

Como diagnosticar e tratar: Síndrome Climatérica

How to diagnose and treat: Climacteric Syndrome

Carolina Sales Vieira¹

Paula Andrea de Albuquerque Salles Navarro²

¹Médica Assistente do Setor de Reprodução Humana do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

²Professora do Setor de Reprodução Humana do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Endereço para correspondência:

Paula Andrea de Albuquerque Salles Navarro

Av. Bandeirantes 3900, Campus Universitário - Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP

14049-900 Ribeirão Preto – SP

Telefone: 16 3602-2821 / Fax: 16 3633-0946

e-mail: paasnavarro@uol.com.br

Palavras-chave: climatério, menopausa, sintomas vasomotores, transição menopausal

Key-words: climacteric, menopause, vasomotor symptoms, menopausal transition

Resumo

O Climatério é um período de transição da vida reprodutiva para a não reprodutiva. É importante, durante esta fase, o reconhecimento de sintomas climatéricos que podem perturbar a qualidade de vida das pacientes. Todas as mulheres, neste período, devem ter orientações de mudança de estilo de vida e, nas sintomáticas, deve-se discutir a abordagem medicamentosa. Este artigo faz uma revisão do diagnóstico e tratamento da Síndrome Climatérica, baseado em evidências atuais.

Abstract

Climacteric is the age-related transition in women from the reproductive to the nonreproductive state. It is important, in this period, to recognize the symptoms which could disturb the patients' quality of life. All women should be counseling to make some lifestyle changes to improve their health. In symptomatic patients, medication strategies need to be considered. This paper reviews the diagnoses and the treatment of Climacteric Syndrome based on current evidences.

Introdução

No Brasil, a esperança de vida em 2001, segundo o IBGE, era de 68,9 anos para a população geral, sendo que a das mulheres atingia 72,9 anos ⁽¹⁾. Atualmente, espera-se que 90% da população norte-americana viva mais que 65 anos, traduzindo uma tendência mundial de aumento da longevidade da população. Especialmente nas mulheres, a elevação da expectativa de vida se traduz proporcionalmente em aumento de anos de vida após a menopausa e a busca por qualidade de vida neste período que, por muitos séculos, era inexistente devido à baixa esperança de vida.

A menopausa é a cessação da menstruação e é de diagnóstico retrospectivo, uma vez que são necessários 12 meses de amenorréia sem causa patológica identificável para o estabelecimento desta data ⁽²⁾. Apesar de representar apenas uma data, a menopausa se insere em um processo dinâmico, no qual a mulher apresenta profundas transformações endócrinas, físicas e emocionais, o climatério.

Objetivamente, o climatério representa a fase de transição da função reprodutiva normal para a falência ovariana completa. Apesar de não haver divergência quanto ao conceito, há uma grande heterogeneidade quanto a sua duração, o que causa confusão quanto às terminologias usadas para este período. A Organização Mundial de Saúde considera o climatério como sendo o período compreendido entre a perimenopausa (dois a cinco anos antes da última menstruação) até um ano após o término dos ciclos menstruais ⁽²⁾. Já a *International Menopause Society* (IMS) estende este período até o início da terceira idade (65 anos). No entanto, a *North American Menopause Society* (NAMS) prefere a terminologia transição menopausal para caracterizar este período, sugerindo a abolição do termo climatério de publicações científicas ⁽³⁾. A figura 1

apresenta os estágios reprodutivos segundo o *Stages of Reproductive Aging Workshop*, 2001.

Assim como a definição do termo climatério ainda não apresenta consenso ⁽³⁾, a abordagem deste processo também é cercada de controvérsias. Desta forma, o presente artigo tem como objetivo revisar, à luz dos conhecimentos atuais, os aspectos de diagnóstico e tratamento dos sintomas climatéricos.

1. Epidemiologia e Diagnóstico

Normalmente, a idade média da menopausa natural, na população brasileira, é de 51,2 anos, com 60% das pacientes em menopausa aos 51 anos, similar à idade de menopausa das norte-americanas (mediana da idade de 51,4 anos) ⁽⁴⁾. Na maioria das publicações, não há correlação entre idade da menarca, raça, paridade e peso com a idade da menopausa ^(4, 5, 6), porém há evidências de que o tabagismo possa reduzir a idade da menopausa ^(4, 7), o que não foi encontrado em trabalho brasileiro ⁽⁸⁾. Considera-se menopausa precoce aquela ocorrida em uma idade abaixo de dois desvios-padrões da idade média da menopausa para a população estudada, porém utiliza-se como ponto de corte arbitrário a idade de 40 anos, abaixo do qual considera-se menopausa precoce ⁽²⁾. A identificação de menopausa precoce é importante, uma vez que esta é associada a aumento de risco para osteoporose ⁽⁹⁾.

Apesar da última menstruação ser uma data referencial marcante, podemos detectar sintomas climatéricos como irregularidade menstrual e sintomas vasomotores, anos antes da cessação dos ciclos menstruais. A irregularidade menstrual inicia-se de 2 a 8 anos antes da menopausa, com alteração do fluxo e do intervalo entre os ciclos como manifestações iniciais, ocorrendo posteriormente oligomenorréia e amenorréia ⁽¹⁰⁾. Apenas 10% das mulheres apresentam parada abrupta do ciclo menstrual, sem período

prévio de irregularidade menstrual ⁽¹¹⁾. Já os sintomas vasomotores incluem os fogachos e a sudorese noturna, os quais apresentam prevalência variada que pode ser atribuída a diferenças no estilo de vida e fatores sociais das populações avaliadas: 14 a 51% na pré-menopausa, 35 a 50% na perimenopausa e 30 a 80% na pós-menopausa ^(12, 13). Apesar de ser um sintoma mais relacionado ao período peri e pós-menopausa, há estudo que demonstra prevalência de 31% destes em pacientes climatéricas que ainda não apresentaram irregularidade menstrual ⁽¹⁴⁾. Normalmente, a duração destes sintomas é de 6 meses a 2 anos, apesar de algumas mulheres experimentarem fogachos por 10 anos ou mais ⁽¹²⁾. Deve ser salientado, que a freqüência de sintomas vasomotores é maior entre as pacientes com menopausa cirúrgica (ooforectomia bilateral), chegando a 90%, provavelmente pela queda abrupta do estradiol ^(15, 16). Outros sintomas também podem figurar entre as queixas climatéricas como sintomas psíquicos, físicos (pele seca, queda de cabelo), sexuais, atróficos urogenitais e de cognição e memória.

Como exposto inicialmente, para afirmar que uma paciente esteja no climatério, não é necessário exame algum, apenas verificar se a idade da paciente encontra-se entre 40 a 65 anos, segundo a IMS. Porém, o fato da paciente estar no climatério não justifica testar de rotina sua função ovariana. Isto porque se espera que, nesta fase, os níveis de FSH estejam mais elevados, enquanto os níveis de estradiol continuam dentro da normalidade ou se encontram até discretamente elevados, no ano que antecede a menopausa ^(17, 18). Assim, níveis elevados de FSH sem sintomas não acrescentarão nenhuma conduta médica adicional e, desta forma, a avaliação de rotina de testes de função ovariana (FSH, hormônio anti-mulleriano ou inibina B) nestas pacientes não é recomendada.

