



INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY

THE SOCIETY FOR THE STUDY OF ALL ASPECTS OF THE CLIMACTERIC IN MEN AND WOMEN

Recomendações Atualizadas da IMS sobre a Terapia Hormonal Pós-Menopáusia

Editado em nome do Conselho da Sociedade Internacional de Menopausa (IMS) por Amos Pines (Presidente), David W. Sturdee (Secretário Geral), Martin H. Birkhäuser (Tesoureiro), Hermann P. G. Schneider, Marco Gambacciani e Nick Panay

INTRODUÇÃO

A década passada foi marcada por flutuações das opiniões referentes aos méritos e riscos da terapia hormonal pós-menopáusia. Em julho de 2002, o manejo da menopausa enfrentou importante guinada quando os primeiros dados do estudo da Iniciativa da Saúde da Mulher (WHI) foram divulgados. O estudo foi classificado como um teste básico de prevenção primária da doença cardíaca coronariana, embora o fato de a média etária de recrutamento ter sido de 63 anos não tivesse recebido suficiente importância naquela ocasião.

Os investigadores do WHI concluíram que a terapia hormonal (TH) não era cardioprotetora e, na verdade, a sua relação risco-benefício não favorecia o uso de hormônios na pós-menopausa para a prevenção de doenças crônicas. Consequentemente, houve mudança dramática nos hábitos de prescrição após a recomendação para que a TH fosse reservada para mulheres muito sintomáticas e limitar seu uso para ‘necessidades de curta-duração’ e para ‘menor dose eficaz’. Essa foi a atmosfera em que a Sociedade Internacional de Menopausa (IMS) iniciou o Workshop em Viena (dezembro de 2003) e o Relatório da Posição da IMS baseada nas discussões ocorridas no Workshop.

Olhando através das perspectivas globais e independente das restrições locais ou regionais impostas pelas autoridades oficiais da saúde, esta Declaração da IMS exigiu abordagem mais equilibrada quanto à interpretação dos dados científicos sobre o uso de hormônios que estavam disponíveis em 2003. A partir de então, informações adicionais foram acumuladas das duas ramificações do estudo WHI, de estudos observacionais e de outros estudos, permitindo análise mais abrangente de todas as questões relacionadas ao uso de hormônio na pós-menopausa. Em vista disso, o Conselho da IMS decidiu que era o momento de atualizar a Declaração de 2004 e ampliar seu escopo para o manejo da menopausa e da saúde da mulher adulta em geral. Mais de 30 especialistas de vários campos da medicina da menopausa analisaram as últimas informações em um Workshop realizado em Budapeste em fevereiro de 2007.

As seguintes Recomendações expressam o ponto-de-vista da IMS com relação aos princípios da terapia hormonal em períodos da peri e pós-menopausa. Desde o início ao final das Recomendações, o termo TH será usado para abranger todas as terapias, incluindo os estrogênios, progestagênios, terapias combinadas e tibolona. A Declaração da IMS anterior de 2004 continua válida e serve como base para as atuais Recomendações Atualizadas.

Estamos conscientes das variações geográficas relacionadas às diferentes prioridades da assistência médica, diferentes prevalências de doenças e costumes específicos de um país, comunidade médica e autoridades da saúde com relação ao manejo da menopausa, as quais podem, todas, impactar a terapia hormonal. As seguintes recomendações, portanto, fornecem visão simples e global, que servem como plataforma comum sobre questões relacionadas aos vários aspectos do tratamento hormonal. Essas Recomendações foram analisadas e discutidas por representantes de mais de 60 Sociedades Regionais e Nacionais de Menopausa de todos os continentes. Essas Recomendações podem ser facilmente adaptadas e modificadas de acordo com as necessidades locais.

PRINCÍPIOS REGENTES

A terapia hormonal deverá ser parte de estratégia geral, que inclua recomendações sobre o estilo de vida com relação à dieta, exercícios, tabagismo e álcool, com o objetivo de manter a saúde das mulheres pós-menopausadas. A TH deve ser individualizada e ajustada de acordo com os sintomas e necessidades de prevenção, bem como o histórico pessoal e familiar, resultados de investigações relevantes e expectativas e preferências da mulher. Os riscos e os benefícios da TH para mulheres na época da menopausa são diferentes quando comparados com os de mulheres mais velhas.

A TH inclui ampla faixa de produtos hormonais e vias de administração, com riscos e benefícios potencialmente diferentes. Portanto, o termo ‘efeito de classe’ é confuso e impróprio. Mulheres que experimentam a menopausa iatrogênica ou espontânea antes dos 45 anos e particularmente antes dos 40 estão sob risco mais alto de doença cardiovascular e osteoporose. Elas se beneficiarão da reposição hormonal, que deve feita pelo menos até a idade normal da menopausa.

O aconselhamento deverá informar sobre os benefícios e riscos da TH em termos simples, por exemplo, números absolutos em vez de mudanças de porcentagem da linha basal expressas como risco relativo. Isso permite que a mulher e seu médico tomem uma decisão bem informada sobre a TH. A TH não deve ser recomendada sem clara indicação de seu uso. As mulheres que adotam a TH devem fazer pelo menos uma consulta anual que inclua exame físico, atualização do histórico médico, investigações laboratoriais e por imagem relevantes e discussão sobre o estilo de vida.

Não há razões para impor limites obrigatórios na duração do tratamento. Continuar ou não a terapia deverá ser uma decisão a critério da usuária de hormônio devidamente informada e de seu médico, dependendo das metas específicas e de estimativa objetiva dos benefícios e riscos. A titulação por dose deve ser a mínima eficaz. Doses menores de TH rotineiramente usada podem manter a qualidade de vida em grande parte das usuárias. Faltam ainda dados de longo prazo sobre as doses menores com relação ao risco de fraturas e implicações cardiovasculares.

Em geral, o progestagênio deverá ser adicionado ao estrogênio sistêmico para todas as mulheres com útero, para impedir a hiperplasia endometrial e câncer. Entretanto, a progesterona natural e alguns progestagênios oferecem efeitos benéficos específicos que podem justificar seu uso, além das ações esperadas no endométrio. Estrogênios vaginais de baixa dose, administrados para o alívio da atrofia urogenital, não requer medicação conjunta de progestagênio. A administração direta de progestagênio à cavidade endometrial a partir da vagina ou por sistema intra-uterino é lógico e pode minimizar os efeitos sistêmicos.

A reposição de androgênio deve ser reservada para mulheres com sintomas e sinais clínicos de insuficiência androgênica. Em mulheres com ooforectomia bilateral ou insuficiência adrenal, a reposição androgênica oferece efeitos benéficos significativos, em particular sobre a qualidade de vida relacionada à saúde e à função sexual.

BENEFÍCIOS DA TERAPIA HORMONAL

Geral

A TH continua sendo a terapia mais eficaz para sintomas vasomotores e urogenitais decorrentes da deficiência estrogênica. Outras queixas relacionadas à menopausa, como dores musculares e articulares, oscilações do humor, perturbações do sono e disfunção sexual (incluindo redução da libido) podem melhorar durante a TH. A qualidade de vida e a sexualidade são os fatores-chave a serem considerados no manejo da senescência da mulher. A administração de TH individualizada (incluindo as preparações androgênicas quando apropriadas) melhora tanto a sexualidade quanto a qualidade geral de vida.

