicar o efeito protetor do exercício na evolução de tumores malignos. Os mais aceitos consideram que o trabalho muscular reduz os níveis sanguíneos de insulina e de certos fatores de crescimento liberados pelo tecido adiposo, capazes de estimular a multiplicação das células malignas. Outros mecanismos aventados incluem mudanças nos níveis hormonais e ativação do sistema imune.

Reduzir a probabilidade de morrer de câncer de mama ou de intestino pela adoção de um estilo de vida mais ativo deve ser um forte estímulo à mudança de hábito.

Do ponto de vista científico, embora a relação entre atividade física e câncer não esteja definitivamente esclarecida, os dados obtidos até aqui são tão contundentes que todas as pessoas operadas de câncer de mama e de intestino e, possivelmente, de outros tumores malignos devem investir na prática regular de exercícios a mesma energia com que enfrentam operações, radioterapia ou quimioterapia¹⁵.

Conclusões

Medidas de promoção da saúde

Quanto à atividade física, é aconselhável:

- Realizar atividade física aeróbica de moderada intensidade (ex.: caminhada acelerada) de forma regular, no mínimo três vezes por semana, por 30 minutos ou mais, na dependência do condicionamento físico individual. Resultados mais efetivos são obtidos aumentando-se a frequência para cinco vezes por semana;
- Os exercícios devem ser realizados dentro da Zona Individual de Treinamento Aeróbio e jamais ultrapassar a frequência cardíaca máxima;
- Mulheres que desejam perder peso ou manter o peso perdido devem exercitar-se por 60 a 90 minutos, com exercícios de moderada intensidade, na maioria ou preferencialmente em todos os dias da semana;
- Distribuir a atividade física na semana, em vez de praticá-la três ou quatro dias consecutivos, para diminuir o risco de lesões relacionais;
- Buscar orientação nutricional, sempre que necessário;
- Usar roupas confortáveis, de tecidos leves, e hidratar-se antes e após os exercícios;
- Mulheres saudáveis e assintomáticas não necessitam de avaliação prévia para a prática das atividades;

- Exercícios moderados (que promovem cansaço) e/ou pacientes que apresentam sintomas durante a realização do exercício necessitam de avaliação prévia e autorização médica para início e manutenção da atividade física;
- Mulheres com doenças previamente diagnosticadas devem receber orientação individualizada, prescrita por especialista;
- Exercícios físicos recomendados: exercícios aeróbicos de baixo impacto, exercícios resistidos, exercícios localizados, alongamento muscular, hidroginástica, dança, ioga, tai-chi-chuan, entre outros.

Para se obter o máximo dos efeitos benéficos que a dieta pode oferecer, aconselham-se:

- Consumir uma dieta rica em frutas variadas, ingerindo duas a quatro porções diárias;
- Preferir cereais integrais;
- Aumentar o consumo de hortaliças, ingerindo três a cinco porções diárias, de preferência cruas, e folhosos verde-escuros;
- Consumir peixe ou óleo de peixe pelo menos duas vezes por semana;
- Limitar o consumo de carne vermelha (o consumo médio não deve ultrapassar 300 g por semana) e evitar carnes processadas;
- Consumir duas a três porções de leite ou derivados desnatados;
- Limitar o consumo de alimentos ricos em gordura;
- Limitar o consumo de alimentos processados com alta densidade energética (alimentos com mais de 225 a 275 kcal por 100 g);
- Substituir as gorduras saturadas (de origem animal) por gorduras insaturadas (de origem vegetal): óleo de oliva, soja, canola, milho, girassol, entre outros;
- Ingerir com moderação nozes, castanhas e amendoim;
- Limitar alimentos processados (refinados) que contenham amido;
- Limitar o consumo de açúcar simples;
- Reduzir a ingesta diária de sal (2.3g/d);
- Seguir a recomendação diária de nutrientes:
 - Gorduras totais: 25% a 35% do total calórico;
 - Gorduras saturadas: < 7% do total calórico;
 - Gorduras poli-insaturadas: até 10% do total calórico;
 - Gorduras monoinsaturadas: até 20% do total calórico;
 - Gorduras trans: < 1% do total calórico;
 - Carboidratos: 50% a 60% do total calórico;
 - Fibras: 20 a 30g por dia;
 - Proteínas: 15% do total calórico;

- Colesterol: < 300mg por dia;
- Calorias totais: suficientes para manter o peso corporal adequado.

Promover intervenções no estilo de vida mediante as seguintes ações:

- Controle de peso: manutenção ou perda de peso (IMC entre 18,5 e 24,9Kg/m² e circunferência da cintura < 80) por meio de atividade física apropriada e dieta balanceada e individualizada;
- Controle da pressão arterial: manutenção da pressão sanguínea em nível ótimo (<120/80 mm Hg);
- Limitação do consumo de bebidas alcoólicas a um drinque por dia (aproximadamente 10 a 15 g de etanol);
- Abandono do hábito de fumar, se necessário com o auxílio de programas específicos e medicação (farmacoterapia);
- Combate ao sedentarismo, mantendo um estilo de vida ativo e saudável.

Nesse contexto, as abordagens de caráter multidisciplinar e interdisciplinar ganham particular destaque nessa fase, por permitirem acolher um maior número de mulheres, acrescentando-se o fato de que favorecem o intercâmbio de saberes e habilidades. Por tudo isso, tais abordagens promovem mais saúde e qualidade de vida a essa parcela crescente da população, mediante um cuidado integral e individualizado, considerando-se a multiplicidade de fatores envolvidos no climatério.

Referências Bibliográficas

- 1 - Asikainen TM; Kukkonen-Harjula K; Miilunpalo S. Exercise for health for early postmenopausal women: a systematic review of randomized controlled trials. *Sports Medicine* 2004;34(11):753-78.
- 2 - *Cardiology* 2007;49(11):1230-50.
- 3 - Conroy MB; Cook NR; Manson JE; Buring JE; Lee IM. Past physical activity, current physical activity, and risk of coronary heart disease. *Med Sci Sports Exerc.* 2005; 37:1251-6.
- 4 - Doyle C ; Kushi LH ; Byers T. et al. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. *CA Cancer J Clin.* 2006; 56:323-53.
- 5 - Dubnov G; Berry E. et al. Managing Obesity after Menopause: The Role of Physical Activity. *Wold Rev Nut Diet* 2005; 95:29-34.
- 6 - Holmes MD; Chen WY; Feskanich D. et al. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005; 293:2479-86.
- 7 - Liao KL; Hunter MS. Preparation for menopause: prospective evaluation of a health education intervention for mid-aged women. *Maturitas* 1998; 29(3): 215-24.
- 8 - Lindsay R. What have we learned from clinical studies? Fractures and the interactions of bone mass and remodeling. *Osteoporos Int* 2003; 14 (Suppl 5): S8-11.