Se a dosagem rotineira de FSH não é preconizada em pacientes climatéricas, uma história médica detalhada e um exame físico completo são essenciais, não só para

detectar sintomas que necessitem de abordagem medicamentosa, como também para o esclarecimento à paciente das alterações fisiológicas características deste período. Além disso, a orientação de métodos contraceptivos previamente à instalação da menopausa e o rastreamento de doenças de frequência elevada nesta faixa etária são mandatórios, uma vez que estas abordagens são eficazes para redução da morbi-mortalidade nesta faixa etária.

Considerando a faixa etária compreendida pelo climatério, faz-se necessário o rastreamento das seguintes enfermidades: câncer de colo de útero, câncer de endométrio, câncer de mama, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melitus, tireoidopatia (especialmente hipotireoidismo), osteoporose e câncer de cólon e reto. Cada serviço deve ter seu protocolo de rastreamento, baseado nas evidências atuais e adequado para realidade financeira local, pois isto proporciona uniformização de condutas e otimização dos gastos.

2. Tratamento

Na última década, assistimos oscilações a respeito do papel da Terapia Hormonal (TH) no climatério. Em julho de 2002, a prescrição de TH foi altamente questionada após a divulgação dos resultados do *Women's Health Initiative (WHI)* ⁽¹⁹⁾, um estudo desenvolvido para avaliar a prevenção primária da TH (0,625mg de estrogênios eqüinos conjugados - EEC + 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona – AMP) em doenças cardiovasculares. Este mostrou que a TH não exercia efeito cardioprotetor e, considerando os riscos/benefícios, não deveria ser prescrita para prevenção de doenças crônicas. Na época não foi considerado o perfil das pacientes, como idade média de 63 anos no início do recrutamento, para generalizar estas conclusões para todas as usuárias de TH. Como consequência, houve uma mudança

radical nas indicações de TH, limitando o seu uso a mulheres muito “sintomáticas”, pelo menor tempo necessário e com uso da menor dose efetiva para controle dos sintomas.

Como os resultados do WHI contradiziam aqueles anteriormente obtidos em estudos experimentais e observacionais ^(20, 21, 22), os quais mostravam resultados cardiovasculares positivos com o uso da TH, buscou-se uma explicação lógica para este paradoxo. Concluiu-se que as características da população estudada estão distantes daquelas em que normalmente se indica o início da hormonioterapia. Provavelmente em pacientes mais jovens, nas quais o início da TH precedeu a menopausa ou ocorreu nos primeiros anos após a menopausa (período conhecido como “janela de oportunidade”), a TH pode ter um efeito cardioprotetor ⁽²³⁾. Isto porque nestas pacientes de idade próxima a da menopausa, há maior probabilidade de o endotélio estar saudável e o uso do estrogênio pode ser benéfico, reduzindo lesões precursoras de aterosclerose. Porém quando o endotélio está lesado (mais comum em pacientes mais velhas), o estrogênio pode deflagrar respostas trombogênicas, pró-inflamatórias e vasoconstritoras, afetando negativamente as placas ateromatosas estabelecidas ⁽²⁴⁾.

Neste cenário, a abordagem terapêutica do climatério tem sido alvo de debates, e a época em que climatério era apenas sinônimo de hormonioterapia para todas as mulheres já passou. Agora a abordagem do climatério é mais complexa, envolvendo mudança de estilo de vida e abordagens medicamentosas, em grupos selecionados de pacientes. A seguir, serão discutidas as principais opções terapêuticas para este período.

2.1 Mudança de estilo de vida

Aproveitando que esta é uma fase de intensas mudanças na vida da mulher, a paciente pode estar mais aberta ao aconselhamento para melhoria do seu estilo de vida.

As mudanças de estilo de vida envolvem adequação da dieta, do peso, início de prática de atividade física e cessação de hábitos prejudiciais (como o tabagismo e a ingestão excessiva de álcool). Esta orientação deve ser dada a todas as pacientes e pode garantir bem-estar na fase de sintomas da transição menopausal, reduzindo os sintomas vasomotores leves ^(12, 23).

- **Peso:** a obesidade tornou-se um problema de saúde pública e, no climatério, constitui não só um fator de risco para várias doenças (hipertensão arterial, resistência à insulina, diabetes mellitus, coronariopatia, câncer de endométrio, tromboembolismo venoso) da mesma forma que em outras faixas etárias, como também está associada a aumento da frequência e severidade dos fogachos ^(4, 12). A redução de apenas 5-10% do peso corporal é capaz de reduzir muitas das complicações metabólicas relacionadas à obesidade ⁽²⁵⁾, porém ainda faltam estudos para sabermos se a redução de peso influencia a intensidade dos sintomas vasomotores ⁽¹²⁾. Mesmo assim, deve ser encorajada a perda de peso, a fim de se reduzir a morbidade associada ao excesso de peso.
- **Climatizar o ambiente:** estudos observacionais mostraram que a redução da temperatura ambiente com o uso de condicionadores de ar é capaz de minimizar o impacto as ondas de calor ⁽²⁶⁾.
- **Dieta:** quando a paciente necessita perder peso, a dieta deve ser instituída conjuntamente com o nutricionista. Nas pacientes que não necessitam de dieta especial, o ginecologista deverá fornecer algumas orientações básicas como: redução de uso de gorduras (porém o uso de azeite de oliva deve ser encorajado), consumo de quatro a cinco porções de frutas e/ou verduras ao dia, aumento de fibras e grãos integrais, limitar o consumo de sal e acrescentar peixe duas vezes por semana ^(23, 27).

- **Consumo de cálcio e vitamina D:** Pela importância da verificação da ingestão de cálcio nesta faixa etária, esta orientação está destacada. O cálcio é o mineral mais abundante do corpo e sua importância para saúde óssea já é bem estabelecida. Além disso, é um adjuvante para o sucesso das medicações utilizadas para o tratamento da osteoporose (TH, bisfosfonatos, calcitonina ou modulares seletivos dos receptores de estrogênios). O consumo mínimo de cálcio elementar varia de acordo com a idade e com o uso ou não de TH. A Tabela 1 apresenta as recomendações diárias de ingestão de cálcio elementar, bem como as fontes de cálcio na dieta. É importante ressaltar que é preferível a extração de cálcio dos alimentos do que a suplementação em drágeas ou comprimidos, a não ser que a paciente não tolere os alimentos ricos em cálcio. Dos suplementos disponíveis, o carbonato de cálcio é o que tem maior biodisponibilidade de cálcio elementar (40%), enquanto que o citrato de cálcio apresenta apenas 21% de cálcio elementar ⁽²⁸⁾. Com relação à vitamina D, sabe-se que esta é necessária para a absorção intestinal do cálcio. A orientação, para pacientes de pele branca, de 5 a 15 minutos exposição ao sol nos membros superiores e inferiores, três vezes por semana, já é suficiente para garantir o aporte desta vitamina. Já para pacientes negras ou mulatas, a exposição solar deve durar 10 minutos mais que a preconizada para pele branca, pois a melanina reduz a produção de vitamina D pela pele ⁽⁹⁾. A suplementação de vitamina D deve ser reservada a pacientes institucionalizados ou que não tem exposição regular ao sol, sendo preconizado 400 UI/dia para mulheres com idade menor ou igual a 50 anos, enquanto para aquelas com mais de 50 anos, deve-se repor 800 UI/dia ^(28, 29).