Osteoporose pós-menopausa

A TH é eficaz na prevenção da perda óssea associada à menopausa e na redução da incidência de todas as fraturas relacionadas à osteoporose, incluindo a vertebral e a do quadril, mesmo em pacientes de baixo risco. Embora a magnitude do declínio na renovação óssea esteja relacionada à dosagem de estrogênio, mesmo inferior à dose padrão, as preparações mantêm influência positiva nos índices ósseos na maioria das mulheres. Com base em evidência atualizada sobre a eficácia, custo e segurança, a TH é a terapia apropriada de primeira linha para mulheres pós-menopausadas que apresentam alto risco de fratura, particularmente abaixo de 60 anos e para a prevenção da perda óssea em mulheres em menopausa prematura. O efeito protetor da TH sobre a densidade mineral óssea diminui após o término da terapia a uma taxa não previsível, embora algum grau de proteção à fratura possa permanecer após a sua interrupção.

Iniciar a TH com a dose padrão não é recomendado para fins exclusivos de prevenção de fraturas após os 60 anos. Para continuar a TH após os 60 anos com a única finalidade de prevenção de fraturas deve-se considerar os possíveis efeitos a longo prazo da dose específica e do método de administração da TH, em comparação com outras terapias comprovadas.

Doença cardiovascular

A doença cardiovascular é a principal causa de morbidade e mortalidade em mulheres pós-menopausadas. As principais medidas de prevenção primária (além de parar de fumar e

fazer dieta controlada) são a perda de peso, redução da pressão arterial e controle da diabetes e de lipídeos. Há evidência de que a TH pode ser cardioprotetora se iniciada na época da menopausa e continuada por longo tempo (freqüentemente referida como conceito de ‘janela da oportunidade’). A TH reduz marcadamente o risco de diabetes e, pela melhoria da resistência à insulina, ela atua positivamente em outros fatores de risco da doença cardiovascular, como o perfil lipídico e a síndrome metabólica.

Em mulheres com menos de 60 anos, recentemente menopausadas e sem doença cardiovascular prevalente, a iniciação da TH não provoca danos precoces e, de fato, reduz a morbidade e mortalidade cardiovascular. A continuação da TH além dos 60 anos deve ser decidida como parte da análise geral da relação risco/benefício.

Outros benefícios

A TH beneficia o tecido conectivo, a pele, as articulações e os discos intervertebrais. Ela pode reduzir o risco de câncer do cólon. Quando iniciada na época da menopausa ou por mulheres mais jovens pós-menopausadas, a TH está associada à redução de risco do mal de Alzheimer.

POTENCIAIS EFEITOS ADVERSOS GRAVES DA TERAPIA HORMONAL

Estudos sobre os riscos do uso da terapia hormonal na pós-menopausa têm focado principalmente o câncer de mama e endometrial, tromboembolismo venoso (embolia pulmonar ou trombose venosa profunda), acidente vascular cerebral e eventos coronários.

Câncer de mama

A incidência do câncer de mama varia de acordo com os diferentes países. Assim sendo, os dados atualmente disponíveis não podem ser obrigatoriamente generalizados. O grau de associação entre o câncer de mama e a TH na pós-menopausa continua controverso.

As mulheres devem ser tranquilizadas de que o possível risco de câncer de mama associado à TH é pequeno (inferior a 0,1% por ano). Com relação à TH combinada, os dados observacionais do Estudo de Um Milhão de Mulheres sugeriram que o risco de câncer de mama aumenta logo no primeiro ano, levantando graves reservas sobre possíveis falhas metodológicas. Ao contrário, dados controlados randomizados do estudo da Iniciativa da Saúde da Mulher (WHI) indica que nenhum aumento no risco foi observado em mulheres que iniciam a TH, por até sete anos. Deve-se observar que a maioria das participantes do estudo WHI estava acima do peso ou era obesa.

Dados do WHI e do Estudo da Saúde das Enfermeiras sugerem que a administração exclusiva de estrogênio por longo período, por sete e 15 anos, respectivamente, não aumenta o risco de câncer de mama em mulheres Americanas. Recentes estudos observacionais europeus sugerem que o risco pode aumentar após cinco anos. Não há dados suficientes para avaliar as possíveis diferenças na incidência do câncer de mama usando diferentes tipos e vias de administração de estrogênio, progesterona natural e progestagênios e androgênios.

A densidade mamográfica basal correlaciona-se com o risco de câncer de mama. Isso não se aplica necessariamente ao aumento da densidade mamográfica induzido pela TH. O

aumento relacionado à terapia combinada estrogênio-progestagênio na densidade mamográfica pode confundir a interpretação diagnóstica dos mamografias.

Câncer endometrial

A administração de estrogênio sem oposição induz ao estímulo do endométrio relacionado à dose. As mulheres com útero devem receber a suplementação de progestagênio.

O regime contínuo de estrogênio-progestagênio combinado está associado à incidência mais baixa de hiperplasia endometrial e câncer que ocorre na população normal.

Os sistemas de administração intra-uterina direta podem ter vantagens. Os regimes contendo doses baixas / ultra-baixas de estrogênio e progestagênio causam menos estímulo endometrial e menos sangramento.

Eventos cardiovasculares e tromboembolismo

O risco relacionado à TH para eventos tromboembólicos venosos graves aumenta com a idade (embora mínima até os 60 anos) e também é positivamente associado à obesidade e trombofilia. Evitando-se o metabolismo hepático de primeira passagem, o estrogênio transdérmico pode prevenir o risco associado à TH oral. O impacto sobre o risco de um evento tromboembólico pode também ser afetado pelo progestagênio, dependendo do tipo. As mulheres que iniciam tardiamente a TH em dose padrão podem ter risco transitório ligeiramente aumentado para eventos coronários. O risco de acidente vascular cerebral (AVC) está correlacionado à idade. A TH pode aumentar o risco de AVC após os 60 anos.

Os dados de segurança dos estudos de regimes de dose baixa e ultra-baixa de estrogênio e progestagênio são encorajadores.

TRATAMENTOS ALTERNATIVOS

A eficácia e segurança dos medicamentos complementares alternativos não foram demonstradas e estudos adicionais são necessários.

Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina, os inibidores seletivos da recaptção da noradrenalina e a gabapentina são eficazes na redução dos sintomas vasomotores em estudos de curta duração. A segurança a longo prazo requer avaliação adicional.

Não há razões médicas ou científicas para recomendar 'hormônios bioidênticos' não registrados. A medição dos níveis hormonais na saliva não é clinicamente útil. Essas preparações hormonais 'customizadas' não foram testadas em estudos e sua pureza e riscos são desconhecidos.

PESQUISA

Há urgente necessidade para pesquisa adicional, especialmente sobre méritos relativos das doses mais baixas, regimes e vias de administração.