- 9 - Meyerhardt JA; Heseltine D; Niedzwiecki D. et al. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Clin Oncol.* 2006;24:3535-41.
- 10 - Mosca L. et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Journal of the American College of Noda H; Iso H; Toyoshima H; Date C; Yamamoto A; Kikuchi S; Koizumi A; Kondo T; Watanabe Y; Wada Y; Inaba Y; Tamakoshi A; JACC. Study Group.* Walking and sports participation and mortality from coronary heart disease and stroke. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46:1761-7.
- 11 - Royer M; Castelo-Branco C; Blumel JE; Chdraui PA; Danckers L; Bencosme A. et al. The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCET ATP III): prevalence of the metabolic syndrome in postmenopausal Latin American women. *Climacteric* 2007; 10(2):164-70.
- 12 - Simkin-Silverman LR; Conroy MB; King WC. Treatment of overweight and obesity in primary care practice: Current evidence and future directions. *Am J Lifestyle Med.* 2008; 2:296-304.
- 13 - Teoman N. et al. The effect of exercise on physical fitness and quality of life in postmenopausal woman. *Maturitas* 2004; 47(1):71-77.
- 14 - Ueda M; Tokunaga M. Effects of exercise experienced in the life stages on climacteric symptoms for females. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2000; 19(4): 181-9.
- 15 - Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3): 321-33.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bagnoli VR; Fonseca AM; Arie PY; Padua MAF & Paixão JS. Climatério. RBM – Rev Bras Med 2007; 64(3): 69-74.
- Bagnoli VR & Fonseca AM. Etiopatogenia no climatério. In: Sampaio NAP. Fonseca AM, Bagnoli VR, Halbe HW & Pinotti JA. Síndrome climatérica. Série pós-graduação em ginecologia 2. São Paulo: Atheneu: 1999.p.9-14.
- Fonseca AM & Ribeiro RM. Diferenciação sexual. In: Bagnoli VR, Fonseca AM, Halbe, HW & Pinotti JA (eds.). Malformações Genitais Congênitas. São Paulo: Roca.: 1993. p.1-19.
- Halbe HW & Fonseca AM. Síndrome do climatério. In: Halbe HW (ed.). Tratado de Ginecologia. São Paulo: Roca. 1993.p.1243-1259.
- Hess R; Conroy MB; Ness R; Bryce CL; Dillon S; Chang CC; Matthews KA. Association of lifestyle and relationship: factors with sexual functioning of women during midlife. J Sex Med 2009; 6(5): 1358-68.
- Household survey. Clinics (São Paulo). , v.63, p.775 - 782, 2008.
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – Evolução da Mortalidade, Brasil, 2001. Acesso em 15.06.2008 - www.ibge.gov.br.
- Jamim C; Sera B & Colau JC. Grossesse après diagnostic de menopause. Contracept Fert Sex 1995; 23(11): 677-681.
- Lobo RA - Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. Maturitas 2008; 60(1):10-8.
- Lisabeth LD; Beiser AS; Brown DL; Murabito JM; Kelly-Hayes M; Wolf PA. Age at natural menopause and risk of ischemic stroke – The Framingham heart study, Stroke 2009, 40(4): 1044-9.
- Metcalf MG; Livesay JH. Gonadotropin excretion in fertile women: effects of age and the onset of the menopausal transition. J Endocrinol 1985; 105: 357.
- Minarik PA. Sleep disturbance in midlife women. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2009; 38(3): 333-43.
- Organização Mundial de Saúde – Sistema de informação e estatística. <http://www.who.int/en>. Acessado em 12.11.2008.
- Pedro AO; Pinto Neto AM; Paiva LHSC; Osis MJ & Hardy E. Idade de ocorrência da menopausa natural em mulheres brasileiras: resultado de um inquérito populacional domiciliar. Cad. Saúde Pública 2003, 19(1): 17-25.
- Pereira Fº AS; Soares A; Petel LA & Resende EG. A perimenopausa – conceito, diagnóstico e tratamento. In: Fernandes CE (Ed.). Menopausa: Diagnóstico e Tratamento. São Paulo: Segmento: 2003. p.37-40.
- Pinto-Neto AM; Paiva LHSC & Carvasan GAP. Climatério: epidemiologia. In: Fernandes CE (Ed.). Menopausa: Diagnóstico e Tratamento. São Paulo: Segmento: 2003. p.21-30.
- Sauerbronn AVD; Fonseca AM; Bagnoli VR; Assis JS & Pinotti JA. Efeitos do hipostrogenismo e do envelhecimento sobre a pele. Rev Ginecol Obstet 1998; 9(4):246-251.
- Speroff L & Fritz MA. Menopause and the perimenopausal transition. In Speroff L & Fritz MA (Eds). Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 2005. p 621-688.
- Valadares AL; Pinto Neto AM; Osis ;MJ; Conde DM; Sousa MH; Costa-Paiva L. Prevalence of sexual dysfunction and its associated factors in women aged 40-65 years with eleven years or more of formal education: a population-based
- Zender R & Olshansky E. Women’s mental health: depression and anxiety. Nurs Clin Noth Am 2009; 44(3): 355-64.
- Valadares AL; Pinto Neto; AM; Osis MJ; Conde DM; Sousa MH; Costa-Paiva L. Depoimentos de mulheres sobre a menopausa e o tratamento de seus sintomas. Revista da Associação Médica Brasileira. , v.54, p.299 - 304, 2008.

- Austgen L; Bowen RA; Rouge M. Pathophysiology of the Endocrine System. Colorado State University, Fort Collins CO, USA. 2003.
- Avis NE; McKinlay SM. The Massachusetts Women's Health Study: an epidemiologic investigation of the menopause. *J. Am. Med. Womens. Assoc.* 1995; 50(2): 45-49.
- Brandão CM; Camargos BM; Zerbini CA; Plapler PG; Mendonça LC; Albergaria B; et al. Posições oficiais 2008 da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens). *Arq bras endocrinol metab* 2009;53(1):107-112.
- Burger HG; Dudley EC; Hopper JL et al. Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84(11): 4025-4030.
- Burger HG; Robertson DM; Baksheev L et al. The relationship between the endocrine characteristics and the regularity of menstrual cycles in the approach to menopause. *Menopause.* 2005; 12(3): 267-274.
- Clinical challenges of perimenopause. Consensus opinion of The North American Menopause Society. *Menopause* 2000; 7:5-13.
- Conway G. Premature ovarian failure. *Br. Med. Bull.* 2000; 56(3): 643-649.
- Dennerstein L; Dudley EC; Hopper JL; Guthrie JR; Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet. Gynecol.* 2000; 96(3): 351-358
- Freeman E; Sammel M; Lin H; Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2006; 63(4): 375-382.
- Hays J; Ockene JK; Brunner RL; et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003; 348:1839-54.
- Joffe H; Soares CN et al. Assessment and treatment of hot flushes and menopausal mood disturbance. *Psychiat Clin North Am.* 2003; 26(3): 563-80.
- Krystal AD; Edinger J et al. Sleep in peri-menopausal and post-menopausal women. *Sleep Med Ver.* 1998; 2(4): 243-53.
- MacMahon B; Worcester J. Age at menopause. USA – 1960-1962. *Vital Health Stat.* 1966; 11(19): 1-20.
- McKinlay SM; Brambilla DJ; Posner JG. The normal menopause transition. *Maturitas.* 1992; 14(2): 103-115.
- Randolph JF Jr; Crawford S; Dennerstein L et al. The value of follicle-stimulating hormone concentration and clinical findings as markers of the late menopausal transition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91(8): 3034-3040.
- Soules MR; Sherman S; Parrott E et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil. Steril.* 2001; 76(5): 874-878.
- Speroff L; Glass RH; Gase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* Lippincott Williams & Wilkins, PA, USA. 1999.
- Taffe JR; Dennerstein L. Menstrual patterns leading to the final menstrual period. *Menopause.* 2002; 9(1): 32-40.
- Treolar AE. Menstrual cyclicity and the pre-menopause. *Maturitas.* 1981; 3(3-4): 249-264.
- Weiss G; Skurnick JH; Goldsmith LT; Santoro NF; Park SJ. Menopause and hypothalamic-pituitary sensitivity to estrogen. *JAMA.* 2004; 292(24): 2991-2996.
- Allingham-Hawkins DJ; Babul-Hirji R; Chitayat D et al. Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: the International Collaborative POF in Fragile X study--preliminary data. *Am J Med Genet* 1999; 83(4): 322-5.
- Alzubaidi NH; Chaplin HL; Vanderhoof VH; Calis KA; Nelson LM. Meeting the needs of young women with secondary amenorrhea and spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 2002; 99:720-5.
- Bakalov VK; Vanderhoof VH; Bondy CA; Nelson LM. Adrenal antibodies detect asymptomatic auto-immune adrenal insufficiency in young women with spontaneous premature ovarian failure. *Hum Reprod.* 2002; 17:2096-2100.
- Boyers SP; Luborsky JI; DeCherney AH. Usefulness of serial measurements of serum follicle stimulating