- **Exercícios físicos:** a orientação de exercícios físicos moderados por pelo menos 30 minutos/dia, três vezes por semana, constitui a orientação mínima. O ideal seria que estes exercícios ocorressem todos os dias da semana ⁽²⁷⁾. Para o sistema cardiovascular, os exercícios aeróbicos são os mais importantes (caminhada, natação, bicicleta), porém exercícios de resistência duas vezes por semana podem ser benéficos, sobretudo para massa óssea ⁽²³⁾.
- **Abandono de hábitos prejudiciais:** O consumo de álcool deve ser reduzido para no máximo 20g/dia e o tabagismo deve ser suspenso ^(23, 27).

2.2 Terapia Hormonal

A TH inclui classicamente o uso de estrogênios isolados, naquelas pacientes histerectomizadas, ou associados a progestagênios, para aquelas com o útero, a fim de prevenir a hiperplasia endometrial secundária à estrogênio-terapia isolada ^(23, 30). Além destas opções clássicas, há também a tibolona, um progestagênio sintético que possui ação estrogênica, progestagênica e androgênica ⁽³¹⁾.

Atualmente, a TH deve ser indicada para pacientes com sintomas vasomotores (como fogachos e sudorese noturna) e/ou secundários à atrofia urogenital, sendo que, neste último caso, pode-se optar por terapia tópica isoladamente ^(13, 23, 30, 32). Para pacientes com indicação de profilaxia medicamentosa para redução do risco de osteoporose, as evidências suportam a eficácia da TH. Nesta eventualidade, a relação risco-benefício deverá ser analisada, além das outras opções medicamentosas não hormonais disponíveis. Os demais sintomas como diminuição da libido, distúrbios do sono, humor oscilante e dores musculares/articulares podem também melhorar com o uso de TH, mas não se constituem em indicação clássica de TH ⁽²³⁾. Nas que possuem

indicação, a TH deve ser individualizada, buscando selecionar a melhor combinação estro-progestagênica para cada caso.

Para distúrbios de libido, a TH convencional resolve a maioria dos casos associados ao hipoestrogenismo, porém, há pacientes que não respondem a esta opção medicamentosa e a tibolona pode ser mais eficaz nestes casos ⁽³¹⁾. Quando comparada a TH convencional, há estudo que demonstrou maior frequência de relações sexuais e satisfação em usuárias de tibolona ⁽³³⁾. Outro estudo mostrou semelhança do padrão de orgasmo e frequência sexual entre usuárias de tibolona e de reposição hormonal com estrogênio associado a androgênio, e estas foram melhores que a TH convencional e o placebo ⁽³⁴⁾.

Para sintomas de atrofia urogenital e vasomotores, a TH (estrogênio+ progestagênio ou tibolona) constitui a opção mais efetiva, não havendo formulação mais eficaz. Mesmo doses abaixo das convencionais são efetivas para controle destes sintomas. Algumas pacientes podem necessitar de aumento da dose ou mudança de via para abolição dos fogachos, o que deve ser individualizado. Recomenda-se que antes de proceder ao aumento de dose para o controle dos fogachos, deve-se tentar fracionar a dose que a paciente está ingerindo ou alterar a via de administração de TH ⁽¹²⁾. Para sintomas atróficos, o uso de preparações tópicas é eficaz, sem necessidade de complementação com progestagênio ^(23, 32).

Como para promover o alívio dos sintomas vasomotores não há uma escolha preferencial ⁽³⁵⁾, diferentes fatores deverão ser analisados quando da opção pelo esquema terapêutico e via de administração mais adequada à paciente, com destaque para a opção passível de minimizar o risco aumentado de trombose venosa ou câncer de mama, este último observado com o uso prolongado por mais de cinco anos de TH ⁽¹⁹⁾.

Em 2004, foi demonstrado que o tipo de estrogênio utilizado em TH tem influência no risco para tromboembolismo venoso (TEV). O uso de estrogênios equinos conjugados (EEC) está associado a aumento de risco para TEV comparado aos estrogênios esterificados, um estrogênio não disponível no Brasil [EEC= OR 1,7 (IC95 1,2–2,2) versus estrogênios esterificados = OR 0,9 (IC95 0,7–1,2)]⁽³⁶⁾. Esta diferença de risco foi atribuída ao fato do EEC produzir 52% mais resistência à proteína C ativada (marcador de trombose) do que os estrogênios esterificados, o que culmina em maior produção de trombina pelo EEC do que pelo último ⁽³⁷⁾. Em portadoras de trombofilias hereditárias, que apresentam risco basal elevado para TEV, o uso de EEC também produziu mais eventos trombóticos do que o uso de estrogênios esterificados, sendo que esta última formulação não aumentou significativamente o risco basal das voluntárias trombofílicas ⁽³⁸⁾. Estes dados não significam que se deva usar de rotina os estrogênios esterificados em pacientes trombofílicas, mas significam que há opções menos trombogênicas e quando indicada a TH, estas devem ser preferidas ao EEC, mesmo em pacientes sem risco aumentado para TEV. Estudos randomizados são necessários para confirmar se realmente os estrogênios esterificados são de fato associados à ausência de risco para trombose, uma vez que todos estes resultados advêm de estudos observacionais tipo caso-controle. Também são necessárias comparações do EEC com o 17-beta estradiol e o valerato de estradiol para identificar outras opções orais com menor risco de TEV.

Além do tipo de estrogênio, é importante a escolha do progestagênio, uma vez que este último pode modular os efeitos trombogênicos do estrogênio ^(39, 40, 41). Se para contracepção, parece haver menor risco para TEV quanto mais androgênico for o progestagênio associado ao estrogênio ^(42, 43), para TH no climatério, ainda dispomos de poucas evidências a respeito do progestagênio com menor risco para TEV. Em estudo

recente, tipo caso-controle, a progesterona micronizada e os derivados pregnanos (diidrogesterona, clormadinona) apresentaram menor risco de TEV do que os norpregnanos (acetato de nomegestrol e promegestrona) ⁽⁴⁴⁾, porém apesar de ser um estudo com desenho adequado, a amostra ainda é pequena para uma conclusão definitiva. Com relação à tibolona, seus efeitos na hemostasia parecem ser menores que a TH em dose convencional ⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾, porém não há concordância se a tibolona é mais deletéria ou benéfica para hemostasia que a TH em baixas doses ⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾. No entanto, não há evidência suficiente para afirmar que o risco de TEV em usuárias de tibolona é menor do que em usuárias de TH estro-progestagênica. Assim, em pacientes com risco aumentado para TEV ou com trombose prévia ou trombofilia não há indicação de uso da tibolona.