CONCLUSÃO

A segurança da TH depende muito da idade. As mulheres com menos de 60 anos não devem se preocupar com o perfil de segurança da TH. Novos dados e reavaliação dos estudos mais antigos considerando a idade da mulher mostram que, para a maioria delas, os potenciais benefícios da administração da terapia hormonal para uma clara indicação são muitos e os riscos são poucos quando iniciada com poucos anos de menopausa. Em vista dos novos dados, as Autoridades Reguladoras devem analisar suas atuais recomendações como prioridade.

APÊNDICE: Principais mensagens das conferências, resumidas pelos palestrantes, sobre a saúde da mulher adulta apresentada no Workshop da IMS de Budapeste, em fevereiro de 2007.

ESTILO DE VIDA SAUDÁVEL

Exercício na menopausa – uma atualização

- Qualquer exercício físico é melhor que o sedentarismo.
- O exercício regular reduz a mortalidade geral e cardiovascular.
- Melhor perfil metabólico, equilíbrio, força muscular, cognição e qualidade de vida são observados em pessoas fisicamente ativas. Eventos cardíacos, acidente vascular cerebral, fraturas e câncer de mama são significativamente menos freqüentes.
- Os exercícios causam benefícios que superam em muito as possíveis conseqüências adversas: quanto maior a freqüência da prática de exercícios, melhor, porém o excesso pode causar dano. Ferimentos ao sistema músculo-esquelético e articulações deverão ser evitados.
- Prescrição ideal de exercício é pelo menos 30 minutos com intensidade moderada, pelo menos três vezes por semana. Duas sessões adicionais semanais de exercício de resistência poderão oferecer mais benefícios.

Estilo de vida saudável

- A obesidade (índice de massa corporal acima de 30 kg/m²) afeta mais de 20% da população e está se tornando um problema crescente nos setores sócio-econômicos mais baixos e também entre as crianças.
- Perda de peso de apenas 5 a 10% é suficiente para melhorar muitas das anormalidades associadas à síndrome de resistência à insulina.
- Os componentes básicos de uma dieta saudável são: quarto a cinco porções por dia de frutas e vegetais, fibras de grãos integrais, peixe duas vezes por semana, e baixa gordura total (contudo, o uso de óleo de oliva é recomendado). O consumo de sal deve ser limitado e a ingestão diária de álcool não deve exceder de 30 g para homens e 20 g para mulheres. Fumar deve ser proibido.
- Modificações no estilo de vida incluem a socialização e a atividade física e mental.
- A abordagem da saúde pública para a promoção do estilo de vida requer a abordagem multidisciplinar, desde as escolas até os locais de trabalho, envolvendo a indústria alimentícia e a publicidade, bem como as autoridades da saúde e seguradoras médicas. É necessário um novo paradigma nas relações médico-paciente, em que o médico se torne mais um conselheiro e o paciente assuma a responsabilidade pela sua própria saúde.

UROGINECOLOGIA

- Sintomas tais como o ressecamento vaginal, irritabilidade, dispareunia, freqüência e urgência urinária são extremamente comuns em mulheres pós-menopausadas. Incontinência em mulheres parece aumentar com a idade, de 3 a 5% aos 20 anos, 8 a 9% aos 30 e 12 a 15% aos 50.

- Entretanto, há grande sensibilidade interindividual bem como intra-individual a essas alterações, e os sintomas e sinais da senescência urogenital são, portanto, altamente variável para cada indivíduo, bem como entre os indivíduos.
- A perda de lubrificação e das funções glandulares prejudica bastante o desejo sexual. O tratamento dessa condição melhora a qualidade de vida, não apenas para a mulher como também para o seu parceiro.
- Sintomas urogenitais respondem bem ao estrogênio. Tratamento de longo prazo é freqüentemente necessário, uma vez que os sintomas podem retornar com a interrupção da terapia. Os riscos sistêmicos não foram identificados com estrogênios locais de baixa potência ou em baixa dose.
- O uso da terapia hormonal sistêmica parece não evitar a incontinência urinária.
- Os medicamentos antimuscarínicos combinados com estrogênios locais constituem o tratamento de primeira linha em mulheres com grave incontinência e/ou bexiga hiperativa.
- A cirurgia permanece a primeira opção para mulheres na perimenopausa com incontinência de esforço pura, para quem a terapia hormonal pode até piorar a situação.

OSTEOPOROSE

Terapia Hormonal (TH)

- A TH é eficaz na prevenção de perda óssea associada à menopausa.
- A TH diminui a incidência de todas as fraturas relacionadas à osteoporose, incluindo as fraturas de quadril e vertebral, mesmo em pacientes com baixo risco de fratura.
- A TH é indicada para a prevenção de perda óssea em mulheres com menopausa prematura e amenorréia secundária.
- A TH é indicada para mulheres pós-menopausadas no grupo de 50 a 60 anos que apresentam risco de fratura.
- Potenciais efeitos adversos da TH podem ser limitados usando doses menores que o padrão ou evitando a administração oral, sem comprometer o efeito benéfico da TH aos ossos.
- O efeito protetor da TH na densidade mineral óssea é perdido após a interrupção da terapia a um grau não previsível. Embora algum grau de proteção contra a fratura possa permanecer após a interrupção da TH, a paciente com risco de fratura deve receber terapia adicional com medicação que comprovadamente proteja os ossos.
- A continuação da TH após os 60 anos com a finalidade exclusiva de prevenção contra fraturas deve levar em consideração os possíveis efeitos colaterais da dose específica no indivíduo e o método de administração da TH, em comparação com outras terapias comprovadas.
- A iniciação da TH com a finalidade exclusiva de prevenção contra fraturas não é recomendada após os 60 anos.

Terapia não hormonal

- *Cálcio e Vitamina D:* Alguns estudos sugerem que a combinação de cálcio e vitamina D é capaz de reduzir o risco de queda, e diminui o risco de fratura do quadril, desde que a dose de vitamina D seja maior que 700 UI por dia. Outros dados sugerem que a eficácia do regime combinado de cálcio e vitamina D se deve basicamente ao cálcio.

- *Bisfosfonatos*: Com os bisfosfonatos, a renovação óssea normaliza em semanas e nenhuma supressão adicional é observada durante o uso a longo prazo de até 10 anos de administração contínua. As eficácias antifraturas vertebrais e não vertebrais são detectáveis após seis meses de tratamento. A eficácia antifratura parece durar mais de cinco anos após a interrupção do tratamento.
- *SERMs*: O raloxifeno, um modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM), reduz o risco de fratura vertebral em mulheres pós-menopausadas com ou sem fratura vertebral prevalente. Novos SERMs e a combinação de SERM/TH estão em estágios finais de desenvolvimento.
- *O hormônio paratireóide (PTH)* produz redução significativa no risco de fratura vertebral e não vertebral. Não há indicação de que a combinação do PTH com o inibidor de reabsorção óssea tenha qualquer benefício adicional administrando-se apenas um da dos medicamentos.
- *Ranelato de estrôncio* é um novo agente para o tratamento da osteoporose, que combina diminuição moderada da reabsorção óssea e a manutenção da formação óssea. Isso diminui significativamente o risco de nova fratura vertebral e também reduz o risco relativo de fraturas não-vertebrais.
- *Novas possibilidades terapêuticas*, como o denosumab, um anticorpo monoclonal humanizado para o ativador do receptor do fator nuclear kappa B (RANK) ligante (RANKL), estão sob investigação. Os primeiros resultados são promissores.