- hormone, luteinizing hormone and estradiol in patients of premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1988; 50:408-12. Bussani C, Papi L, Sestine R. Premature ovarian failure and fragile X permutation: a study on 55 women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 112:189-191.
- Bussani C; Papi L; Sestini R; Baldinotti F; Bucciantini S; Bruni V; Scarselli G. Primary ovarian insufficiency: X chromosome defects and autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*. 2009; 33(1): 35-41.
 - Coulam CB; Adamson SC; Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet. Gynecol.* 1986; 67: 604-6.
 - Falorni A; Laurenti S; Candeloro P; Perrino S; Coronella C; Bizzarro A. Steroid-cell autoantibodies are preferentially expressed in women with premature ovarian failure who have adrenal autoimmunity. *Fertil Steril*. 2002; 78: 270-9.
 - Graziottin A; Basson R. Sexual dysfunction in women with premature menopause. *Menopause*. 2004; 11(6):766-77.
 - Groff AA; Convington SN; Halverson LR; Fitzgerald OR; Vanderhoof V; Calis K et al. Assessing the emotional needs of women with spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 2005; 83(6):1734-40.
 - Horner E. Kay A & Panay N. Managing women with premature ovarian failure at a main teaching hospital. *Maturitas*. 2006; 54:S50.
 - Lawrence M. N; Sharon N C; Robert W R . An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. *Fertil Steril*. 2005; 83(5): 1327-32. Panay N, Kalu E. Management of premature ovarian failure *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2009; 23(1):129-40.
 - Nelson LM; Bakalov VK. Mechanisms of follicular dysfunction in 46,XX spontaneous premature ovarian failure. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2003; 32:613-37.
 - Nelson LM. Primary ovarian insufficiency. *NEJM*. 2009; 360(6):606-14.
 - Pardini DP; Silva RC; Clapauch R. Falência Ovariana Precoce. http://www.projetodiretrizes.org.br/6_volume/22-Falenciaovar.pdf acessado em 10/10/2009.
 - Rees M & Purdie D. Premature menopause. In: *Management of the menopause: the handbook*. 4ª ed. London: Royal Society of Medicine Press; 2006. p. 142-49.
 - Shuster LT; Rhodes DJ; Gostout BS; Grossardt BR; Rocca WA. Premature menopause or early menopause: Long- term health consequences. *Maturitas*. 2009; doi: 10.1016
 - Scheffer J B; Lozano D M; Frydman; R; Fanchin; R. Relação entre os níveis séricos do hormônio anti-Mulleriano, inibina B, estradiol e hormônio foliculo estimulante no terceiro dia e o status folicular ovariano. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2007; 29(4):86-191.
 - Vilodre LC; Moretto M; Kohek MBF; Spritzer PM. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51(6): 920-929.
 - Al-Baghdadi O; Ewies AA. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric*. 2009 12(2):91-105.
 - BERG G. et al - Climacteric symptoms among women aged 60-62 in Linköping, Sweden, in 1986. *Maturitas* 10:193,1988.
 - Blatt MH; Wiesbader H; Kupperman HS. Vitamin E and climacteric syndrome; failure of effective control as measured by menopausal index. *AMA Arch Intern Med* 1953; 91:792-9.
 - Creasman WT. Endometrial cancer: incidence, prognostic factors, diagnosis, and treatment. *Semin Oncol*. 1997; 24(1 Suppl 1):S1-140-S1-50.
 - IOSIF C; BEKASSY Z. Prevalence of genito-urinary symptoms in the late menopause. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 63:257, 1984.
 - Lindskog M; Sjögren C; Andersson KE; Ulmsten U. Oestrogen binding sites in nuclear fractions from the rat uterogenic tract. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1982; 50(3):238-40.
 - Seidman H; Mkushinski MH; Gelb SK; Silverberg E. Probabilities of eventually developing or dying of cancer. *CA Cancer J Clin* 1985; 35:36-56.
 - Al- Baghdadi, Ewies AAA. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric*, 2009. 12:91-105.
 - Bateson DJ; Weiseberg E. An open-label randomized trial to determine the most effective regimen of

- vaginal estrogen to reduce the prevalence of atrophic changes reported in postmenopausal cervical smears. *Menopause*, 2009.
- Calleja-Agius J; Brincat MP. Urogenital Atrophy. *Climateric* 2009; 1-7 (first article).
 - Ismail SIMF; Bain C; Glazener CMA; Hagen S. Oestrogens for treatment or prevention of pelvic organ prolapsed in women. *Cochrane*, 2008 (4).
 - Girão MJB; Sartori MGF; Baracat EC; Lima GR. Alterações do trato urinário na mulher no climatério. In: Fernandes C. *Menopausa Diagnóstico e Tratamento*. São Paulo: Segmento, 2003. p. 41-44.
 - Gopal M; Dammal M; Arya L; Freeman HL; Gracia C. Association of Change in Estradiol to Lower Urinary Tract Symptoms During the Menopausal Transition. *Obst Gynecol*. 2008; 112(5): 1045-52.
 - Jonhston SL; Farrell SA; Bouchard C; Farrell SA; Beckerson LA; Cmeau M et al. The detection and management of vaginal atrophy. *J Obstet Gynecol Can*, 2004, 26(5): 503-15.
 - Moehrer B; Hextall A; Jackson S. Oestrogens for urinary incontinence in women. *Cochrane*, 2008 (4).
 - Perrotta C; Mireva A; Raul M; Xavier A; Werner C. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane*, 2008
 - Robinson D; Cardoso L. Urogenital effects of hormone therapy. *Best Prat Reser*, 2003; 17(1): 91-104.
 - Rozenberg S; Pastijn A; Gevers R; Murillo D. Estrogen therapy in older patients with recurrent urinary tract infections: a review. *Int J Fertil Womens Med*, 2004; 49(2): 71-4.
 - Suckling J; Lethaby A; Kennedy R; Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database*, 2003, (4).
 - The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 2007; 14(3):357-369.
 - Baldereschi M; Di Carlo A; Lepore V; Bracco L, Maggi S; Grigoletto F; Scarlato G; Amaducci L. – For the ILSA Working Group, Estrogen-replacement therapy and Alzheimer’s disease in the Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurol.*, 50:996, 1998.
 - Blanchet PJ; Fang J; Hyland K; Arnold LA; Mouradian MM; Chase TN. – Transdermal 17 β -estradiol in post-menopausal Parkinsonian patients. *Mov. Disord*, 13(suppl 2):257. Abstract, 1998.
 - Evans DA; Scherr PA; Cook NR. – Estimated prevalence of Alzheimer’s disease in the United States. *Milbank Mem. Fund. Q.*, 68:267-289, 1990.
 - Evans DA; Scherr PA; Cook NR. – Estimated prevalence of Alzheimer’s disease in the United States. *Milbank Mem. Fund. Q.*, 68:267-289, 1990.
 - Facchinetti F; Napp RE; Tirelli A; Polatti F; Nappi G. - Hormone supplementation differently affects migraine in postmenopausal women. *Headache*, Oct; 42(9):924-9, 2002.
 - Henderson V; Paganini-Hill A; Emanuel CK; Dunn ME; Buckwalter G. – Estrogen replacement therapy in older women: comparisons between Alzheimer’s disease cases and no demented control subjects. *Arch. Neurol.*, 51:896, 1994.
 - Henderson V; Paganini-Hill A; Emanuel CK; Dunn ME; Buckwalter G. – Estrogen replacement therapy in older women: comparisons between Alzheimer’s disease cases and no demented control subjects. *Arch. Neurol.*, 51:896, 1994.
 - Henderson VW. – The epidemiology of estrogen replacement therapy and Alzheimer’s disease. *Neurol.*, 48(suppl 7):S27, 1997.
 - Henderson VW. - Cognitive changes after menopause: influence of estrogen. *Clin Obstet Gynecol*. Sep;51(3):618-26, 2008.
 - Kaufert P; Boggs PP; Ettinger B; Woods NF; Utian WH. – Women and menopause; beliefs, attitudes, and behaviors. The North American Menopause Society 1997 Menopause Survey. *Menopause*, 5:197-202, 1998.
 - Leon J; Cheng CK; Neumann PJ. – Alzheimer’s disease care: costs and potential savings. *Health Aff.*, 17:206-216, 1998.
 - Lewis DA. – Laminar and regional distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in Alzheimer’s disease: a quantitative study of visual and auditory cortices. *J. Neurosci.*, 7:1799-1808, 1987.

