

Climatério e Menopausa *

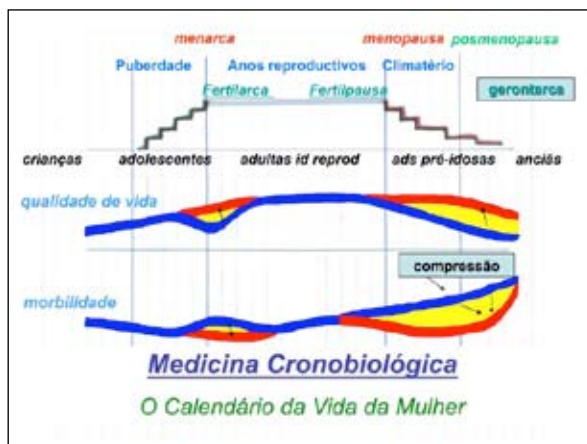
Manuel Neves-e-Castro

Clinica de Feminologia Holística, Av. Ant^o. Aug^o. Aguiar 24 Lisboa 1050-016, Portugal
Presidente Honorário e Fundador da Sociedade Portuguesa de Menopausa

1. Introdução

A menopausa, etimológica e clinicamente, é apenas a data da última menstruação espontânea, após uma ausência de um ano.

Por uso impróprio desta palavra, menopausa é usada para se referir o climatério, que deriva do grego (klimakter) escada. É uma escada descendente da função dos ovários que marca a transição da fase reprodutiva para a não reprodutiva da vida da mulher. É o invés do que se passa na puberdade, que é também uma escada, mas ascendente, e que marca a transição para a fase reprodutiva da vida da mulher. Por isso, de agora em diante, se referirá o climatério e não a menopausa.



Este é um tema de grande importância clínica e epidemiológica que tem sido amplamente discutido, principalmente nos meios de comunicação social, com grande destaque para os possíveis perigos dos tratamentos hormonais que são geralmente preciosos para o alívio dos sintomas e para a melhoria da qualidade de vida. Tudo teve início em 2002

* Na Bibliografia (fim do capítulo) são mencionadas as fontes de informação recomendadas para melhor compreensão deste problema e a forma de as pesquisar.

Optou-se por não se indicar uma referência bibliográfica a cada facto descrito para não interferir com a melhor leitura de um texto didáctico, como é este, especialmente destinado aos clínicos. Inseriram-se quadros e tabelas para leitura e fixação mais fácil de factos importantes e assim se evitarem os sublinhados no texto.

quando na imprensa se fez eco dos primeiros resultados do estudo *Women's Health Initiative (WHI)* realizado pelos *National Institutes of Health (NIH)* nos EUA. Anunciou-se um *aumento de riscos* (cancro da mama) da ordem dos 23% o que induziu muitos a interpretarem que 23% das mulheres tratadas iriam ter um cancro da mama... Foi um erro de interpretação trágico porque os relatores do *WHI* (intencionalmente !?...) omitiram que se tratava de um aumento de 23% no *risco relativo*, o que na realidade significava apenas um acréscimo de 0,8 mulheres por cada 1.000 durante 1 ano, submetidas a uma terapêutica estroprogestativa contínua, por via oral, em mulheres com uma média etária de 63 anos e (assintomáticas !!!), portanto sem qualquer relação com os grupos etários mais jovens que incluem as mulheres que têm sintomas (afrontamentos, suores nocturnos, etc).

Os problemas relacionados com o climatério exigem actualmente do ginecologista uma sólida formação em medicina interna e muito bons conhecimentos de psicologia. O ginecologista que trata essas mulheres tem que ser “gente” para criar empatia, ser “médico” para conhecer e estudar todos os problemas de que a mulher pode sofrer e, finalmente, ser “especialista” para usar os seus conhecimentos e técnicas específicas da especialidade.

Não se podem conceber clínicos, nesta área, que sejam só bons especialistas, médicos razoáveis e sem tempo para serem “gente”.