Diretrizes para a osteoporose

- A saúde esquelética ideal depende do equilíbrio apropriado ao longo da vida da nutrição com cálcio e vitamina D e exercícios.
- A densidade mineral óssea (DMO) avaliada por DXA é a base para o diagnóstico da osteoporose.
- As diversas técnicas de avaliação óssea, incluindo a DXA, ultra-sonografia e tomografia computadorizada, oferecem ferramentas complementares para avaliar o risco de fratura, mas a medida isolada mais importante é a DXA total do quadril.
- Avaliações específicas de um local fornecem o melhor guia para o risco de futura fratura desse local.
- Grande parte das fraturas ocorre em indivíduos que não possuem osteoporose definida por DMO.
- A DMO não é ferramenta barata para a triagem da população, mas é a melhor aplicada em base seletiva, considerando a idade e outros fatores de risco, alguns dos quais possuem influência sobre o risco de fratura, que é independente da DMO.
- O objetivo do manejo em osteoporose é a prevenção da fratura.
- A probabilidade de fratura em dez anos é a estimativa mais útil para a intervenção terapêutica.
- A probabilidade de fratura individual deve ser baseada na combinação da densidade mineral óssea, idade e outros fatores clínicos de risco
- A fratura do quadril é responsável por grande parcela do encargo financeiro da osteoporose para os sistemas de saúde, mas outras fraturas relacionadas à osteoporose, particularmente, as fraturas vertebrais, causam considerável morbidade, que podem ser de longa duração.
- A escolha da terapia deve ser baseada no equilíbrio da eficácia, risco e custo.

PELE, CARTILAGEM E OUTROS TECIDOS CONECTIVOS

Pele, artéria carótida e discos intervertebrais

- A menopausa impõe efeito negativo sobre o tecido conectivo na derme da pele. Tal efeito pode ser prevenido e, em alguns casos, revertido com a terapia do estrogênio.
- São observadas mudanças similares no tecido conectivo da camada arterial média.
- À parte do seu efeito positivo sobre o osso, descobriu-se recentemente que o estrogênio induz mudanças favoráveis nos discos intervertebrais. A menopausa, por outro lado, possui efeito negativo sobre os discos, exatamente como sobre os ossos.
- A privação de estrogênio, por um lado, e a terapia de estrogênio, por outro, provavelmente leva a mudanças na matriz do tecido conectivo em muitos outros locais e órgãos, além dos tecidos acima mencionados.

Articulações e menopausa

- A marcante predominância de osteoartrite poliarticular em mulheres e, em particular, o marcante aumento da osteoartrite em mulheres após a menopausa, apontam ambas para o provável envolvimento dos esteróides sexuais femininos na manutenção da homeostase cartilaginosa.
- Em mulheres pós-menopausadas tratadas com levormeloxifeno, a excreção urinária de telopeptídeo C do tipo II (CTX-II), um biomarcador para a renovação cartilaginosa, é diminuída em aproximadamente 50%. Os níveis de CTX-II são armazenados para o período da pré-menopausa. A reabsorção óssea é restaurada de forma similar para os níveis pré-menopáusicos.
- O tratamento com estrogênio/ modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM) iniciado oportunamente pode prevenir com eficácia tanto a perda óssea quanto a cartilaginosa que acompanham a menopausa, envolvendo mecanismos diretos e indiretos.

PROBLEMAS CARDIOVASCULARES

Características da arteriosclerose específicas do gênero em mulheres menopausadas

- O curso clínico da doença cardiovascular possui características específicas do gênero.
- A menopausa pode ser considerada fator de risco para a doença arterial coronária em mulheres devido a efeitos potenciais da senescência ovariana sobre a função cardíaca, pressão arterial e vários parâmetros metabólicos (tolerância à glicose, perfil lipídico).
- A hipertensão arterial e a diabetes são fatores de risco cardiovasculares mais importantes em mulheres que em homens.
- Estratégias preventivas para mulheres devem focar a redução da pressão arterial, o controle de peso e o metabolismo da glicose.
- As mulheres frequentemente apresentam angina com as artérias coronarianas normais, porém quando elas desenvolvem um infarto, o prognóstico delas é significativamente pior que dos homens.

Hormônios na pós-menopausa e doença arterial coronariana

- A maioria dos dados pré-clínicos e estudos observacionais defende os potenciais benefícios da TH na redução do risco de doença arterial coronariana. (DAC).

- Os estudos controlados randomizados (ECRs) relataram resultados mistos. Os ECRs que exploraram a possível associação entre a cardioproteção e o uso de hormônios incluíram principalmente as mulheres com DAC conhecida ou que apresentavam potencial arteriosclerose subclínica. Esses ECRs não tinham recursos suficientes para avaliar os efeitos dos hormônios sobre o risco coronariano em mulheres sintomáticas mais jovens que iniciam a terapia no início da menopausa.
- Nos ensaios hormonais observacionais e randomizados do WHI, embora os dados gerais não tivessem sido significativos para o benefício ou dano, ao longo do curso dos estudos houve tendência significativa para a redução da doença coronariana com o tempo.
- A seleção de pacientes e o momento da iniciação podem explicar esses resultados aparentemente conflitantes. A evidência dos principais estudos observacionais e randomizados indica a importância da idade para o início do uso de hormônios. Mostrou-se que o benefício coronariano está confinado a mulheres antes de 10 anos do início da menopausa.
- O início da terapia hormonal tem sido relacionado com mais eventos coronarianos (chamado ‘dano precoce’) durante o primeiro ano de uso. Entretanto, esse risco aumentado parece ser aplicável apenas a mulheres com idade mais avançada com doença coronariana prevalente.
- Dados emergentes sugerem fortemente possível benefício coronariano em mulheres saudáveis mais jovens que também não tenham sofrido dano precocemente. Essas sugestões precisam ser confirmadas em estudos prospectivos.
- Se há ou não diferença nos efeitos coronarianos de progestagênio adicionado em comparação com estrogênio isolado, isso não foi estabelecido, mas os efeitos podem ser mais favoráveis com o uso de estrogênio isolado.
- Com base nas evidências atualmente disponíveis, é claro que a terapia hormonal não possui lugar no tratamento de mulheres mais velhas com doença coronariana, e isso inclui os dados recentes sobre o raloxifeno.