- Marder K; Tang MX; Alfaró B. – postmenopausal estrogen use Parkinson's disease with and without dementia. *Neurology*, 50:1141-1143, 1998.
- McGeer PL; McGeer EG. – The inflammatory response system of brain: implications for therapy of Alzheimer's and others neurodegenerative diseases. *Brain Res. Rev.*, 21:195-218, 1995.
- McMinn RMH; Hutchings RT. – Color atlas of human anatomy. Chicago, III: Year Book Medical Publishers, Inc., 1981.
- Paganini-Hill A; Buckwalter JG; Logan CG; Hendersen VW. – Estrogen replacement and Alzheimer's disease in women. *Soc. Neurosci. Abstr.* 19:425.12, 1993.
- Rajput AH; Offord KP; Beard CM; Kurland LT. – Epidemiology of Parkinsonism: incidence, classification, and mortality. *Ann. Neurol.*, 16:278-282, 1984.
- Rogers J; Morrison JH. – Quantitative morphology and regional and laminar distribution of senile plaques in Alzheimer's disease. *J. Neurosci.*, 5:2801-2808, 1985.
- Saunders-Pullman R; Gordon-Elliott J; Parides M; Fahn S; Saunders HR; Bressman S. – The effect of estrogen replacement on early Parkinson's disease. *Neurology*, 52:1417-1421, 1999b.
- Sherwin BB; Henry JF. - Brain aging modulates the neuroprotective effects of estrogen on selective aspects of cognition in women: a critical review. *Front Neuroendocrinol. Jan*; 29(1):88-113, 2008.
- Silberstein SD; Merriam GR. - Physiology of the menstrual cycle. *Cephalalgia*, Apr; 20(3):148-54, 2000.
- Stewart WF; Kawas C; Corrada M; Metter EJ. – Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology*, 48:626-632, 1997.
- Tang MX; Jacobs D; Stern Y; Marder K; Schofield P; Gurland B; Andrews H; Mayeux R. – Effect of oestrogen during menopause on risk and age of onset of Alzheimer's disease. *Lancet*, 348:429, 1996.
- Thomas T. – In vivo vascular damage, leukocyte activation and inflammatory response induced by b-amiloid. *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.*, 29:293-304, 1997.
- Weiner WJ; Shulman LM; Singer C; Leifert R; Mash D. – Menopause and estrogen replacement therapy in Parkinson's disease. *Neurology*, 46:376. Abstract P05. 129, 1996.
- Fernandes CE; Pinho Neto JSL; Gebara OCE. I Diretriz Brasileira sobre Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas e a Influência da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Associação Brasileira do Climatério (SOBRAC). *Arq Bras Cardiol.* 2008; 91(1 supl.1):1-23.
- Royer M; Castelo-Branco C; Blumel JE; Chedraui PA; Danckers L; Bencosme A; et al. The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III): prevalence of the metabolic syndrome in postmenopausal Latin American. *Climacteric* 2007;10(2): 164-70.
- Anderson GL; Limacher M; Assaf AR et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291(14):1701-12.
- Archer DF. The effect of the duration of progestin use on the occurrence of endometrial cancer in postmenopausal women. *Menopause.* 2001; 8(4):245-51.
- Barrett-Connor E. The menopause, hormone replacement, and cardiovascular disease: the epidemiologic evidence. *Maturitas.* 1996; 23(2):227-34.
- Birkhäuser MH; Barlow DH; Notelovitz M; Rees MC (Eds.) Health plan for the adult women. Abingdon: Taylor & Francis, 2005, 248pp.
- Board of the International Menopause Society, Pines A, Sturdee DW et al. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric.* 2007;10(3):181-94.
- Buttini MJ; Jordan SJ; Webb PM. The effect of the levonorgestrel releasing intrauterine system on endometrial hyperplasia: an Australian study and systematic review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009;49(3):316-22.
- Callejon DR; Franceschini SA; Montes MB; Toloí MR. Hormone replacement therapy and hemostasis: effects in Brazilian postmenopausal women. *Maturitas.* 2005;52(3-4):249-55.
- Canonico M; Oger E; Plu-Bureau G et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among

- postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007; 115(7):840-5.
- Canonico M; Plu-Bureau G; Lowe GD; Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008; 336(7655):1227-31.
- Christodoulakos GE; Lambrinouadaki IV; Vourtsi AD et al. Mammographic changes associated with raloxifene and tibolone therapy in postmenopausal women: a prospective study. *Menopause* 2002; 9:110-6.
- Clarkson TB; Anthony MS; Klein KP. Hormone replacement therapy and coronary artery atherosclerosis: the monkey model. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996; 103(Suppl 13):53-7.
- Clarkson TB; Mehaffey MH. Coronary heart disease of females: lessons learned from nonhuman primates. *Am J Primatol*. 2009; 71(9):785-93.
- Clarkson TB. The new conundrum: do estrogens have any cardiovascular benefits? *Int J Fertil Womens Med*. 2002; 47(2):61-8.
- Cline JM; Register TC; Clarkson TB. Effects of tibolone and hormone replacement therapy on the breast of cynomolgus monkeys. *Menopause* 2002; 9:422-9.
- Colditz GA; Willett WC; Stampfer MJ et al. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1987; 316(18):1105-10.
- Conner P; Christow A; Kersemaekers W et al. A comparative study of breast cell proliferation during hormone replacement therapy: effects of tibolone and continuous combined estrogen-progestogen treatment. *Climacteric* 2004; 7:50-8.
- Cummings SR; Ettinger B; Delmas PD et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008; 359(7):697-708.
- de Kleijn MJ; van der Schouw YT; van der Graaf Y. Reproductive history and cardiovascular disease risk in postmenopausal women: a review of the literature. *Maturitas*. 1999;33(1):7-36.
- Fait T; Vrablik M; Cibula D et al. Oral but not transdermal estrogen replacement therapy reduced level of tissue factor pathway inhibitor: cross-over designed study. *Neuro Endocrinol Lett*. 2006; 27(5):665-8.
- Fernandes CE; Machado RB; Pompei LM; Melo NR. Terapêutica de reposição hormonal: fundamentos, racionalidades e regimes terapêuticos. In: Fernandes CE (Ed.) *Menopausa: diagnóstico e tratamento*. São Paulo: Segmento, 2003, p.139-45.
- Fernandes CE; Pereira Filho AS; Machado RB. Controvérsias da terapêutica hormonal (TH) na mulher climatérica - Consenso da SOBRAC - Associação Brasileira de Climatério. São Paulo: Medcomm, 2004, 105pp.
- Fernandes CE; Pinho-Neto JSL; Gebara OCE et al. I Diretriz Brasileira sobre Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas e a Influência da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Associação Brasileira do Climatério (SOBRAC). *Arq Bras Cardiol*. 2008; 91(1 supl.1):1-23.
- Gambacciani M; Genazzani AR. Hormone replacement therapy: the benefits in tailoring the regimen and dose. *Maturitas*. 2001;40(3):195-201.
- Gelfand MM; Moreau M; Ayotte NJ et al. Clinical assessment and quality of life of postmenopausal women treated with a new intermittent progestogen combination hormone replacement therapy: a placebo-controlled study. *Menopause*. 2003; 10(1):29-36.
- Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. *Fertil Steril*. 2001;75(5):898-915.
- González-Campos O. Potencia hormonal y metabolismo de la molécula de tibolona. In: González-Campos O, Urzúa EA (Eds.). *Efectos biológicos de la tibolona*. Santiago de Chile: Sociedad Chilena de Climatério, 2002. p.35.
- Grodstein F; Manson JE; Stampfer MJ; Willett WC. The discrepancy between observational studies and randomized trials of menopausal hormone therapy. *Ann Intern Med*. 2004 May 4;140(9):764-5 [letter]