A associação estro-progestagênica está associada a um pequeno aumento no risco absoluto para câncer de mama (aumento de 7 casos/10.000 usuárias de TH/ano) ⁽¹⁹⁾, enquanto que o estrogênio isolado não promoveu aumento do risco de câncer de mama comparado ao placebo ⁽⁴⁹⁾. Apesar de trabalhos iniciais terem demonstrado que a tibolona reduz a densidade mamária em usuárias desta formulação e não induz a proliferação do epitélio mamário ⁽⁵⁰⁾, este composto mostrou ter maior risco câncer de mama comparado ao estrogênio isolado e menor risco quando comparado à associação estrogênio/progestagênio ⁽⁵¹⁾. Para o risco de câncer de mama, não há diferenças quanto ao tipo e dose de estrogênio utilizado ⁽⁵¹⁾. Quanto ao progestagênio utilizado, há evidências iniciais que a progesterona micronizada possa oferecer um menor risco, mas estas advêm de modelo animal ⁽⁵²⁾ ou de estudo observacional ⁽⁵³⁾, necessitando de ensaios clínicos randomizados para uma conclusão definitiva.

A via de administração da TH não tem diferença quanto ao risco de câncer de mama. Já com relação ao risco de TEV, a via de administração hormonal para TH no

climatério é importante. Isto porque as evidências atuais sugerem que a via transdérmica parece não aumentar o risco de TEV ^(44,54) comparado à via oral, mesmo com a adição do progestagênio ⁽⁵⁴⁾. O sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) pode ser utilizado no climatério para controle de sangramento e para contracepção ^(55, 56). Algumas evidências suportam eficácia deste dispositivo na proteção contra hiperplasia endometrial secundária à estrogênio-terapia, sugerindo que o mesmo poderia ser utilizado para pacientes que desejam este modo de administração de progestagênio ou para aquelas que não toleram a progesterona via oral na reposição hormonal, o que precisa ser reforçado por estudos com maiores casuísticas ^(30, 56). Também, não dispomos de dados sobre o risco de TEV ou de câncer de mama quando o SIU-LNG é utilizado em combinação com a estrogênio-terapia no climatério.

Quanto à dose utilizada, para câncer de mama não há relação entre dose (convencional versus baixa dose) e risco para o desenvolvimento de neoplasia. Já para TEV, doses menores estão associadas a menores riscos de ocorrência desta morbidade ⁽³⁶⁾. Desta forma, as recomendações dos principais *guidelines* sobre o manejo do climatério apontam como estratégia o uso da menor dose eficaz para controle dos sintomas desta fase, no intuito de garantir menores efeitos adversos associados ao uso da TH ^(12, 13, 23, 30). A Tabela 2 coloca a classificação da TH quanto à dosagem utilizada.

Por quanto tempo podemos usar a TH? As recomendações iniciais orientam para o menor tempo possível e não estender mais do que cinco anos de uso ^(12, 13). Porém a IMS, em 2007, orienta que não há evidências suficientes para limitar o tempo de uso da TH, uma vez que não há nenhum ensaio clínico randomizado com amostra adequada para responder esta pergunta. Assim, sugere-se que a cada ano, a manutenção ou não da TH deva ser discutida com a paciente, avaliando riscos/benefícios para uma decisão informada. No momento de suspensão da TH, a parada abrupta da droga pode causar

retorno dos fogachos. Assim, há opção de decréscimo gradual da dose ou espaçamento entre as tomadas. Porém, salientamos que não há nenhum estudo que indique qual método é superior ao outro, em relação à prevenção de reaparecimento dos fogachos, após interrupção da TH ^(12,30), cabendo ao ginecologista esta decisão.

Por último, qual a melhor TH? Não há uma TH ideal, cada paciente poderá se adaptar melhor com um ou outro composto, dose e via de administração. A figura 2 mostra o organograma que usamos como sugestão de conduta. A princípio, por termos evidências iniciais que os compostos similares aos produzidos pelo nosso organismo são mais seguros do ponto de vista de risco para TEV, quando optada pela via oral, indicamos o uso da menor dose de 17-beta estradiol ou valerato de estradiol associado à progesterona micronizada. Devemos lembrar às pacientes que os regimes de baixa dosagem levam até quatro semanas para reduzir os sintomas vasomotores e é prudente manter por 3 meses para reavaliação da adequação da TH e, caso necessário, proceder à troca da TH.

2.3 Antidepressivos e outras medicações para sintomas vasomotores

Apesar de serem a primeira escolha para a promoção do alívio dos sintomas vasomotores, há pacientes que têm contra-indicação ou não desejam a TH, porém desejam reduzir a intensidade destes sintomas. Para considerar que uma medicação é eficaz para estes sintomas, esta deve ser superior ao placebo, que em muitos trabalhos reduzem a incidência de fogachos em até 50% ⁽¹²⁾.

Uma das opções para estas mulheres são os antidepressivos ⁽⁵⁷⁻⁶⁰⁾. Estes agem alterando as concentrações centrais de serotonina e/ou noradrenalina. Os mais estudados para este fim são os pertencentes à classe dos inibidores da recaptação de serotonina e inibidores da recaptação da serotonina/noradrenalina (fluoxetina-20 mg/dia; paroxetina

25 mg/dia e venlafaxina 37,5 a 150 mg/dia)^(12, 13). Há estudos controlados, porém com amostras pequenas e por pouco tempo de observação, mostrando que os antidepressivos apresentam eficácia superior a do placebo, porém parecem ter mais resultados positivos em sobreviventes de câncer de mama do que em pacientes saudáveis⁽²³⁾. Normalmente o início de controle dos sintomas ocorre com 15 dias de uso e não está determinado por quanto tempo usar. As indicações destas medicações são apenas os sintomas vasomotores e distúrbios do humor, não tendo mais efeito redutor sobre qualquer outro sintoma climatérico. Como efeito adverso, pode ocorrer piora da libido⁽¹³⁾. No momento da suspensão, a retirada da droga deve ser gradual, devido à possibilidade de rebote⁽¹²⁾.

Outras opções farmacológicas incluem: gabapentina (900 mg/dia), clonidina (0,05 a 0,1 mg/dia), o acetato de medroxiprogesterona isolado (150 mg/mensal IM) e a metildopa (500-1000 mg/dia)^(12, 60). Destas, uma meta-análise, realizada recentemente para opções não-hormonais, suporta apenas o uso de gabapentina e clonidina, porém com desempenho inferior à TH⁽⁶⁰⁾. São opções de terceira linha, que são superiores ao placebo no controle dos sintomas, mas estes dados são oriundos de pequenos trabalhos, normalmente com sobreviventes de câncer de mama^(12, 13). Devem ser prescritas quando os antidepressivos não garantirem controle adequado dos sintomas vasomotores.

2.4 Medicções naturais

Esta classe é composta pelos fitoestrogênios, as isoflavonas, *Actaea racemosa* e *Cimicifuga racemosa*, *Piper methysticum*, Ginseng, *Trifolium pratense*, *Angelica sinensis*.

Após a divulgação dos dados do WHI (2002)⁽¹⁹⁾, houve muito interesse e procura pelos “hormônios naturais”, com a falácia de que por serem naturais, estes não

ofereceriam qualquer risco a saúde da mulher. Esta crença levou a prescrição de maneira indiscriminada destes compostos, sem levar em conta eficácia e risco associados à medicação.