Menopausa e acidente vascular cerebral: características especiais e impacto na TH

- Embora a DAC e o acidente vascular cerebral sejam doenças arteriais vasculares, os efeitos dos hormônios da pós-menopausa sobre essas condições muito comuns não são necessariamente similares.
- A terapia hormonal tem sido relacionada como fator de risco para o acidente vascular cerebral, embora os dados das mulheres menopausadas não sejam consistentes. A existência de hipertensão mostrou aumento significativo do risco.
- O risco aumentado para AVC isquêmico na população do WHI foi da ordem de um caso adicional por 1.000 mulheres por ano, o que o torna, por definição, um evento raro. Entretanto, o risco não aumentou no grupo de 50 a 59 anos, o que está de acordo com os dados de recentes estudos observacionais em grupos normotensos mais jovens.
- Subanálises de grupos observacionais sugeriram que o risco era menor com doses mais baixas de estrogênio, particularmente quando as doses mais baixas são prescritas logo após a menopausa. Além disso, o risco é possivelmente até menor com a terapia não oral.
- Há um corpo de evidência de estudos da ciência básica que reafirma os efeitos neuronais e protetores do estrogênio para o acidente vascular cerebral. Portanto, a

discrepância entre esses dados e os dados clínicos que mostram não haver benefício ou risco aumentado para o acidente vascular cerebral continua sem explicação.

- Dados sobre o uso de progestagênio versus o estrogênio sem oposição não se mostraram consistentes.

COAGULAÇÃO

Segurança para o tromboembolismo venoso

- O tromboembolismo venoso (TEV) é um dos principais eventos adversos durante a TH. O risco aumenta com a idade e o índice de massa corporal, porém aumenta particularmente durante os primeiros anos da terapia.
- Os estrogênios orais reduzem a fibrinólise.
- Os estrogênios não-orais, por evitarem os efeitos hepáticos de primeira passagem, têm efeito mínimo sobre a coagulação e podem ser preferíveis para aqueles com risco aumentado de TEV.
- Progestagênios específicos podem reduzir o impacto dos estrogênios orais nos fatores anticoagulantes.
- A triagem da população para a trombofilia não é indicada. A triagem seletiva pode ser indicada com base no histórico familiar e pessoal.

Segurança da doença arterial

- A TH induz efeitos tanto pró-inflamatórios (biomarcadores hepáticos) quanto anti-inflamatórios (biomarcadores vasculares). A modificação da inflamação em qualquer direção pode ser boa ou má para a doença arterial dependendo da condição individual da inflamação na parede vascular.
- Os efeitos pró-inflamatórios do estrogênio derivados do fígado podem ser evitados pela via de administração não-oral. Usando baixas doses de estrogênio oral, essas chances são potencialmente diminuídas, mas a curva de dose/resposta é próxima da curva de resposta da dose quanto à eficácia.
- A limitação dos efeitos vasculares anti-inflamatórios é alvo ainda não atingido. A TH oral e não oral exibem ações vasculares anti-inflamatórias, embora possivelmente em magnitudes diferentes.
- Há evidência limitada de que os diferentes progestagênios modulam os efeitos inflamatórios vasculares e hepáticos.

SISTEMA NERVOSO CENTRAL / PSIQUIATRIA

Cognição e senescência cognitiva

- Para mulheres mais jovens, a evidência observacional sugere que não há seqüela cognitiva substancial da transição natural pela menopausa; evidência limitada de estudos clínicos sugere que a TH não provoca efeito cognitivo substancial após a menopausa natural, pelo menos a curto prazo.
- Para mulheres mais jovens, há evidência limitada de estudos clínicos de que a terapia com estrogênio pode oferecer benefício cognitivo de curta duração em caso de menopausa cirúrgica.

- Para mulheres mais velhas, a TH iniciada tardiamente na pós-menopausa provavelmente não provoca impacto substancial nas habilidades cognitivas.
- As conseqüências cognitivas de longo prazo da TH iniciada durante a transição da menopausa ou no seu início são desconhecidas. A necessidade de pesquisa adicional nessa área é urgente.

Mal de Alzheimer e outros distúrbios neurológicos

- Durante o desenvolvimento e na idade adulta, o cérebro humano é alvo do estrogênio e hormônios esteroidais. O estrogênio influencia a função neural e a doença neurológica diretamente, através dos efeitos sobre os neurônios e glia, e indiretamente, através dos efeitos sobre a vasculatura cerebral e sistema imune.
- Na menopausa, a cessação da produção do estrogênio ovariano e o início da TH possuem o potencial de afetar, no sistema nervoso central, os processos relevantes de diversos distúrbios neurológicos.
- Para mulheres com o mal de Alzheimer (MA), evidência limitada de estudos clínicos indica que a TH não melhora os sintomas ou reduz a progressão da doença.
- Há evidência limitada de estudos clínicos que a TH aumenta o risco de demência, quando iniciada após os 64 anos.
- Evidência observacional implica que a TH usada por mulheres mais jovens na época da menopausa está associada à redução de risco do MA. Entretanto, os achados podem ser tendenciosos e pesquisa adicional é necessária para determinar se pode existir janela anterior durante a qual os efeitos da TH sobre o risco do MA podem ser benéficos, em vez de prejudiciais.
- Efeitos potenciais da TH sobre a incidência ou sintomas do mal de Parkinson são amplamente desconhecidos.
- Com base em evidência de estudo clínico simples, a TH combinada pode aumentar a freqüência de convulsões em mulheres pós-menopausadas com epilepsia.

Estrogênio: efeitos sobre a função cerebral normal e distúrbios neuropsiquiátricos

- Muitas mulheres se queixam de dificuldades de memória e outras dificuldades cognitivas/emocionais em épocas associadas às alterações nos níveis de estrogênio.
- Entretanto, os mecanismos biológicos através dos quais o estrogênio pode provocar esses efeitos, continuam muito pouco compreendidos. Além disso, o efeito do tratamento por estrogênio sobre a cognição e função cerebral em mulheres saudáveis e nas com o mal de Alzheimer é controverso.
- Há evidência de que, em mulheres saudáveis, o estrogênio afeta os sistemas dopaminérgicos, serotoninérgicos e colinérgicos e as regiões cerebrais cruciais para o humor e função cognitiva mais alta.
- Novos resultados de recentes experimentos de neuroimagem, controlados, randomizados, *in vivo* demonstram que, em mulheres jovens e na meia-idade:
 - A função cerebral é modulada por variação normal na função ovariana;
 - Perda aguda de hormônios ovarianos aumenta o rompimento da membrana neuronal;
 - Supressão aguda da função ovariana está associada à ativação reduzida das regiões cerebrais cruciais para a memória.

ONCOLOGIA

Prevenção do câncer de mama

- A mama lobular atinge seu desenvolvimento máximo durante a gravidez e lactação (Lob. 4). Após a menopausa, os lóbulos mamários em mulheres nulíparas ou multíparas regridem para estruturas designadas como Lob. 1.
- Os lóbulos indiferenciados (Lob. 1) na mama das mulheres nulíparas retêm alta concentração de células epiteliais (Células de linhagem 1) que são alvos de carcinogênicos e, portanto, susceptíveis à transformação neoplásica.
- A primeira gravidez a termo precoce imprime nas células epiteliais da mama uma assinatura genômica (Células de linhagem 2), tornando-as refratárias à transformação.
- As células de linhagem 2 contêm genes específicos que controlam a transcrição, o processo de RNA, respostas imunes, apoptose, reparo de DNA e recombinação de DNA. Suas proteínas codificadas podem servir como biomarcadores para a proteção contra o câncer de mama.
- Estão em andamento estudos clínicos para induzir na mama humana a assinatura genômica de células de linhagem 2 e assim conferir proteção contra o câncer. Este conceito pode fundamentar a prevenção oncológica de longo prazo.