- Grodstein F; Manson JE; Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health (Larchmt)*. 2006; 15(1):35-44.
- Haimovich S; Checa MA; Mancebo G; Fusté P; Carreras R. Treatment of endometrial hyperplasia without atypia in peri- and postmenopausal women with a levonorgestrel intrauterine device. *Menopause*. 2008; 15(5):1002-4.
- Harvey PJ; Morris BL; Miller JA; Floras JS. Estradiol induces discordant angiotensin and blood pressure responses to orthostasis in healthy postmenopausal women. *Hypertension*. 2005;45(3):399-405.
- Hsia J; Langer RD; Manson JE et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med*. 2006; 166(3):357-65.
- Ichikawa J; Sumino H; Ichikawa S; Ozaki M. Different effects of transdermal and oral hormone replacement therapy on the renin-angiotensin system, plasma bradykinin level, and blood pressure of normotensive postmenopausal women. *Am J Hypertens*. 2006; 19(7):744-9.
- Jaakkola S; Lyytinen H; Pukkala E; Ylikorkala O. Endometrial cancer in postmenopausal women using estradiol-progestin therapy. *Obstet Gynecol*. 2009; 114(6):1197-204.
- Kannel WB; Hjortland MC; McNamara PM; Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med*. 1976; 85(4):447-52.
- Kicovic PM; Cortes-Prieto J; Milojević S; Haspels AA; Aljinovic A. The treatment of postmenopausal vaginal atrophy with Ovestin vaginal cream or suppositories: clinical, endocrinological and safety aspects. *Maturitas*. 1980; 2(4):275-82.
- Kloosterboer HJ. Tissue-selectivity: the mechanism of action of tibolone. *Maturitas* 2004; 48(Suppl 1):S30-40.
- Kuhl H. Pharmacokinetics of oestrogens and progestogens. *Maturitas* 1990; 12 (3): 171-97.
- Kutlu T; Ficicioglu C; Basaran T; Basaran E; Topaloglu T. Mammographic breast density changes after 1 year of tibolone use. *Maturitas* 2004; 48:133-6.
- Lerner DJ; Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J*. 1986; 111(2):383-90.
- Lethaby A; Suckling J; Barlow D; Farquhar CM; Jepson RG; Roberts H. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2009. Oxford: Update Software.
- Lundström E; Bygdesson M; Svane G; Azavedo E; von Schoultz B. Neutral effect of ultra-low-dose continuous combined estradiol and norethisterone acetate on mammographic breast density. *Climacteric*. 2007; 10(3):249-56.
- Lundström E; Christow A; Kersemaekers W et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:717-22.
- Martínez C; Basurto L; Zárate A et al. Transdermal estradiol does not impair hemostatic biomarkers in postmenopausal women. *Maturitas*. 2005; 50(1): 39-43.
- Melo NR; Pompei LM; Machado RB; Fernandes CE. Climatério e menopausa. In: Lopes AC, Amato Neto V (Eds.) *Tratado de clínica médica*. São Paulo: Roca, 2006, p.3525-31.
- Menon DV; Vongpatanasin W. Effects of transdermal estrogen replacement therapy on cardiovascular risk factors. *Treat Endocrinol*. 2006; 5(1):37-51.
- Moore DH; Chasseaud LF; Darragh A; Taylor T; Cresswell DG. The percutaneous absorption and excretion of promestriene (3-propoxy-17 beta-methoxy-1, 3, 5(10)-estratriene) in rats and humans. *Steroids*. 1983; 41(1):15-22.
- Mueck AO; Seeger H. Effect of hormone therapy on BP in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Maturitas*. 2004; 49(3):189-203.
- Post MS; van der Mooren MJ; van Baal WM et al. Effects of low-dose oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic factors in healthy postmenopausal women: a randomized placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 189(5): 1221-7.
- Quintão EC; Nakandakare E; Oliveira HC et al. Oral estradiol-17 beta raises the level of plasma high-

- density lipoprotein in menopausal women by slowing down its clearance rate. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1991; 125(6):657-61.
- Romanini C; Paparatti L; Finelli FG. Activités estrogéniques locales et systémiques de deux topiques vaginaux utilisés dans le traitement des atrophies ménopausiques. *Méd et Hyg*. 1986; 44:1562-8.
 - Rossouw JE; Anderson GL; Prentice RL 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; 288(3):321-33.
 - Rossouw JE; Prentice RL; Manson JE et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007; 297(13):1465-77.
 - Rossouw JE. Coronary heart disease in menopausal women: implications of primary and secondary prevention trials of hormones. *Maturitas*. 2005; 51(1):51-63.
 - Scarabin PY; Alhenc-Gelas M; Plu-Bureau G et al. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17(11):3071--8.
 - Silva I; Mello LE; Freymuller E et al. Onset of estrogen replacement has a critical effect on synaptic density of CA1 hippocampus in ovariectomized adult rats. *Menopause*. 2003; 10(5):406-11.
 - Sitruk-Ware R. New hormonal therapies and regimens in the postmenopause: routes of administration and timing of initiation. *Climacteric*. 2007; 10(5):358-70.
 - Stampfer MJ; Willett WC; Colditz GA et al. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1985; 313(17):1044-9.
 - Suckling JA; Kennedy R; Lethaby A; Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, Art. No. CD001500.
 - Utian WH; Archer DF; Bachmann GA et al. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2008; 15(4 Pt 1):584-602.
 - Valdivia I; Campodonico I; Tapia A et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone therapy on mammographic breast density and breast histochemical markers in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2004; 81:617-23.
 - Vooijs GP; Geurts TB. Review of the endometrial safety during intravaginal treatment with estriol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1995; 62(1):101-6.
 - Warren MP. Historical perspectives in postmenopausal hormone therapy: defining the right dose and duration. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82(2): 219-26.
 - Wehba S; Fernandes CE; Ferreira JAS; Lima SRR. Uso do promestriene por via vaginal: avaliação da colpocitologia hormonal, dos níveis plasmáticos de gonadotrofinas e estradiol em mulheres na menopausa: análise da eficácia e tolerabilidade. *J Bras Ginecol*. 1991; 101: 535-9.
 - White WB; Pitt B; Preston RA; Hanes V. Antihypertensive effects of drospirenone with 17beta-estradiol, a novel hormone treatment in postmenopausal women with stage I hypertension. *Circulation*. 2005; 112(13):1979-84.
 - Williams JK; Anthony MS; Honoré EK et al. Regression of atherosclerosis in female monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995; 15(7):827-36.
 - Barakat RR; Bundy BN; Spirtos NM et al. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2006; 24(4):587-92.
 - Batur P; Blixen CE; Moore HC; Thacker HL; Xu M. Menopausal hormone therapy (HT) in patients with breast cancer. *Maturitas*. 2006; 53(2):123-32.
 - Biglia N; Gadducci A; Ponzzone R; Roagna R; Sismondi P. Hormone replacement therapy in cancer survivors. *Maturitas*. 2004; 48(4):333-46.
 - Blackman JA; Coogan PF; Rosenberg L et al. Estrogen replacement therapy and risk of lung cancer.

Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2002; 11(7):561-7.