- **Isoflavonas:** As isoflavonas são fitoestrogênios (derivados de planta), encontrados normalmente na soja. Estes compostos possuem afinidade com receptor de estrogênio (preferencialmente o β do que o α), podendo exercer efeitos agonistas e antagonistas ⁽⁶¹⁾. Desta forma, em muitos órgãos/sistemas, elas irão funcionar como estrogênio. A ingestão de soja na dieta tem várias vantagens, porém pouco efeito no controle dos fogachos, uma vez a quantidade de isoflavona é pequena na quantidade ingerida de soja na dieta ^(12, 13). Quanto ingerida sob a forma de comprimidos/cápsulas, deve-se considerar que os resultados são pouco expressivos, com controle de sintomas fracos-moderados, discretamente superior ao placebo. As doses mais eficazes estão acima de 40 mg/dia (50 a 160 mg/dia) ^(12, 60). Não temos dados de segurança em câncer de mama, câncer de endométrio, em doenças cardiovasculares e TEV, uma vez que os estudos acompanharam pacientes por no máximo 12 meses, sendo a maioria do seguimento inferior a 6 meses ⁽⁶⁰⁾. Assim, em pacientes com contra-indicação para estrogênio, é prudente não usar estas medicações até que tenhamos mais evidências a respeito de sua segurança.
- **Actaea racemosa e Cimicifuga racemosa:** são produtos que não possuem propriedades estrogênicas e o possível mecanismo de como estes compostos poderiam reduzir os fogachos não é conhecido ^(12, 13). Temos poucos estudos controlados sobre a eficácia destes comparados ao

placebo, indicando um pequeno efeito favorável desta medicação. Parece haver efeito hepático adverso com esta medicação, o que não foi adequadamente comprovado. Recentemente, foi publicado um ensaio clínico, randomizado e controlado de 244 mulheres chinesas, comparando a *Actaea racemosa* (40 mg/dia) com a tibolona (2,5 mg/dia), mostrando desempenho similar das duas drogas no controle de sintomas vasomotores, com a vantagem de ausência de efeitos adversos sérios com a primeira medicação, porém o tempo de seguimento das pacientes foi de apenas 3 meses ⁽⁶²⁾. Mais estudos são necessários para avaliar eficácia e segurança ⁽¹³⁾.

- **Piper methysticum:** Sem efeito comprovado superior ao placebo para sintomas vasomotores, com potencial efeito tóxico hepático ⁽¹³⁾.
- **Ginseng e Angelica sinensis:** sem evidências de redução de sintomas vasomotores superior ao placebo ^(12, 13).
- **Trifolium pratense:** apresenta fitoestrogênio em sua composição, podendo agir como um composto estrogênico. Seus efeitos parecem não diferirem do placebo, de acordo com meta-análise dos estudos realizados com este produto ⁽⁶⁰⁾. Além disto, não dispomos de dados de segurança sobre o *Trifolium pratense*.

Assim, apesar de parecerem atraentes por serem “naturais”, temos que ter o cuidado de alertar a paciente sobre a ausência de dados de segurança e que muitas destas opções não diferem muito dos efeitos promovidos pelo placebo.

2.5 Drogas utilizadas para osteoporose

Para o tratamento da osteoporose devido ao hipoestrogenismo dispomos de opções hormonais e não-hormonais.

- **Associação estroprogestagênia:** Das medicações hormonais, a TH composta por estrogênio isolado ou associado a um progestagênio é eficaz não só para prevenir a perda de massa óssea associada à falência ovariana, como também reduz o risco de fraturas osteoporóticas em qualquer sítio em mais de 27% ^(9, 23). As doses menores que as convencionais reduzem a perda óssea, porém faltam evidências a respeito do risco de fraturas ⁽⁹⁾. Após a cessação da TH, a redução do risco de fraturas desaparece após 5 anos de interrupção ⁽⁶³⁾. Considerando os riscos/benefícios, poderá ser indicado o uso de terapia estroprogestagênica para prevenção da osteoporose, em pacientes com risco aumentado para esta afecção e idade inferior a 60 anos, pesando-se também as vantagens/desvantagens das demais medicações com eficácia similar (bifosfonatos e raloxifeno, principalmente). A iniciação de TH após esta idade somente para este propósito, não é recomendada ⁽²³⁾.
- **Tibolona:** outra opção hormonal que comprovadamente reduz a perda de massa óssea. Porém, não há evidências conclusivas à respeito da redução do risco de fraturas osteoporóticas, pela ausência de estudos adequados publicados até o momento ^(9, 31).
- **Bifosfonatos:** são drogas que agem inibindo a atividade do osteoclasto e reduzindo sua vida útil, reduzindo assim a reabsorção óssea. Não há outro sítio de ação para estas drogas a não ser os ossos. São eficazes não só para prevenir a perda de massa óssea associada à falência ovariana, como também reduz o risco de fraturas osteoporóticas em 40 a 50%. Atualmente dispomos dos seguintes bisfosfonatos: alendronato de sódio (10mg/dia ou 70 mg/semana), risendronato

(35 mg/semana) e ibandronato (150 mg/mês). Após a descontinuação da droga, há evidências que o efeito protetor contra fraturas permaneça por pelo menos 5 anos. Com relação aos efeitos adversos, os mais comuns são os gastroesofagianos, como gastrite, esofagite e úlceras. Os bisfosfonatos são pouco absorvidos, cerca de 0,5% de sua dose oral total, desta forma devem ser ingeridos em jejum, pelo menos 30 minutos antes do café da manhã. Há uma preocupação teórica de supressão da formação óssea, com desenvolvimento de osteonecrose. A osteonecrose só foi associada a doses elevadas de bisfosfonatos, usadas em pacientes com câncer, sem descrição deste fenômeno em doses baixas habituais para osteoporose, em estudos com alendronato e risendronato de 2 a 10 anos de duração ⁽⁹⁾. Até o momento, não há recomendação de um tempo ótimo de duração de tratamento com estes compostos.

- **SERMS (Moduladores seletivos dos receptores de estrogênio):** são compostos não-esteróides que agem com agonista ou antagonista dos receptores de estrogênio a depender do tecido. O raloxifeno é o único SERM liberado para este fim, com efeitos comprovados no aumento da massa óssea e redução de fraturas osteoporóticas em torno de 50% ^(9, 64). A dose é de 60 mg/dia. Esta medicação tem dois inconvenientes: aumento do risco para TEV (como a TH convencional) ^(65,66) e pode exacerbar os sintomas vasomotores ⁽⁹⁾. Nenhum outro efeito adverso grave foi reportado em 5 anos de seguimento. Uma vantagem da droga é a redução da incidência de câncer de mama invasivo em torno de 72% ⁽⁶⁶⁾. Após a descontinuação da droga, os efeitos de proteção de fraturas vão desaparecendo assim como os da estrogênio-terapia ⁽⁹⁾.
- **Ranelato de estrôncio:** é uma droga nova para o tratamento de osteoporose, mostrando aumento de massa óssea e redução de fraturas principalmente

vertebrais. Seu mecanismo de ação é de aumentar a formação e reduzir a reabsorção óssea. Normalmente a dose é de 2g/dia e esta droga já está disponível no Brasil. Os efeitos adversos incluem diarreia e como eventos graves, mas raros, o risco aumentado para TEV (OR=1,5, IC95%: 1,1-2,5) e alguns eventos neurológicos (perda de memória e convulsões), porém estes últimos precisam de mais investigações para podermos afirmar que se tratam ou não de eventos associados ao uso do ranelato ⁽⁶⁷⁾.