Terapia hormonal e câncer de mama

- O estrogênio associado ao desenvolvimento do câncer de mama não é o estrogênio que circula, mas aquele que é produzido dentro da mama.
- A excessiva formação de catecol estrogênio quinonas inicia uma série de eventos que resultam em câncer de mama, pela reação com o DNA. Estrogênio endógeno é basicamente prejudicial nas mulheres com susceptibilidade genética.
- O estudo WHI demonstrou que 7,1 anos de tratamento com estrogênio isolado não aumentou o risco de câncer de mama em mulheres histerectomizadas. O grupo prospectivo no Estudo da Saúde das Enfermeiras também relatou que o estrogênio sem oposição não aumentou o risco de câncer de mama até após 15 anos de exposição ao estrogênio.
- Dados do braço estrogênio mais progestagênio do WHI mostraram aumento no risco de câncer de mama em seguimento médio de 5,6 anos. Entretanto, as mulheres que não haviam usado a TH antes do estudo não estavam sob maior risco de câncer de mama por até 7 anos após o início da terapia.
- A progesterona micronizada ou didrogesterona usada em associação com o estradiol oral ou percutâneo pode estar associada a nenhum aumento ou a risco menor que o uso de progestagênios sintéticos por pelo menos quatro anos, e talvez mesmo oito, anos de tratamento.
- O risco de câncer de mama diminui rapidamente após a interrupção da TH; em 5 anos, o risco pode não ser maior que em mulheres sem qualquer histórico de exposição.

Segurança endometrial, sangramento, terapia hormonal e endométrio

- O progestagênio impede a proliferação endometrial do estrogênio.
- Os regimes combinados contínuos estão associados a risco menor de câncer endometrial do que na população não tratada.

- Novos regimes de baixa dosagem provocam menor estímulo endometrial e menos sangramento.
- A administração intra-uterina de progestagênio é via apropriada e lógica.
- O efeito protetor de progestagênio no endométrio deve ser balanceado contra efeito adverso aparente sobre o risco de câncer de mama.
- Dados sobre o efeito da tibolona no endométrio obtidos de estudos controlados, randomizados sugerem efeito similar aos regimes contínuos combinados.

NOVAS ATITUDES COM RELAÇÃO À SEXUALIDADE E QUALIDADE DE VIDA NA MENOPAUSA

Diagnóstico e avaliação clínica

- Complexa interação de fatores biológicos, psicológicos e sócio-relacionais determina a saúde sexual das mulheres. Isso pode afetar negativamente todo o ciclo de resposta sexual, induzindo mudanças significativas no desejo, excitação, orgasmo e satisfação na menopausa e além.
- Tanto a idade quanto o declínio dos hormônios sexuais possuem efeito prejudicial sobre o funcionamento sexual, com aumento significativo no ressecamento / dispareunia vaginal e diminuição significativa no desejo e receptividade sexual.
- A dificuldade de desejo é a queixa sexual mais comum experimentada por mulheres e a proporção de mulheres com baixo desejo aumenta com a idade. Entretanto, há mudanças relacionadas à idade com angústias pessoais sexuais, que são especialmente evidentes em mulheres cirurgicamente menopausadas. Essas mulheres estão sob alto risco de distúrbio sexual hipoaetivo.
- As mulheres podem não desejar tomar a iniciativa de um diálogo sobre interesse, comportamento e atividade sexual, porém apreciam ser questionadas pelos médicos.
- Ferramentas validadas (questionários auto-administrados / diários / registros de eventos / entrevistas parcialmente estruturadas) podem ser adequadamente usadas para diagnosticar sintomas sexuais e obter informações sobre construções e relacionamentos sexuais, enquanto que os ensaios hormonais não são atualmente considerados padrão na prática de rotina.
- Histórico sexual preciso e avaliação clínica focada pode ajudar os médicos no manejo dos sintomas sexuais que são causa de significativas angústias. Tratamentos hormonais e não hormonais e/ou estratégias psicosssexuais devem ser individualizados e ajustados de acordo com o histórico da mulher e suas atuais necessidades.

Menopausa e velhice, qualidade de vida e sexualidade

- A condição saudável representa importante determinante de qualidade de vida, particularmente em pessoas idosas, mas a sexualidade também é fator importante em todas as idades.
- A sexualidade é problema menos freqüente para as mulheres do que para os homens.
- As alterações hormonais que estão associadas à idade ou à menopausa podem afetar profundamente a qualidade de vida.
- Intervenções terapêuticas como os tratamentos hormonais e não hormonais, com alvos em doenças selecionadas ou nos elementos do processo de envelhecimento, podem melhorar a qualidade de vida e sexualidade para os dois sexos.

NOVAS TERAPIAS HORMONAIS E REGIMES

Declarações das autoridades regulamentadoras

- As autoridades regulamentadoras são constituídas no interesse da Saúde Pública e não em pacientes individuais.
- A composição dos comitês é de capital importância na determinação dos resultados.
- Desde 2003, as publicações não têm impactado muito sobre as Recomendações ou informações publicadas.
- Análise adicional por organização independente deverá ser recomendada.

Novos produtos e regimes desde 2003

- Novos produtos estão sendo desenvolvidos para manter os benefícios e minimizar os riscos. Entretanto, alguns produtos úteis foram retirados de empresas farmacêuticas por questões de rentabilidade.
- Novas preparações orais de dose ultra baixa parecem manter os benefícios para aliviar os sintomas e a osteoporose, além de minimizar os riscos e efeitos colaterais.
- Novos progestagênios podem minimizar seus efeitos colaterais, através dos efeitos antiandrogênicos e antimineralocorticóides, por exemplo, a drospirenona.
- A proteção endometrial pode não ser necessária com sistema transdérmico de dose ultra baixa (14 mg/dia).
- Novo adesivo de androgênio feminino será licenciado para tratamento de deficiência androgênica feminina que causa angústia (distúrbio do desejo sexual hipotativo).
- Uma opção não hormonal, o inibidor seletivo de recaptção da noradrenalina, para o manejo do sintoma vasomotor está atualmente em desenvolvimento nos estudos clínicos fase III.
- A terapia combinada de estrogênio / modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM) está em fase de estudos clínicos fase III e apresenta dados animadores quanto à eficácia e riscos.

Via de administração e momento de iniciação

- O estradiol e progestagênios não oral impedem o metabolismo de primeira passagem e assim, possuem potencial para menor estímulo das proteínas hepáticas e importante perfil metabólico neutro, que pode ser mais favorável em termos de risco cardiovascular e tromboembolismo venoso.
- O risco de tromboembolismo venoso se mostrou significativamente diferente quando o estradiol transdérmico foi comparado com o estradiol oral. Entretanto não foi confirmado se isso está relacionado ou impacto diferencial do estradiol sobre os fatores de coagulação sintetizados no fígado.
- Assumiu-se que os níveis de circulação mais baixos de progestagênios teriam menor impacto negativo sobre o risco de câncer de mama, se houver.
- A primeira passagem uterina da administração vaginal de progestagênios leva a concentrações locais adequadas e boa proteção endometrial, mas com níveis sistêmicos de progestagênio muito baixos.
- A combinação da administração não oral de estradiol e aplicação direta de progestagênio intra-uterino pode melhorar a aderência e minimizar os riscos da

reposição hormonal. Entretanto, ainda são necessários estudos de boa qualidade, de longo prazo para confirmar essa hipótese.