- Blitshteyn S; Crook JE; Jaeckle KA. Is there an association between meningioma and hormone replacement therapy? *J Clin Oncol.* 2008; 26(2):279-82.
- Campbell-Thompson M; Lynch IJ; Bhardwaj B. Expression of estrogen receptor (ER) subtypes and ERbeta isoforms in colon cancer. *Cancer Res.* 2001; 61(2):632-40.
- Chandanos E; Lagergren J. Oestrogen and the enigmatic male predominance of gastric cancer. *Eur J Cancer.* 2008;44(16):2397-403.
- Chandanos E; Lindblad M; Jia C et al. Tamoxifen exposure and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a population-based cohort study of breast cancer patients in Sweden. *Br J Cancer* 2006; 95(1):118–22.
- Chandanos E; Rubio CA; Lindblad M et al. Endogenous estrogen exposure in relation to distribution of histological type and estrogen receptors in gastric adenocarcinoma. *Gastric Cancer.* 2008; 11(3):168-74.
- Chapman JA; DiSaia PJ; Osann K et al. Estrogen replacement in surgical stage I and II endometrial cancer survivors. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 175(5):1195-200.
- Chen KY; Hsiao CF; Chang GC et al. Hormone replacement therapy and lung cancer risk in Chinese. *Cancer.* 2007; 110(8):1768-75.
- Chlebowski RT; Schwartz AG; Wakelee H et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women’s Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 374(9697):1243-51.
- Creasman WT; Henderson D; Hinshaw W; Clarke-Pearson DL. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 1986; 67(3):326-30.
- Cummings SR; Ettinger B; Delmas PD et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2008; 359(7):697-708.
- Custer B; Longstreth WT Jr; Phillips LE; Koepsell TD; Van Belle G. Hormonal exposures and the risk of intracranial meningioma in women: a population-based case-control study. *BMC Cancer.* 2006; 6:152.
- Dorjgochoo T; Shu XO; Li HL et al. Use of oral contraceptives, intrauterine devices and tubal sterilization and cancer risk in a large prospective study, from 1996 to 2006. *Int J Cancer.* 2009; 124(10):2442-9.
- Eeles RA; Tan S; Wiltshaw E et al. Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer. *BMJ.* 1991; 302(6771):259-62.
- Elliott AM; Hannaford PC. Use of exogenous hormones by women and lung cancer: evidence from the Royal College of General Practitioners’ Oral Contraception Study. *Contraception.* 2006; 73(4):331-5.
- Farquhar C; Marjoribanks J; Lethaby A; Suckling JA; Lamberts Q. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15 ;(2):CD004143.
- Fernandez E; Gallus S; Bosetti C et al. Hormone replacement therapy and cancer risk: a systematic analysis from a network of case-control studies. *Int J Cancer.* 2003; 105(3):408-12.
- Fernandez E; La Vecchia C; Balducci A et al. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2001; 84(5):722-7.
- Frise S; Kreiger N; Gallinger S; Tomlinson G; Cotterchio M. Menstrual and reproductive risk factors and risk for gastric adenocarcinoma in women: findings from the canadian national enhanced cancer surveillance system. *Ann Epidemiol.* 2006; 16(12):908-16.
- Ganti AK; Sahnoun AE; Panwalkar AW; Tendulkar KK; Potti A. Hormone replacement therapy is associated with decreased survival in women with lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24(1):59-63.
- Gefeller O; Hassan K; Wille L. Cutaneous malignant melanoma in women and the role of oral contraceptives. *Br J Dermatol.* 1998; 138(1):122-4.
- Grady D; Gebretsadik T; Kerlikowske K; Ernster V; Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1995; 85(2):304-13.
- Greiser CM; Greiser EM; Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2007; 13(5):453-63.
- Guidozi F; Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized

- controlled trial. *Cancer*. 1999; 86(6):1013-8.
- Hilbig A; Barbosa-Coutinho LM. Meningiomas and hormonal receptors. Immunohistochemical study in typical and non-typical tumors. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998; 56(2):193-9.
 - Holmberg L; Anderson H. HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet*. 2004; 363(9407):453-5.
 - Holmberg L; Iversen OE; Rudenstam CM et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100(7):475-82.
 - Hsu DW; Efid JT; Hedley-Whyte ET. Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: prognostic considerations. *J Neurosurg*. 1997 Jan; 86(1):113-20.
 - Huang B; Carlsson H; Wyatt SW; Riley E. Hormone replacement therapy and survival in lung cancer in postmenopausal women in a rural population. *Cancer*. 2009; 115(18):4167-75.
 - Kabat GC; Miller AB; Rohan TE. Reproductive and hormonal factors and risk of lung cancer in women: a prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2007; 120(10):2214-20.
 - Lacey JV Jr; Brinton LA; Barnes WA et al. Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2000; 77(1):149-54.
 - Lee RB; Burke TW; Park RC. Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1990; 36(2):189-91.
 - Lindblad M; García Rodríguez LA; Chandanos E; Lagergren J. Hormone replacement therapy and risks of oesophageal and gastric adenocarcinomas. *Br J Cancer*. 2006; 94(1):136-41.
 - Liu Y; Inoue M; Sobue T; Tsugane S. Reproductive factors, hormone use and the risk of lung cancer among middle-aged never-smoking Japanese women: a large-scale population-based cohort study. *Int J Cancer*. 2005; 117(4):662-6.
 - Memon A; Darif M; Al-Saleh K; Suresh A. Epidemiology of reproductive and hormonal factors in thyroid cancer: evidence from a case-control study in the Middle East. *Int J Cancer*. 2002; 97(1):82-9.
 - Mørch LS; Løkkegaard E; Andreassen AH; Kruger-Kjaer S; Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA*. 2009; 302(3):298-305.
 - Newcomb PA; Chia VM; Hampton JM et al. Hormone therapy in relation to survival from large bowel cancer. *Cancer Causes Control*. 2009; 20(4):409-16.
 - Parazzini F; La Vecchia C; Negri E et al. Case-control study of oestrogen replacement therapy and risk of cervical cancer. *BMJ*. 1997; 315(7100):85-8.
 - Persson I; Yuen J; Bergkvist L; Schairer C. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy--long-term follow-up of a Swedish cohort. *Int J Cancer*. 1996; 67(3):327-32.
 - Persson I; Yuen J; Bergkvist L; Schairer C. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy--long-term follow-up of a Swedish cohort. *Int J Cancer*. 1996; 67(3):327-32.
 - Ploch E. Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. *Gynecol Oncol*. 1987; 26(2):169-77.
 - Rossouw JE; Anderson GL; Prentice RL 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; 288(3):321-33.
 - Schabath MB; Wu X; Vassilopoulou-Sellin R; Vaporciyan AA; Spitz MR. Hormone replacement therapy and lung cancer risk: a case-control analysis. *Clin Cancer Res*. 2004; 10(1 Pt 1):113-23.
 - Suriano KA; McHale M; McLaren CE et al. Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients: a matched control study. *Obstet Gynecol*. 2001; 97(4):555-60.
 - Truong T; Orsi L; Dubourdieu D et al. Role of goiter and of menstrual and reproductive factors in thyroid cancer: a population-based case-control study in New Caledonia (South Pacific), a very high incidence area. *Am J Epidemiol*. 2005; 161(11):1056-65.