Será feita, neste capítulo, uma revisão da:

- Fisiologia do climatério;
- Sintomas e sinais frequentes;
- História clínica;
- Exame objectivo;
- Exames complementares;
- Identificação de factores de risco;
 - Cardiovasculares;
 - Oncológicos;
 - Ósseos;

- Resumo de identificação de problemas;
- Aconselhamento terapêutico;
- Os agentes terapêuticos hormonais;
- As vias e esquemas de administração.

2. Fisiologia do climatério

O ovário é um órgão misto: é uma glândula de secreção interna (esteróides sexuais) e de secreção externa (óvulos).

À nascença o ovário está dotado de uma enorme população de ovócitos que se vai reduzindo progressivamente até à menarca e, ainda muito mais, daí até à menopausa.

A secreção de estrogéneos, pelos folículos, aumenta muito a partir da puberdade e reduz-se progressivamente após a menopausa.

O funcionamento endócrino e exócrino dos folículos é estimulado por duas hormonas do lobo anterior da hipófise: as hormonas foliculoestimulante (FSH) e luteinizante (LH) ambas também estimuladas por uma hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) produzida no hipotálamo; esta, por sua vez, depende, entre outras, da acção reguladora do cortex cerebral.

À medida que se aproxima o climatério há um aumento progressivo da FSH que pode ser devido à menor secreção de inibina e de estradiol pelos folículos (ambos com um efeito de retroacção negativa sobre a unidade hipotálamo-hipofisária). O excesso de produção de FSH e LH poderia resultar numa maior secreção de estradiol pelos folículos, mas o que se verifica é o contrário. Isto porque, ou os folículos (teca interna e granulosa) estão deficientes em receptores para FSH e LH ou porque os níveis elevados de FSH e LH (que se doseiam por métodos imunológicos) representam isoformas de FSH com muita imunoactividade e fraco efeito biológico.

Por vezes um excesso de LH pode luteinizar o estroma ovárico, podendo segregar mais testosterona e causar nessas mulheres um certo grau de hirsutismo (mais frequente na face).

Recorde-se que, na via da biossíntese dos esteróides sexuais, o colesterol transforma-se em progesterona e esta, através da síntese de androgénios, em estrogéneos. É por um novo efeito enzimático (aromatase) que os androgéneos irão dar origem aos estrogéneos.

Enquanto que nos folículos o capital enzimático está completo, no estroma não há aromatase e por isso, se acumulam androgéneos que não se transformarão em estrogéneos. Já o corpo amarelo é também deficiente em aromatase e em desmolase (que cinde a cadeia lateral da progesterona; por isso se acumula progesterona que é segregada).

Estas interacções do Sistema Nervoso Central → Hipotálamo → Lobo Anterior da Hipófise → Ovários permitem também compreender um pouco a fisiologia da menopausa precoce: ou a FSH é produzida com pouca bioactividade e muita imunoactividade (FSH elevada) ou os folículos tornam-se refractários a um estímulo normal por não conterem receptores para FSH (e daí níveis baixos de estradiol com muito fraco efeito de retroacção negativa sobre a hipófise, o que justifica os níveis elevados de FSH).

De qualquer forma a sintomatologia e a terapêutica quer da menopausa natural como da precoce são equivalentes, o mesmo se passando também com a menopausa cirúrgica (ovariectomia bilateral em mulheres jovens), e até nas agénias gonadais.

3. Sintomas e sinais mais frequentes

VASOMOTORES

- Afrontamentos
- Suores nocturnos
- Insónias
- Cefaleias
- Palpitações
- Depressão
- Irritabilidade
- Fadiga

UROGENITAIS

- Dispareunia
- Secura vaginal
- Polaquiúria
- Incontinência
- Diminuição da líbido
- Síndrome uretral

Índice de Kupperman (1)

Sintomas	Intensidade (0 a 3)	Coefficiente	Pontuação
Afrontamentos		(x) 4	
Parestesia		(x) 2	
Insónia		(x) 2	
Nervosismo		(x) 2	
Depressão		(x) 1	
Vertigens		(x) 1	
Fadiga		(x) 1	
Artralgia/Mialgia		(x) 1	
Cefaleias		(x) 1	
Palpitações		(x) 1	
Zumbidos		(x) 1	
Total			

Sintomas: Leves – até 19; Moderados – 20 a 35; Intensos – mais de 35.