- **Hormônio das paratireóides (PTH):** é um hormônio anabólico que estimula a formação óssea pelo osteoblasto, conferindo aumento de massa óssea e redução do risco de fraturas. A dose é de 20 mcg/dia, via subcutânea, o que prejudica a aceitação da medicação por longos períodos. Os efeitos adversos mais freqüentes incluem câimbras e mais raramente, hipercalcemia, náuseas e tontura ⁽⁹⁾. Não há evidências que a associação com agente anti-reabsortivo seja mais benéfica ⁽²³⁾.
- **Calcitonina:** É um agente anti-reabsortivo e é utilizado em forma de spray nasal apenas para tratamento de osteoporose, reduzindo o risco de fraturas em 33% comparado ao placebo. Tem a vantagem de reduzir as dores provocadas por fraturas vertebrais osteoporóticas de compressão, porém como é menos potente que as demais opções, sua indicação fica limitada a pacientes com fraturas dolorosas ⁽⁹⁾.

2.6 Conclusões

- O Climatério é um período de intensas transformações na mulher, marcando a transição da vida reprodutiva para a não reprodutiva. É importante, durante esta fase, o reconhecimento de sintomas climatéricos que atrapalham a qualidade de

vida das pacientes. Nenhum exame é necessário para diagnosticar o climatério e a Síndrome Climatérica pode ser definida como o conjunto de sinais e sintomas observados em mulheres climatéricas, decorrentes, principalmente, do hipoestrogenismo pela falência gonadal.

- Além do reconhecimento de sintomas, é necessário o rastreamento de doenças de morbi-mortalidade aumentadas nesta faixa etária.
- Independentemente da presença de sintomas, as orientações de mudança de estilo de vida devem ser recomendadas.
- Nas pacientes com sintomas, é importante a discussão de tratamento, orientando as opções disponíveis, com seus riscos e benefícios.
- A indicação de TH é para pacientes sintomáticas (sintomas vasomotores ou urogenitais atróficos). Para pacientes com risco aumentado de osteoporose e idade abaixo de 60 anos, a TH poderá ser recomendada, após analisada a relação custo/benefício e as outras opções medicamentosas disponíveis.
- Para sintomas vasomotores, a TH é a primeira linha de medicação, seguida pelos antidepressivos, clonidina e gabapentina. A isoflavona, *actaea racemosa* e *cimicifuga racemosa* têm resultados conflitantes, mostrando discreta melhora em relação ao placebo. As demais opções são iguais ao placebo.
- Em relação à TH para sintomas vasomotores, não há combinação mais eficaz e nem diferença em relação à via. Além disso, doses baixas são igualmente eficazes a doses convencionais.
- Para sintomas urogenitais atróficos, o uso de estrogênio tópico é eficaz, sem necessidade de progestagênio associado.
- Considerando o risco para TEV, os hormônios similares aos produzidos pelo organismo parecem oferecer o menor risco. A via transdérmica também é

associada a menor risco de TEV que a via oral. Sempre utilizar a menor dose de estrogênio.

- Para risco de câncer de mama, a associação de progesterona micronizada parece não aumentar o risco, mas trata-se de trabalhos em animais e observacionais. A via, a dose e o tipo de estrogênio não alteram o risco deste câncer.
- Não há evidências fortes para limitar um tempo de uso de TH em mulheres que iniciaram na peri-menopausa. A cada ano, o uso de TH deve ser reavaliado e discutido conjuntamente com a paciente.
- Para osteoporose, considerar os efeitos adversos do possível tratamento na escolha da terapêutica a ser empregada.

Por último, este não é um período patológico, desta forma não devemos medicalizá-lo sem necessidade. Mas alterações fisiológicas podem perturbar a qualidade de vida da paciente e é papel do ginecologista minimizar este incômodo. Quando indicada a TH, devemos lembrar que não há uma TH ideal para todas as mulheres e que é necessária a individualização das necessidades de cada paciente.

Referências Bibliográficas

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Diretoria de Pesquisas. Departamento de População e Indicadores Sociais, 2001.
2. World Health Organization. Research on menopause in the 1990's: report of a WHO scientific group. WHO Technical Report Series 866, Geneva, 1994.
3. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, Woods N. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril*. 2001; 76(5): 874-8.

4. Gold EB, Bromberger J, Crawford S, Samuels S, Greendale GA, Harlow SD, Skurnick J. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol.* 2001; 153(9): 865-74.
5. van Noord PA, Dubas JS, Dorland M, Boersma H, te Velde E. Age at natural menopause in a population-based screening cohort: the role of menarche, fecundity, and lifestyle factors. *Fertil Steril* 1997; 68(1): 95-102.
6. Torgerson DJ, Avenell A, Russell IT, Reid DM. Factors associated with onset of menopause in women aged 45-49. *Maturitas* 1994; 19(2): 83-92.
7. Kaczmarek M. The timing of natural menopause in Poland and associated factors. *Maturitas* 2007; 57(2): 139-53.
8. Pedro AO, Pinto Neto AM, Paiva LH, Osis MJ, Hardy E. Age at natural menopause among Brazilian women: results from a population-based survey. *Cad Saude Publica.* 2003; 19(1): 17-25.
9. North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2006; 13(3): 340-67.
10. Mitchell ES, Woods NF, Mariella A. Three stages of the menopausal transition from the Seattle Midlife Women's Health Study: toward a more precise definition. *Menopause.* 2000; 7(5): 334-49.
11. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Maturitas* 1992; 14(2): 103-15.
12. North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2004; 11(1): 11-33.