- Ursic-Vrscaj M; Bebar S; Zakej MP. Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystadenocarcinoma treatment: the effect on survival. *Menopause*. 2001; 8(1):70-5.
- Von Schultze E; Rutqvist LE. Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(7):533-5.
- Weige CC; Allred KF; Allred CD. Estradiol alters cell growth in nonmalignant colonocytes and reduces the formation of preneoplastic lesions in the colon. *Cancer Res*. 2009; 69(23): 9118-24.
- Wigertz A; Lönn S; Mathiesen T et al. Risk of brain tumors associated with exposure to exogenous female sex hormones. *Am J Epidemiol*. 2006; 164(7):629-36.
- Arie WMY; Arie MHA; Assis JS; Arie PM; Halbe HW. – Manifestações Neurovegetativas. In.: Bagnoli VR, Fonseca AM, Halbe HW & Pinotti, JA (Eds). *Climatério: Terapêutica Não Hormonal*. Ed. Roca Ltda, São Paulo, 2005. cap.4. p. 67-83.
- Bagnoli VR; Fonseca AM; Halbe HW & Pinotti JA. – *Climatério – Terapêutica não Hormonal*. São Paulo, Editora Roca, 2005. 418p.
- Bagnoli VR, Ramos LOR, Fonseca AM, Rosas FC. – Dislipidemias. In.: Bagnoli VR, Fonseca AM, Halbe HW & Pinotti, JA (eds). *Climatério: Terapêutica Não Hormonal*. Ed. Roca Ltda, São Paulo, 2005. cap.6. p. 101-115.
- Daley A; MasArthur C; Mutrie N; Stokes-Lampard H. – Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 17(4): CD006108.
- Fonseca AM; Arie WMY; Piranda ACB; Bagnoli VR & Pinotti JA. Drogas Homeopáticas. In.: Bagnoli VR; Fonseca AM; Halbe HW & Pinotti; JA (eds). *Climatério: Terapêutica Não Hormonal*. Ed. Roca Ltda, São Paulo, 2005. cap.20. p. 331-370.
- Fonseca AM; Guarnieri Netto C De; Melo NR; Vitória SM; Elias DS; Souza AZ & Salvatore CA. - Efeito da cinarizina na síndrome do climatério. *J Bras Ginecol* 1985; 95(7):313-316.
- Fonseca AM; Guarnieri Netto C De; Melo NR; Vitória SM; Elias DS; Souza AZ & Salvatore CA. – Estudo laboratorial do efeito da cinarizina na síndrome do climatério. *Rev Bras Clin Terap* 1987; 16(4):92-95.
- Halbe HW; Fonseca AM; Bagnoli VR; Halbe AFP; Lopes CMC; Celestino CA; Yamashita SAY; Gianfaldoni A; Gonçalves MA. & Ramos LO. Síndrome do climatério. In: PINOTTI JA. & BARROS ACS. *Ginecologia Moderna – Condutas da Clínica Ginecológica da Faculdade de Medicina da USP*. Revinter, 2003. p. 211-236.
- Inoue D. – Vitamin D and calcium for the treatment of osteoporosis. *Nippon Rinsho* 2009; 67(5):967-74.
- Jacobs A; Wegewitz U; Sommerfeld C; Grossklaus R; Lampen A. – Efficacy of isoflavones in relieving vasomotor menopausal symptoms – A systemic review. *Mol. Nutr Food Res* 2009; 53(9): 1084-97.
- Junqueira PAA; Fonseca AM; Bagnoli VR. – Osteoporose. In.: Bagnoli VR; Fonseca AM; Halbe HW & Pinotti JA (eds). *Climatério: Terapêutica Não Hormonal*. Ed. Roca Ltda, São Paulo, 2005. cap.8. p. 135-165.
- Laudana E; Curi DGC; Cardoso EB & Sauerbronn AVD – Nutrição. In.: Fonseca AM; Bagnoli VR; Halbe HW & Pinotti JA (eds). *Climatério: Terapêutica Não Hormonal*. Ed. Roca Ltda, São Paulo, 2005. cap.3.p.39-45.
- Lee MS; Shin BC; Choi SM; Kim JY. – Randomized clinical trials of constitutional acupuncture: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med* 2009; 6(Suppl 1): 59-64.
- Lethaby AE; Brown J; Marjoribanks J; Kronenberg F; Roberts F; Eden J. – Phitoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 17(4): CD001395.
- Lopes CMC; Celestino CA; Hime; LFCC. – Saúde Mental. In.: Fonseca AM; Bagnoli VR; Halbe HW & Pinotti JA (eds). *Climatério: Terapêutica Não Hormonal*. Ed. Roca Ltda, São Paulo, 2005. cap.2.p.13-38.
- Mead GE; Morley W; Campbell P; Greig CA; McMurdo M; Lawlor DA. – Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 8(3): CD004366.
- NAMS – Treatment of menopause associated vasomotor symptoms: position statement of the North American Menopause. *Menopause* 2004; 11(1): 11-33.

- Pazianas M; Epstein S; Zaidi M. - Evaluating the antifracture efficacy of bisphosphonates. *Rev Recent Clin Trials* 2009; 4(2): 122-30.
- Zanesco A & Zaros PR. – Exercício Físico e Menopausa. *RBGO* 2009; 31(5): 241-49.
- Armstrong C. ACOG Releases guidelines on hormonal contraceptives in women with coexisting medical conditions. *American Family Physician*; 2007 Apr. volume 75, number 8.
- Audet MC; Moreau M; Koltun WD; Waldbaum AS; Shangold G; Fisher AC; Creasy GW. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive. *JAMA* 285(18):2347-54, 2001.
- Audet MC; Moreau M; Koltun WD; Waldbaum AS; Shangold G; Fisher AC; Creasy GW. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive. *JAMA* 285(18):2347-54, 2001.
- Baracat EC et al. Aspectos reprodutivos no climatério In: Menopausa. Diagnóstico e tratamento. Fernandes CE. Editora Segmento, São Paulo, pág. 125-9, 2003.
- Brasil. Lei nº 9.263, de 12 de janeiro de 1996. Regula o § 7º do art. 226 da Constituição Federal, que trata do planejamento familiar, estabelece penalidades e dá outras providências. Diário oficial da União no. 10. 15 jan 1996; *Seção 1*
- Dieben TO; Roumen FJ; Apter D. Efficacy; cycle control; and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol* 100:585-593, 2002.
- Fuchs N et al. The effect on blood pressure of a monophasic oral contraceptive containing ethinyloestradiol and gestogene. *Contraception* 51(6):335-9, 1995.
- Gray rh. Biological and social interaction in the determination of rate fertility. *J. Biosoc Sci Suppl* 1979; (6): 97-115
- Henry RA. Hormone Replacement Therapy and the Menopause. 3rd Ed. Berlim. Schering AG; 2000.
- Kaunitz AM; Garceau RJ; Cromie MA. Comparative safety, efficacy, and cycle control of Lunelle monthly contraceptive injection (medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate injectable suspension) and Ortho-Novum 7/7/7 oral contraceptive (norethindrone/ethinyl estradiol triphasic). Lunelle Study Group. *Contraception* 60:179-187, 1999.
- Lund KJ. Menopause and the menopausal transition. *Med Clin N Am.* 2008; 92:1253-1271.
- Mileikowsky GN; Nadler JL; Huey F et al. Evidence that smoking alters prostacyclin formation and platelet aggregation in women who use oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 159: 0547-1552, 1988.
- Organização Mundial de Saúde. Critérios Médicos de Elegibilidade para uso de Anticoncepcionais. 2008 [citado em 17 maio 2003]. Disponível em: <http://www.who.int/reproductive-health>.
- Rager KM; Omar HA. Hormonal contraception: noncontraceptive benefits and medical contraindications. *Adolesc Med.* 2005; 16:539-551.
- Raymond EG et al. meclizine for prevention of nausea associated with emergency contraceptive pills: a randomized trial. *Ob Gyn*, 1999.
- Rivera R; Jacobson I; Grimes D. The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol* 181 (5 Pt 1):1263-9, 1999.
- Robinson GE. Contraception in the later part of reproductive life. *Contemp Rev Obstet. Gynaecol* 1992; 4(4):223-6.
- Royal College of General Practitioners: Oral Contraception Study: Mortality among oral contraceptive users. *Lancet* 1977; ii : 227.
- Sheiner E; Shahom – Verdi I; Hadar A; Hollak M; Hackman R; Mazar M. Incidence, obstetric risk factors and pregnancy outcome of preterm placental abruption, a retrospect analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11(1): 39-9.
- Spperoff L; Glass RH; Kase NG. Clinical gynecology endocrinology and infertility. 5 ed. 1994, p. 754.
- Stewart A; Cummins C; Gold L; Jordan R; Philips W. The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 108:74-86, 2001.
- Task Force on Postovulatory methods of Fertility Regulation Randomized controlled trial of