Os **sintomas** mais incomodativos e frequentes são os chamados afrontamentos e rubores súbitos (*flushes* e *flashes*), que são sensações, de ocorrência súbita, de calor principalmente na cabeça. Podem acompanhar-se de suores nocturnos exagerados, que contribuem também para as insónias de que se queixam muitas mulheres.

Isto deve-se a uma disfunção do centro termoregulador do hipotálamo que está sob o controlo dos estrogénios circulantes. É curioso notar que, por exemplo nas disgenésias gonadais não tratadas, não há referência a afrontamentos. No entanto, se se fizer uma terapêutica estrogénica e depois fôr suspensão, então essa mulher já tem afrontamentos. Por isso, se admite que o centro termoregulador só dá origem a afrontamentos se tiver estado previamente exposto ao efeito de estrogénios.

O sistema nervoso central é não só um alvo para os esteróides sexuais, como também um órgão em que os mesmos são sintetizados.

As actividades neuronais e as conexões sinápticas são reguladas pelas hormonas sexuais. Por isso, na sua carência, surgem sintomas de ordem psíquica (tais como irritabilidade, humor depressivo, choro fácil, diminuição da libido, falta de memória e de concentração). Estas perturbações, com redução da auto-estima, podem causar crises de ansiedade que a mulher compensa através dos prazeres gustativos (polifagia, consumo de doces) e menos exercício, que vão contribuir para o excesso de peso e até para a obesidade.

A falta de estrogénios causa também um certo grau de insulinoresistência que é um dos componentes da síndrome metabólica. Quando há insulinoresistência é necessário que o pâncreas segregue mais insulina para que nas células, menos permeáveis, entre a quantidade de insulina necessária à homeostase. Há, portanto, em circulação mais insulina do que é normal. Daí resulta um aumento da lipogénese (obesidade) e de triglicéridos (o principal factor de risco cardiovascular nas mulheres).

Outros componentes da síndrome metabólica são a hipertensão arterial e a baixa do colesterol-HDL (factor de protecção cardiovascular), porque os estrogénios em baixa concentração não conseguem estimular a síntese hepática da apolipoproteína-A1.

Os **sinais** mais visíveis na pós-menopausa são a atrofia da mucosa vaginal (secura que causa dis-

pareunia) e da pele, com tendência para a queda de cabelo. As mamas tornam-se mais flácidas. Os ossos tornam-se menos densos por falta de síntese do colagénio ósseo, menor formação óssea e maior reabsorção, o que é visível por densitometria óssea e pela radiografia da coluna (vértebras em cunha, por fracturas de afundamento) e do colo do fémur, com desaparecimento das linhas de Singh, o que contribui para a osteopénia, osteoporose e fractura.

Assim a típica mulher pós-menopáusicas, descompensada, tem uma grande diminuição da sua qualidade de vida, com reflexos a nível social e profissional.

4. História clínica

Nunca é demais acentuar que o primeiro contacto do médico com a mulher é fundamental para que se estabeleça uma boa relação de confiança, sem a qual muitos tratamentos falham.

O médico deve levantar-se para a receber, deve tratá-la pelo seu primeiro nome e iniciar a conversa com perguntas não médicas, como saber o local da residência, profissão, família, etc.

Só depois dará início à história clínica, que nunca deve começar por fazer uma série de perguntas. É preferível inquiri-la simplesmente “*o que é que a traz por cá, D. Fulana?*”, “*Em que posso ajudá-la?*”, etc.

A partir daí o médico experiente conduzirá um interrogatório sem deixar de lhe dizer que a menopausa não é uma doença e que muitas mulheres têm os mesmos sintomas, todos eles elimináveis.

Depois de se conhecerem todos os dados é indispensável uma história sexual; pode obter-se simplesmente com uma pergunta “*Sente prazer nas suas relações sexuais?*” A sua resposta é um ponto de partida para se obterem mais informações.

Nos *antecedentes pessoais* é indispensável saber a data da menarca, tipo de ciclos menstruais, número de gravidezes, data da 1ª gravidez, amamentação, peso dos filhos (estes dados podem alertar para insulinoresistência e definem também a protecção contra o cancro da mama), problemas ginecológicos e tratamentos efectuados, os medicamentos que está a tomar e porquê, cirurgias anteriores, exames clínicos e complementares anteriores, etc. Nunca esquecer perguntar se há alergias medicamentosas e outras. Se se cansa facilmente? Má tolerância ao

frio? Dores pré-cordiais?