- Análise adicional de estudos prospectivos randomizados e controlados indica que a administração precoce da terapia hormonal em mulheres jovens pós-menopausadas pode oferecer proteção contra doenças cardiovasculares, enquanto que a iniciação da terapia em idade mais avançada, após 10 anos sem estrogênios endógenos, é prejudicial.

Androgênios

- A produção de androgênios é normalmente preservada na menopausa e, assim, as mulheres pós-menopausadas normalmente não sofrem de deficiência de androgênio e não requerem a sua reposição de rotina.
- A definição de deficiência androgênica feminina não é suficientemente precisa e pode conduzir a superdiagnóstico.
- A reposição androgênica em mulheres pós-menopausadas saudáveis não apresentou efeito benéfico em estudos publicados e atualmente não pode ser recomendado.
- A reposição androgênica deve ser reservada para mulheres com deficiência androgênica grave devido a causa estabelecida e sinais e sintomas clínicos combinando.
- Estudos controlados e randomizados sobre a reposição androgênica em mulheres com ooforectomia bilateral ou insuficiência adrenal mostram efeitos significativamente benéficos, em particular na qualidade de vida relacionada à saúde e função sexual, que estava prejudicada na linha basal nos grupos participantes.

Abordagens não estrogênicas ao manejo dos sintomas da menopausa

- Modificações no estilo de vida e dieta podem melhorar o humor e os fogachos. Exercícios regulares, redução do peso, evitar o excesso de cafeína e interromper o cigarro parecem melhorar os fogachos. As técnicas de relaxamento, meditação e respiração pausada podem também ajudar, embora haja relativamente muito pouco embasamento para esses efeitos comprovado por bons estudos clínicos.
- Os compostos derivados de plantas (por exemplo, as isoflavonas, primula, cimicífuga racemosa, e ginseng) são muito populares como medicamentos para sintomas vasomotores, perturbações do sono e mau humor. Embora alguns estudos tenham concluído que são úteis, a magnitude do efeito – quando presente – é pequena e não muito maior que o do placebo.
- As alternativas farmacológicas mais testadas para os estrogênios são os inibidores seletivos de recaptção da serotonina (SSRI). No máximo, os SSRIs reduzem os fogachos em 50 a 60% e seus efeitos parecem ser apenas de curto prazo. Os resultados mais positivos parecem ser nas sobreviventes do câncer de mama, enquanto que a chance para resultados negativos foi maior em mulheres saudáveis. Os SSRIs melhoram o humor independentemente de seu efeito sobre os fogachos. Quando usado para o tratamento da síndrome climatérica, os SSRIs não afetam adversamente a libido. Sintomas de privação podem ocorrer após longo tempo de uso; portanto, os SSRIs não devem ser interrompidos abruptamente.

PADRÃO GENÉTICO – SEU PAPEL NA TH

- A variabilidade genética pode ser importante na determinação da eficácia da terapia, bem como a susceptibilidade para eventos adversos. Implicações clínicas da medicina genômica foram investigadas também na medicina da menopausa.
 - A atividade enzimática pode depender do polimorfismo nucleotídico simples. Isso foi demonstrado em relação às enzimas sintetizadoras de esteróides e enzimas metabolizadoras de estrogênios (ou seja, cepas do sistema do citocromo P).
 - Os polimorfismos de fator 5 e fator 2 são reconhecidos como forte prognosticadores de risco de trombose nos usuários de hormônio.
-

AGRADECIMENTO

Os dirigentes da IMS (Amos Pines, David Sturdee, Martin Birkhäuser) agradecem as contribuições dos seguintes membros do Conselho, Presidentes e palestrantes do Workshop e dessas Recomendações:

Membros do Conselho

Mark Brincat, Malta; Tobie de Villiers, África do Sul; Marco Gambacciani, Itália; Kobchitt Limpaphayom, Tailândia; Frederick Naftolin, EUA; Santiago Palacios, Espanha; James Pickar, EUA; Regine Sitruk-Ware, EUA; Sven Skouby, Dinamarca; Hermann Schneider, Alemanha; Alice MacLennan, Austrália.

Presidentes e palestrantes

Paola Albertazzi, Reino Unido; David Barlow, Reino Unido; Elliot Berry, Israel; Martin Birkhäuser, Suíça; Werner Böcker, Alemanha; Mark Brincat, Malta; Henry Burger, Austrália; Claus Christiansen, Dinamarca; Tobie de Villiers, África do Sul; Jean-Michel Foidart, Bélgica; Marco Gambacciani, Itália; Andrea R. Genazzani, Itália; Victor Henderson, EUA; Ko-En Huang, Taiwan; Johannes Huber, Áustria; Cornelius Klufft, Países Baixos; Kobchitt Limpaphayom, Tailândia; Rogerio Lobo, EUA; Mary Ann Lumsden, Reino Unido; Alastair MacLennan, Austrália; Alice MacLennan, Austrália; Declan Murphy, Reino Unido; Frederick Naftolin, EUA; Rossella Nappi, Itália; Santiago Palacios, Espanha; Nick Panay, Reino Unido; James Pickar, EUA; Amos Pines, Israel; Rene Rizzoli, Suíça; Giuseppe Rosano, Itália; Jose Russo, EUA; Goran Samsioe, Suécia; Hermann Schneider, Alemanha; Samuel Shapiro, África do Sul; Regine Sitruk-Ware, EUA; John Stevenson, Reino Unido; David Sturdee, Reino Unido.

Delegados das sociedades da menopausa dos seguintes países participaram das discussões sobre as Recomendações:

Argentina, Austrália, Áustria, Bélgica, Bolívia, Brasil, Bulgária, Chile, Costa Rica, Croácia, Dinamarca, República Dominicana, Equador, Egito, El Salvador, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Guatemala, Hungria, Hong Kong, Índia, Indonésia, Israel, Itália, Japão, Lituânia, Malásia, México, Países Baixos, Nicarágua, Noruega, Panamá, Peru, Filipinas, Romênia, Rússia, Sérvia, Cingapura, Eslovênia, África do Sul, Coreia do Sul, Espanha,

Suécia, Suíça, Taiwan, Tailândia, Turquia, Reino Unido, Estados Unidos da América, Uruguai.

Leitura Sugerida

Lista mais abrangente de referências será encontrada no Suplemento especial de *Climacteric*; ele será publicado em agosto de 2007 e incluirá artigos completos escritos pelos palestrantes do 7º Workshop da IMS em Budapest.