13. NIH State-of-the-Science Conference Statement on Management of Menopause-Related Symptoms. NIH Consens State Sci Statements.2005; 22(1) 1–38.
14. Freeman EW, Sammel MD, Grisso JA, Battistini M, Garcia-Espagna B, Hollander L. Hot flashes in the late reproductive years: risk factors for African American and Caucasian women. *J Women Health Gend Based Med* 2001; 10: 67-76.
15. Feldman BM, Voda A, Gronseth E. The prevalence of hot flash and associated variables among perimenopausal women. *Res Nurs Health* 1985; 8: 261-268.
16. Chakravarti S, Collins WP, Newton JR, Oram DH, Studd JW. Endocrine changes and symptomatology after oophorectomy in premenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1977; 84: 769-775.
17. Burger HG, Dudley E, Mamers P, Groome N, Robertson DM. Early follicular phase serum FSH as a function of age: the roles of inhibin B, inhibin A and estradiol. *Climacteric* 2000; 3(1): 17-24.
18. Hale GE, Zhao X, Hughes CL, Burger HG, Robertson DM, Fraser IS. Endocrine features of menstrual cycles in middle and late reproductive age and the menopausal transition classified according to the Staging of Reproductive Aging Workshop (STRAW) staging system. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(8): 3060-7.
19. Writing Group for the Women's Health Initiative (WHI) Investigators. Risks and Benefits of Estrogen plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
20. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and

- primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133(12): 933–41.
21. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med* 1991; 325(11): 756-62.
 22. Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB, Koritnik DR, Parks JS, Wolfe MS, Clarkson TB. Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17-beta estradiol in ovariectomized monkeys. Lack of an effect of added progesterone. *Arteriosclerosis* 1990; 10(6): 1051-7.
 23. Board of the International Menopause Society, Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH, Schneider HP, Gambacciani M, Panay N. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007; 10(3): 181-94.
 24. The ESHRE Capri Workshop Group. Hormones and cardiovascular health in women. *Human Reproduction Update* 2006; 12 (5): 483–497.
 25. Pi-Sunyer FX. Use of lifestyle changes treatment plans and drug therapy in controlling cardiovascular and metabolic risk factors. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14 Suppl 3: 135S-142S.
 26. Kronenberg F, Barnard RM. Modulation of menopausal hot flashes by ambient temperature. *J Therm Biol* 1992; 17: 43-49.
 27. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(11): 1230-50.

28. North American Menopause Society. The role of calcium in peri- and postmenopausal women: 2006 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2006; 13(6): 862-77.
29. Osteoporosis Society of Canada, Scientific Advisory Board. 2002 Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis. *CMAJ* 2002; 167 (10 Suppl): S1-S34.
30. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007; 14(2): 168-82.
31. Kenemans P, Speroff L; International Tibolone Consensus Group. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas* 2005; 51(1): 21-8.
32. North American Menopause Society. 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: 355-69.
33. Nathorst-Böös J, Hammar M. Effect on sexual life--a comparison between tibolone and a continuous estradiol-norethisterone acetate regimen. *Maturitas*. 1997; 26(1): 15-20.
34. Castelo-Branco C, Vicente JJ, Figueras F, Sanjuan A, Martínez de Osaba MJ, Casals E, et al. Comparative effects of estrogens plus androgens and tibolone on bone, lipid pattern and sexuality in postmenopausal women. *Maturitas* 2000; 34(2): 161-8.
35. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA* 2004; 291(13): 1610-20.

36. Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, Reiner AP, Lumley T, Weiss NS, et al. Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292(13): 1581-7.
37. Smith NL, Heckbert SR, Doggen CJ, Lemaitre RN, Reiner AP, Lumley T, et al. The differential association of conjugated equine estrogen and esterified estrogen with activated protein C resistance in postmenopausal women. *J Thromb Haemost*. 2006; 4(8): 1701-6.
38. Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, Reiner AP, Lumley T, Rosendaal FR, et al. Conjugated equine estrogen, esterified estrogen, prothrombotic variants, and the risk of venous thrombosis in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26(12): 2807-12.
39. Rosing J, Tans G, Nicolaes GA, Thomassen MC, van Oerle R, van der Ploeg PM, et al. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral contraceptives. *Br J Haematol*. 1997; 97(1): 233-8.
40. Kemmeren JM, Algra A, Meijers JC, Tans G, Bouma BN, Curvers J, et al. Effect of second- and third-generation oral contraceptives on the protein C system in the absence or presence of the factor V Leiden mutation: a randomized trial. *Blood* 2004; 103(3):927-33.
41. Conard J. Biological coagulation findings in third-generation oral contraceptives. *Human Reproduction Update* 1999; 5(6): 672-80.
42. van Vliet HA, Frolich M, Christella M, Thomassen LG, Doggen CJ, Rosendaal FR, et al. Association between sex hormone-binding globulin levels and activated protein C resistance in explaining the risk of thrombosis in users of

- oral contraceptives containing different progestogens. *Hum Reprod* 2005; 20(2): 563-8.
43. Odland V, Milsom I, Persson I, Victor A. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81(6): 482–90.
44. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. 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.
45. Eilertsen AL, Qvigstad E, Andersen TO, Sandvik L, Sandset PM. Conventional-dose hormone therapy (HT) and tibolone, but not low-dose HT and raloxifene, increase markers of activated coagulation. *Maturitas* 2006 Oct 20;55(3):278-87.
46. Eilertsen AL, Sandvik L, Mowinckel MC, Andersen TO, Qvigstad E, Sandset PM. Differential effects of conventional and low dose oral hormone therapy (HT), tibolone, and raloxifene on coagulation and fibrinolysis. *Thromb Res* 2007; 120(3): 371-9.
47. Eilertsen AL, Liestol S, Mowinckel MC, Hemker HC, Sandset PM. Differential impact of conventional and low-dose oral hormone therapy (HT), tibolone and raloxifene on functionality of the activated protein C system. *Thromb Haemost* 2007; 97(6): 938-43.
48. Skouby SO, Sidelmann JJ, Nilas L, Jespersen J. A comparative study of the effect of continuous combined conjugated equine estrogen plus medroxyprogesterone acetate and tibolone on blood coagulability. *Hum Reprod* 2007; 22(4): 1186-91.

49. Writing Group for the Women's Health Initiative (WHI) Investigators. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291(14): 1701-12.
50. Vanhooeke BW, Bracke ME, Kloosterboer HJ, Depypere HT. Tibolone and its metabolites inhibit invasion of human mammary carcinoma cells in vitro. *Maturitas* 2006; 54(3): 229-37.
51. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the MillionWomen Study. *Lancet* 2003; 362: 419–27.
52. Wood CE, Register TC, Lees CJ, Chen H, Kimrey S, Cline JM. Effects of estradiol with micronized progesterone or medroxyprogesterone acetate on risk markers for breast cancer in postmenopausal monkeys. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 101(2): 125-34.
53. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005; 114(3): 448-54.
54. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362: 428–32.
55. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2004.
56. Inki P. Long-term use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 2007; 75(6 Suppl): S161-6.

57. Stearns V, Isaacs C, Rowland J, Crawford J, Ellis MJ, Kramer R, et al. A pilot trial assessing the efficacy of paroxetine hydrochloride (Paxil) in controlling hot flashes in breast cancer survivors. *Ann Oncol* 2000; 11: 17-22.
58. Weitzner MA, Moncello J, Jacobsen PB, Minton S. A pilot trial of paroxetine for the treatment of hot flashes and associated symptoms in women with breast cancer. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 337-345.
59. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, Quella SK, Stella PJ, Mailliard JA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1578-1583.
60. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295(17): 2057-71.
61. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 1998; 139(10): 4252-63.
62. Bai W, Henneicke-von Zepelin HH, Wang S, Zheng S, Liu J, Zhang Z, et al. Efficacy and tolerability of a medicinal product containing an isopropanolic black cohosh extract in Chinese women with menopausal symptoms: a randomized, double blind, parallel-controlled study versus tibolone. *Maturitas* 2007; 58(1): 31-41.
63. Harris ST, Eriksen EF, Davidson M, Ettinger MP, Moffett Jr AH Jr, Baylink DJ, et al. Effect of combined risedronate and hormone replacement therapies on bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(5): 1890-7.

64. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282(7): 637-45.
65. Grady D, Ettinger B, Moscarelli E, Plouffe L Jr, Sarkar S, Ciaccia A, et al. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Safety and adverse effects associated with raloxifene: multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Obstet Gynecol* 2004; 104(4): 837-44.
66. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999; 281(23): 2189-97.
67. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Oct 18;(4):CD005326.

Estágios	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
	IDADE REPRODUTIVA			TRANSIÇÃO MENOPAUSAL		PÓS-MENOPAUSA		
Terminologia	Inicial	Pico	Tardia	Inicial	Tardia	Inicial	Tardia	
				PERIMENOPAUSA				
Duração do Estágio	VARIÁVEL			VARIÁVEL		1 ano	4 anos	Até à 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	(a)	AMENORRÉIA	
Endócrino	FSH normal		FSH ↑	FSH ↑		FSH ↑		

Figura 1: Estágios reprodutivos segundo o *Stages of Reproductive Aging Workshop*, 2001.

Tabela 1: Ingestão diária recomendada de cálcio elementar

National Institutes of Health

- Mulheres na pré-menopausa entre 25 – 50 anos 1000 mg
- Mulheres na pós-menopausa (< 65 anos) em uso de TH 1000 mg
- Mulheres na pós-menopausa (< 65 anos) sem TH 1500 mg
- Mulheres com idade \geq 65 anos 1500 mg

Osteoporosis Society of Canadá

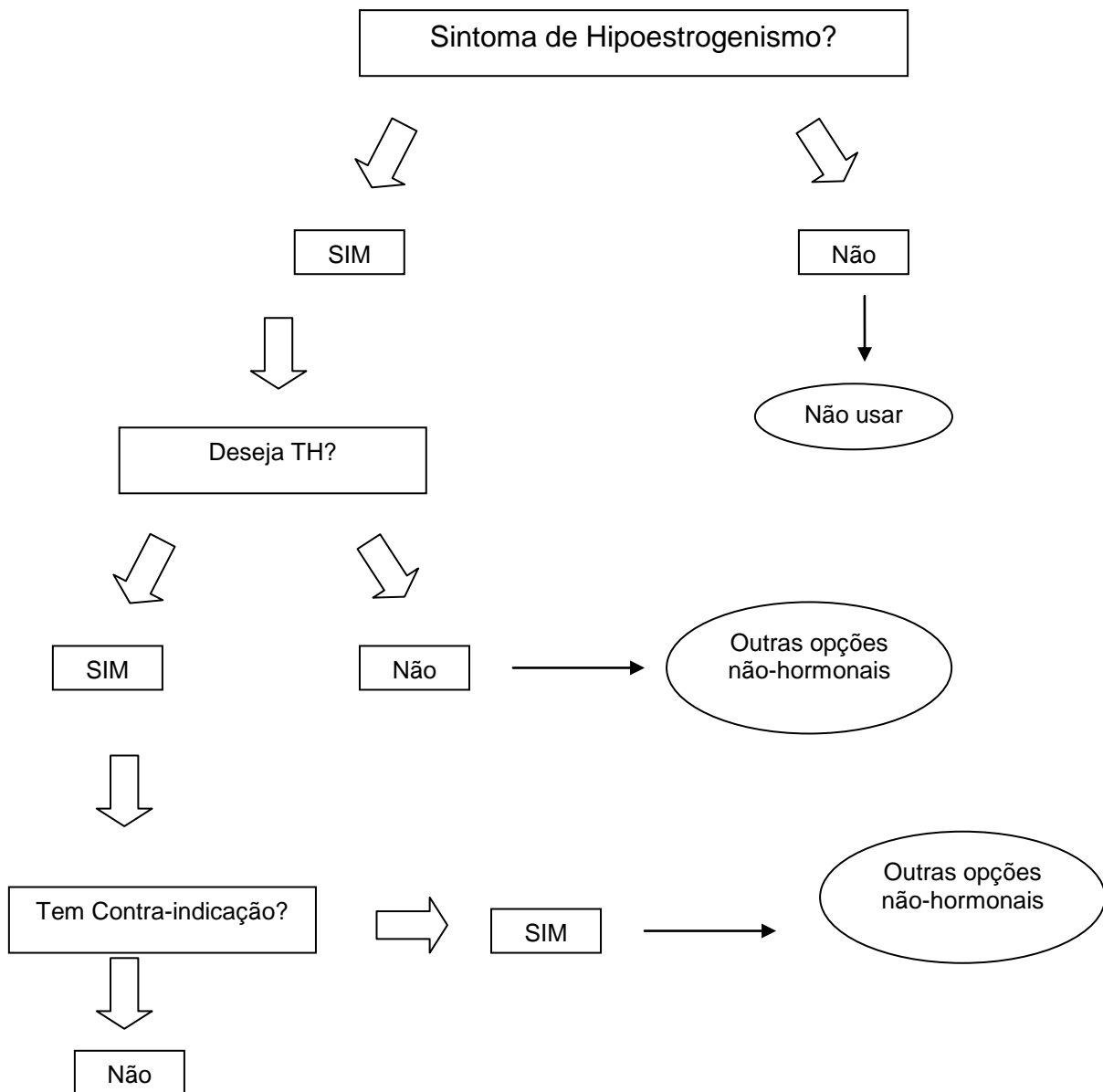
- Todas mulheres menopausadas 1500 mg

Adaptada de *North American Menopause Society*, 2006 ⁽²⁸⁾

TH = Terapia Hormonal

Tabela 2: Classificação da terapia hormonal quanto à dosagem utilizada

Tipo	Baixa dose	Dose convencional
17 β estradiol ou valerato de estradiol	< 1 mg/dia (0,5 mg/dia e 0,25 mg/dia)	1 mg/dia e 2 mg/dia
Estrogênios eqüinos conjugados	0,45 mg/dia e 0,3 mg/dia	0,625 mg/dia
Estradiol transdérmico	0,25 mcg/dia	50 mcg/dia
Tibolona	1,25 mg/dia	2,5 mg/dia



1ª OPÇÃO

VE ou 17 β estradiol 1mg + Progesterona Micronizada (100mg/dia, se contínuo) ou (200mg/dia por 12 dias se cíclico)

OU

Diidrogesterona (10mg/dia cíclico ou contínuo)

AVALIAÇÃO APÓS 3 MESES

Diminuição de libido	Mastalgia	Edema
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Trocar por Tibolona <li style="text-align: center;">OU ✓ Trocar P por outra mais androgênica (NETA ou LNG) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Alterar via <li style="text-align: center;">OU ✓ Tibolona <li style="text-align: center;">OU ✓ Trocar P por Drospirenona 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Trocar P por Drospirenona <li style="text-align: center;">OU ✓ Associar Espironolactona 50-100mg/dia

<p>Preferência pela via transdérmica</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Sintomas vasomotores persistentes após uso da via oral ✓ TG>300MG/DL ✓ HAS ✓ Risco aumentado para trombose
--

Figura 2: Organograma de conduta terapêutica no climatério