Na *história familiar* é obrigatório saber se há casos de cancro da mama ou do cólon, diabetes (tipo 1 ou 2) e outras doenças de predominância familiar.

O exame objectivo

Medição da altura, perímetro abdominal e da anca. Peso e bioimpedância para determinação da percentagem de gordura. (A medição do perímetro da cintura correlaciona-se significativamente com a obesidade visceral, com a insulinoresistência e com a síndrome metabólica). Medição da pressão arterial e frequência cardíaca.

O exame tem que ser completo!

Começar pela cabeça com a observação do cabelo, pele da face (acne?, seca?, hirsutismo?), olhos e pupilas (exoftalmo?). Segue-se o pescoço com a palpação das cadeias ganglionares, das carótidas, da tiroideia. As mamas devem ser cuidadosamente observadas em várias posições antes de se proceder à palpação e compressão dos mamilos, para ver se há secreção hemática ou láctea. Palpação das axilas.

A auscultação cardíaca também faz parte do exame (Sopros? Arritmias?).

Palpação abdominal (fígado e baço).

O estudo dos membros inferiores é importante (edemas?, varizes?).

Só depois destes exames é que se fará o exame ginecológico (Vulva? Vagina lisa? Friável? Cistocelelo? Rectocelelo? Prolapso? Colo do utero? Colposcopia?)

Estudar a fresco a citologia da parede vaginal (atrofia?). E antes do exame bimanual (será feita colheita cervicovaginal para teste de Papanicolaou a que pode seguir-se teste de lugol).

5. Exames complementares

- Hemograma, V.S., PCR, fibrinogénio, transaminases, fosfatase alcalina, glicémia e insulina em jejum, colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, creatinina, ácido úrico, Ionograma, FSH, PRL, estradiol, TSH, fT4, urina tipo 2 e asséptica, pesquisa de sangue oculto nas fezes;
- Mamografia, ecografia mamária;
- Ecografia ginecológica (c/sonda vaginal);
- Ecografia abdominal;

- Citologia cv (Papanicolaou);
- Densitometria óssea DEXA (coluna lombar e colo do fémur);

6. Informação sobre os factores de risco

CANCRO DA MAMA

- Antecedentes familiares directos
- Menarca precoce
- Irregularidades menstruais
- 1ª gravidez ≥ 35 anos
- Nuliparidade
- Não aleitamento

DOENÇAS CARDIOVASCULARES

- Doença isquémica arterial
- Peso
- Tensão arterial
- Colesterol
- Triglicéridos
- HDL
- Cigarros / dia

CANCRO ENDOMÉTRIO

- Obesidade
- Diabetes
- Hipertensão não controlada

OSTEOPOROSE

- Raça
- Sedentarismo
- Massa óssea reduzida
- Ingestão insuficiente de lacticínios
- Tabagismo
- Antecedentes familiares osteoporose
- Magreza
- Nuliparidade

Explicar os riscos

- É mais fácil apresentar os riscos absolutos do que os riscos relativos.
- Um risco é raro quando ocorre em menos de 10 de cada 10.000 mulheres por ano; é muito raro se ocorrer em menos de 1 por cada 10.000 mulheres por ano.

NAMS position statement. Menopause 2008.

Exemplos de **risco absoluto**, **risco relativo**, **risco atribuível**

- Se comprar **um** número da lotaria, terá **1 oportunidade em um milhão de ganhar (risco absoluto)**.
- Se comprar **cinco** números da lotaria, a oportunidade será **cinco vezes maior**, ou simplesmente **5 em um milhão**.
- As oportunidades de ganhar **umentam 5 vezes (risco relativo)**.
- **A diferença entre os dois riscos é de 4 em um milhão (risco atribuível)**.

**Risco atribuível, ou de excesso
(que é o mais importante para a clínica)**

A diferença entre o risco de base, subjacente, e o risco após receber TH é denominada

risco atribuível, ou de excesso.