Geral

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progesterone in healthy post-menopausal women. *JAMA* 2002;288:321–33

Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419–27

Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, *et al.* for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures. *JAMA* 2003;290:1739–48

Exercício

Asikainen TM, Kukkonen-Harjula K, Miilunpalo S. Exercise for health for early postmenopausal women. A systematic review of randomised controlled trials. *Sports Med* 2004;34:753–78

Warburton DER, Nicol CW, Bredin SSD. Health benefits of physical activity. *CMAJ* 2006;174: 801–9

Hormônios e câncer de mama

Russo J, Lareef MH, Balogh G, Guo S, Russo IH. Estrogen and its metabolites are carcinogenic in human breast epithelial cells. *J Steroid Biochem Molec Biol* 2003;87:1–25

Kuhl H. Is the elevated breast cancer risk observed in the WHI study an artifact? *Climacteric* 2004;7: 319–23

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: 448–54

Anderson GL, Chlebowski RT, Roussouw JE, *et al.* Prior hormone therapy and breast cancer risk in The Women's Health Initiative randomized trial of estrogen and progestin. *Maturitas* 2006;5: 103–15

Garcia-Closas M, Sherman M, Brinton L. Clarifying breast cancer risks associated with menopausal hormone therapy. *Lancet Oncol* 2006;7: 885–6

Russo J, Fernandez SV, Russo PA, *et al.* 17 beta estradiol induces transformation and tumorigenesis in human breast epithelial cells. *FASEB J* 2006;20:1622–34

Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, *et al.* Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006;295:1647–57

Segurança endometrial e sangramento

- Wiederpass E. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1131–7
- Lethaby A, Suckling J, Barlow DH, *et al.* Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3:CD000402

Via de administração e momento da iniciação

- Cicinelli E, de Ziegler D, Bulletti C, Matteo MG, Schonauer LM, Galantino P. Direct transport of progesterone from vagina to uterus. *Obstet Gynecol* 2000;95:403–6
- Maruo T, Mishell DR, Ben-Chetrit A, Hochner- Celnikier D, Hamada AL, Nash HA. Vaginal rings delivering progesterone and estradiol may be a new method of hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 2002;78:1010–6
- Riphagen FE. Intrauterine application of progestins in hormone replacement therapy: a review. *Climacteric* 2000;3:199–211

Novos produtos e regimes desde 2003

- White WB, Hanes V, Chauhan V, Pitt B. Effects of a new HT, drospirenone and 17 β -estradiol, in postmenopausal women with hypertension. *Hypertension* 2006;48:246–53
- Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, *et al.* Ultra-low- dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopause symptom relief. *Climacteric* 2007; 10:120–31

Androgênios

- Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3847–53
- Burger HG, Papalia M. A clinical update on female androgen insufficiency – testosterone testing and treatment in women presenting with low sexual desire. *Sexual Health* 2006;3:73–8

Uroginecologia

- Teleman PM, Lidfeldt J, Nerbrand C, Samsioe G, Mattiasson A; WHILA study group. Overactive bladder: prevalence, risk factors and relation to stress incontinence in middle-aged women. *Br J Obstet Gynaecol* 2004;111:600–4
- Monz B, Pons ME, Hampel C, Hunskar S, Quail D, Samsioe G, Sykes D, Wagg A, Papanicolaou S. Patient-reported impact of urinary incontinence – results from treatment seeking women in 14 European countries. *Maturitas* 2005;52(Suppl 2): S24–34

Cognição e senescência cognitiva

- Henderson VW, Dudley EC, Guthrie JR, Burger HG, Dennerstein L. Estrogen exposures and memory at midlife: a population-based study of women. *Neurology* 2003;60:1369–71
- Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, *et al.* Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1802–10

Mal de Alzheimer

- Shumaker SA, Legault C, Kuller L, *et al.* Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2947–58
- Henderson VW. Estrogen-containing hormone therapy and Alzheimer's disease risk: understanding discrepant inferences from observational and experimental research. *Neuroscience* 2006;138: 1031–9

Osteoporose

- Kanis JA, Black D, Cooper C, *et al.* A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. A position paper of the IOF and NOF. *Osteoporos Int* 2002;13:527–36
- Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, *et al.* Two to three years of hormone replacement therapy in healthy women have long-term prevention effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone* 2004;34: 728–31
- Delmas PD, Rizzoli R, Cooper C, Reginster JY. Treatment of patients with postmenopausal osteoporosis is worthwhile. The position of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2005;16:1–5
- Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, *et al.* Bone response to treatment with lower dosages of conjugated estrogens with and without medroxyprogesterone acetate in early postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;4:372–9
- Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1415–23
- Komulainen MH, Kroger H, Tuppurainen MT, *et al.* HRT and Vit D in prevention of non-vertebral fractures in postmenopausal women; a 5 year randomized trial. *Maturitas* 1998;31:45–54

Coagulação

- Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonica MB, *et al.*; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005;112:3495–500
- Kluft C, Jespersen J, de Maat MPM, Bladbjerg E-M, Skouby SO. Effect of genomics on venous thrombosis: relation to sex steroids. *Menopausal Med* 2006;13:1–5
- Canonica M, Oger E, Plu-Bureau G, *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;115:840–5

Características da arteriosclerose específicas do gênero em mulheres menopausadas

- Pyorala K, Lehto S, De Bacquer D, *et al.*; EURO- ASPIRE I and II Groups. Risk factor management in diabetic and non-diabetic patients with coronary heart disease. Findings from the EUROAS- PIRE I AND II surveys. *Diabetologia* 2004;47: 1257–65

Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, *et al.* Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27: 994–1005

Menopausa e acidente vascular cerebral

Arana A, Varas C, Gonzalez-Perez A, *et al.* Hormone therapy and cerebrovascular events: a population- based nested case-control study. *Menopause* 2006;13:1–7

Bushnell CD, Hurn P, Colton C, *et al.* Advancing the study of stroke in women: summary and recommendations for future research from an NINDS-Sponsored Multidisciplinary Working Group. *Stroke* 2006;37:2387–99

Hormônios pós-menopausa e doença arterial coronariana

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

Prentice RL, Langer RD, Stefanick ML, *et al.* Combined analysis of Women's Health Initiative observational and clinical trial data on postmenopausal hormone treatment and cardiovascular disease. *Am J Epidemiol* 2006;163:589–99

Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women's Health* 2006;15:35–44

Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006;21:363–6

Terapia não hormonal

Nedrow A, Miller J, Walker M, Nygren P, Huffman LH, Nelson HD. Complementary and alternative therapies for the management of menopause-related symptoms: a systematic evidence review. *Arch Intern Med* 2006;166:1453–65

Nelson HD, Vesco KK, Haney E, *et al.* Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295:2057–71

Novas atitudes para a sexualidade na menopausa

Basson R. Introduction to Special Issue on Women's sexuality and outline of assessment of sexual problems. *Menopause* 2004;11:709–13

Hayes R, Dennerstein L. The impact of aging on sexual function and sexual dysfunction in women: a review of population-based studies. *J Sex Med* 2005;2:317–30

Genazzani AR, Gambacciani M, Simoncini T. Menopause and aging, quality of life and sexuality. IMS Statement following 6th IMS Workshop, Pisa, December 2006. *Climacteric* 2007; 10:88–96