- levonorgestrel versus Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 352: 428-433, 1998.
- Teal S B; Ginosar DM. Contraception for women with chronic medical conditions. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2007; 34:113–126.
 - Trussell J; Raymond EG. Statistical evidence about the mechanism of action of Yuzpe regimen of emergency contraception. *Obstet Gynecol* 93:872-876, 1999.
 - Van Look P and F Stewart. Emergency Contraception, in *Contraceptive Technology*, ed. Robert A. Hatcher, et al. New York: Ardent Media, inc, 277-295, 1998.
 - Williams JK. Contraceptive needs of the perimenopausal woman. *Obstet. Gynecol Clin North Am* 2002; 29(3): 575-88, 2002.
 - Williams JK. Noncontraceptive benefits of oral contraceptive use: an evidence-based approach. *Int J Fertil Womens Med* 45 (3):241-7, 2000.
 - Baker TG. A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1963;158:417-33.
 - Battaglia DE; Goodwin P; Klein NA; Soules MR. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. *Hum Reprod* 1996; 11:2217-22. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/iddb2005/a05.htm> - acessado em 20/09/2006.
 - Block E. Quantitative morphological investigations of the follicular system in women; variations at different ages. *Acta. Anat (Basel)* 1952; 14:108-23.
 - Brook JD; Gosden RG; Chandley AC. Maternal aging and aneuploid embryos—evidence from the mouse that biological and not chronological age is the important influence. *Hum Genet* 1984; 66:41–5.
 - Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology, RESOLVE. 1999 Assisted reproductive technology success rates. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, 2001.
 - Cleary-Goldman J. Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obstet Gynecol.* 2005 May; 105:983-90.
 - De Vos A; Van Steirteghem A. Zona hardening, zona drilling and assisted hatching: new achievements in assisted reproduction. *Cells Tissues Organs* 2000;166:220.
 - ESHRE Capri Workshop Group. Social determinants of human reproduction. Human reproduction (Oxford, England). 2001 Jul; 16(7):1518-26.
 - Faddy MJ; Gosden RG; Gougeon A; Richardson SJ; Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life, implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992; 7:1342-6.
 - Farr SL; Schieve LA; Jamieson DJ. Pregnancy loss among pregnancies conceived through assisted reproductive technology, United States, 1999-2002. *Am J Epidemiol* 2007; 165:1380-8.
 - Fundação Carlos Chagas – www.fcc.org.br/mulher/series_historicas/mbet.html, acesso em 04/06/2009.
 - Hassold T; Chiu D. Maternal age-specific rates of chromosomal abnormalities with special reference to trisomy. *Hum Genet* 1985;70:11–7.
 - Hook EB. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol* 1981; 58:282–5.
 - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) - http://ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/perfil_maes/defaulttab.shtm. Acesso em 04/06/2009.
 - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) - http://ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/perfil_maes/Maes_jovens_e_maduras.pdf. Acesso em 14/03/2010.
 - Kushnir VA; Frattarelli JL. Aneuploidy in abortuses following IVF and ICSI. *J Assist Reprod Genet.* 2009 Mar; 26(2-3):93-7. Epub 2009 Feb 18.
 - Levi Setti PE; Albani E; Novara PV; Cesana A; Morreale G. Cryopreservation of supernumerary oocytes in IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod.* Vol.21, No. 2 pp. 370–375, 2006.
 - Maconochie N; Doyle P; Prior S; Simmons R. The National Women’s Health Study: assembly and description of a population-based reproductive cohort. *BMC Public Health* 2004, 4:35.
 - Mathews TJ; Hamilton BE. Mean age of mother, 1970-2000. *Natl Vital Stat Rep* 2002; 51:1-13.

- Menken J; Trussell J; Larsen U. Age and infertility. *Science* 1986; 233:1389–94.
- National Center for Health Statistics. Births: final data for 2002. *Natl Vital Stat* 2003;52(10).
- Newcomb WW; Rodriguez M; Johnson JW. Reproduction in the older gravid. A literature review. *J Reprod Med* 1991; 36:839-45.
- Pal L; Santoro N. Age-related decline in fertility. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003 Sep;32(3):669-88
- Pellestor F; Andreo B; Arnal F; Humeau C; Demaille J. Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes. *Hum Genet* 2003; 112:195-203.
- Piette C; Mouzon J; Blachelot A; Spira A. In-vitro fertilization: influence of women's age on pregnancy rates. *FIVNAT. Hum Reprod* 1990; 5:56–9.
- Sauer MV; Paulson RJ; Macaso TM; Francis MM; Lobo RA. Oocyte and pre-embryo donation to women with ovarian failure: an extended clinical trial. *Fertil Steril* 1991; 55:39–43.
- Schwartz D; Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *Federation CECOS. N Engl J Med* 1982; 306:404–6.
- Sills ES; Alper MM; Walsh AP. Ovarian reserve screening in infertility: Practical applications and theoretical directions for research. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009 May 30. [Epub ahead of print].
- Society for Assisted Reproductive Technology. Clinic summary report: all SART member clinics. Birmingham, AL: SART. Available at: https://www.sartcorsonline.com/rptCSR_PublicMultYear.aspx?ClinicPKID.
- Spandorfer SD, Chung PH, Kligman I, Liu HC, Davis OK, Rosenwaks Z. An analysis of the effect of age on implantation rates. *J Assist Reprod Genet.* 2000 Jul;17(6):303-6.
- Stephen EH and Chandra A. *Fertility and Sterility*, September 2006; Vol. 86, No. 3.
- Tatone C. et al.; Cellular and molecular aspects of ovarian follicle ageing. *Human Reproduction Update*, 2008, Vol.14, No.2 pp. 131–142.
- Tietze C. Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite women. *Fertil Steril* 1957; 8:89–97.
- Trussell; James and Chris Wilson. Sterility in a population with natural fertility. *Population Studies.* July 1985, 39(2):269-286.
- Wright VC, Chang J, Jeng G, Macaluso M. Assisted reproductive technology surveillance—United States, 2003. *MMWR Surveill Summ.* 2006; 55: 1–22.
- Asikainen TM; Kukkonen-Harjula K; Miilunpalo S. Exercise for health for early postmenopausal women: a systematic review of randomized controlled trials. *Sports Medicine* 2004;34(11):753-78.
- *Cardiology* 2007;49(11):1230-50.
- Conroy MB; Cook NR; Manson JE; Buring JE; Lee IM. Past physical activity, current physical activity, and risk of coronary heart disease. *Med Sci Sports Exerc.* 2005; 37:1251-6.
- Doyle C ; Kushi LH ; Byers T. et al. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. *CA Cancer J Clin.* 2006; 56:323-53.
- Dubnov G; Berry E. et al. Managing Obesity after Menopause: The Role of Physical Activity. *Wold Rev Nut Diet* 2005; 95:29-34.
- Holmes MD; Chen WY; Feskanich D. et al. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005; 293:2479-86.
- Liao KL; Hunter MS. Preparation for menopause: prospective evaluation of a health education intervention for mid-aged women. *Maturitas* 1998; 29(3): 215-24.
- Lindsay R. What have we learned from clinical studies? Fractures and the interactions of bone mass and remodeling. *Osteoporos Int* 2003; 14 (Suppl 5): S8-11.
- Meyerhardt JA; Heseltine D; Niedzwiecki D. et al. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Clin Oncol.* 2006;24:3535-41.
- Mosca L. et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007

- update. Journal of the American College of Noda H; Iso H; Toyoshima H; Date C; Yamamoto A; Kikuchi S; Koizumi A; Kondo T; Watanabe Y; Wada Y; Inaba Y; Tamakoshi A; JACC. Study Group. Walking and sports participation and mortality from coronary heart disease and stroke. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46:1761-7.
- Royer M; Castelo-Branco C; Blumel JE; Chedraui PA; Danckers L; Bencosme A. et al. The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III): prevalence of the metabolic syndrome in postmenopausal Latin American women. *Climacteric* 2007; 10(2):164-70.
 - Simkin-Silverman LR; Conroy MB; King WC. Treatment of overweight and obesity in primary care practice: Current evidence and future directions. *Am J Lifestyle Med.* 2008; 2:296-304.
 - Teoman N. et al. The effect of exercise on physical fitness and quality of life in postmenopausal woman. *Maturitas* 2004; 47(1):71-77.
 - Ueda M; Tokunaga M. Effects of exercise experienced in the life stages on climacteric symptoms for females. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2000; 19(4): 181-9.
 - Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3): 321-33.

2010



Federação Brasileira das Associações
de Ginecologia e Obstetrícia