7. Resumo de identificação de problemas

- Risco cardiovascular?
- Risco mamário?
- Risco p/osteoporoze?
- Riscos metabólicos?

a) Riscos cardiovasculares:

- Para aterosclerose;
- Para AVC;
- Para doença coronária.

Assess CHD risk and years since last menstrual period

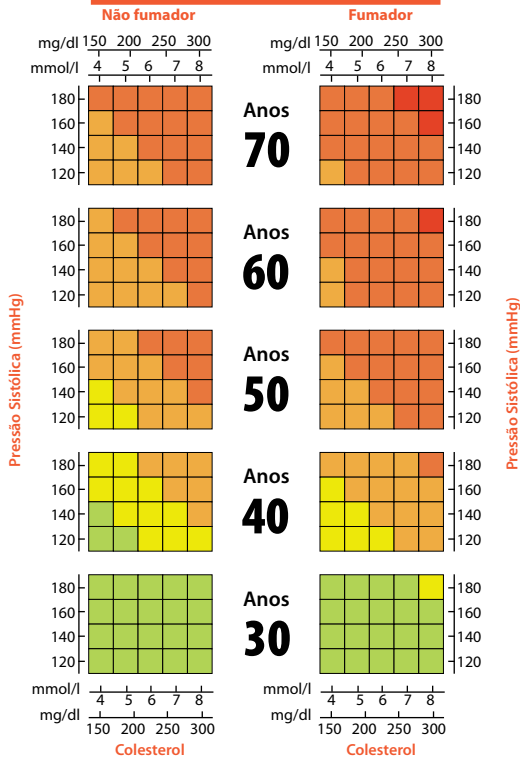
CHD Risk Over 10 Years (Framingham CHD Risk Score)	Years Since Last Menstrual Period	
	< 5	6 to 10
Very low (<5%)	HT OK	HT OK
Low (5% to <9%)	HT OK	HT OK (Choose transdermal)
Moderate (10% to 20%)	HT OK (Choose transdermal)	
High (more than 20%)		

DECISION ABOUT DURATION OF USE: continued moderate-to-severe symptoms; patient preference; weigh baseline risks of breast cancer vs osteoporosis.

Manson JE e Martin KA. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:4567-75

MULHER

Risco de doença coronária^{1*}



Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Atherosclerosis 1998;140:190-208.

Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)

Risk Assessment Tool for Estimating 10-year Risk of Developing Hard CHD (Myocardial Infarction and Coronary Death)

The **risk assessment tool** below uses recent data from the Framingham Heart Study to estimate 10-year risk for "hard" coronary heart disease outcomes (myocardial infarction and coronary death). This tool is designed to estimate risk in adults aged 20 and older who do not have heart disease or diabetes. Use the calculator below to estimate 10-year risk.

Age: years

Gender: Female Male

Total Cholesterol: mg/dL

HDL Cholesterol: mg/dL

Smoker: No Yes

Systolic Blood Pressure: mm/Hg

Currently on any medication to treat high blood pressure. No Yes

Calculate 10-Year Risk

<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm>

TH e tromboembolismo venoso (TEV)

- O TH oral aumenta o risco de TEV nas mulheres pós menopausa
- O risco de TEV com TEP ou TE é menor em mulheres com menos de 60 anos. O TH não reduz a mortalidade total nas mulheres com mais de 60 anos.
- O risco de TEV com TE é menor pela via transdérmica.
- Estes riscos são classificados como raros.

NAMS position statement. Menopause 2008.

b) Riscos Mamários: atenção à história familiar!

Atenção à densidade mamária elevada que pode ocultar uma neoplasia, nas mamografias.

Biópsia por punção?

TH e risco de CA mama

- O aumento de risco absoluto com TEP no *WHI* é raro (4 a 6 casos adicionais por 10.000 mulheres tratadas durante mais de 5 anos).
- O TE no *WHI* não mostrou aumento de risco após 7 anos.

NAMS position statement. Menopause 2008.



(Click a question number for a brief explanation, or read all explanations.)

1. Does the woman have a medical history of any breast cancer or of ductal carcinoma in situ (DCIS) or lobular carcinoma in situ (LCIS)?
2. What is the woman's age?
This tool only calculates risk for women 35 years of age or older.
3. What was the woman's age at the time of her first menstrual period?
4. What was the woman's age at the time of her first live birth of a child?
5. How many of the woman's first-degree relatives - mother, sisters, daughters - have had breast cancer?
6. Has the woman ever had a breast biopsy?
- 6a. How many breast biopsies (positive or negative) has the woman had?
- 6b. Has the woman had at least one breast biopsy with atypical hyperplasia?
7. What is the woman's race/ethnicity?

Calculate Risk >

As Hormonas causam o Cancro?

Nada está provado nesse sentido !

Os raríssimos cancros que possam eventualmente surgir durante os tratamentos hormonais eram muito provavelmente cancros pré-existentes e silenciosos cujo crescimento foi estimulado pelas hormonas.

O Cancro da Mama

O Risco Relativo aumentado de Cancro da Mama com os estrogénios mais progesterónios durante 5, 6 anos é comparável ao aumento de risco de Cancro da Mama para uma mulher que consome uma bebida alcoólica por dia ou que tem um Índice de Massa Corporal de 24, em comparação com 22.

O Cancro da Mama

O risco de cancro da mama com os E+P combinados contínuos é mínimo.

É necessário tratar 1250 mulheres (NNH) durante 1 ano até que se diagnostique 1 cancro da mama (o que é equivalente ao risco relativo de 23%)



c) Riscos Ósseos

Factos sobre a Osteoporose (National Osteoporosis Foundation: www.nof.org)

- 80% das pessoas osteoporóticas são mulheres.
- As mulheres perdem até 20% da sua massa óssea nos 5 a 7 anos após a menopausa.
- Cerca de uma em cada duas mulheres com mais de 50 anos irá ter uma fractura osteoporótica nos anos seguintes.
- Cerca de 24% das pessoas com fracturas osteoporóticas, e com mais de 50 anos de idade, morrem no ano seguinte à fractura.
- Se bem que não haja cura para a osteoporose pode no entanto ser tratada para evitar a sua progressão, com os seguintes medicamentos: alendronato, lbandronato, residronato, ácido zoledrónico, ranelato de estrôncio, estrogénios, SERM's, hormona paratiroideia.

Factos sobre a Osteoporose (National Osteoporosis Foundation: www.nof.org)

- A Osteoporose é uma doença caracterizada por massa óssea baixa e deteriorização estrutural do tecido ósseo, causando fragilidade óssea e um aumento de susceptibilidade para fracturas, especialmente do colo do fémur, coluna e punho, se bem que possa ser afectado qualquer osso.
- Cerca de 85-90% da massa óssea do adulto é adquirida aos 18 anos nas raparigas. Criar ossos fortes durante a infância e adolescência pode evitar a osteoporose mais tarde.
- Em conjunto as seguintes medidas podem melhorar a saúde óssea e evitar a osteoporose:
 - a) Ingerir as quantidades recomendadas de Cálcio e vitamina D.
 - b) Exercícios físicos em carga e exercícios de reforço muscular
 - c) Abstenção de tabaco e de excessos de álcool
 - d) Falar com o médico sobre o estado ósseo
 - f) Fazer uma densitometria óssea e tomar a medicação apropriada.

Risco de mulheres medicadas sómente com E (6.8 anos)



Risco de mulheres medicadas com E+P (5.2 anos)





Ten year probability of hip fracture (%) according to T-score for BMD at the femoral neck in women from Spain.

Age = 60 years

Number of CRFs	BMD T-score (femoral neck)										
	-4.0	-3.5	-3.0	-2.5	-2.0	-1.5	-1.0	-0.5	0	0.5	1.0
0	6.2	3.2	1.6	0.8	0.4	0.2	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0
1	9.8(6.5-17)	5.1(3.4-6.7)	2.6(1.7-3.7)	1.4(0.9-1.8)	0.7(0.4-0.9)	0.4(0.2-0.7)	0.2(0.1-0.2)	0.1(0.1-0.1)	0.0(0.0-0.1)	0.0(0.0-0.0)	0.0(0.0-0.0)
2	17(9.1-23)	8.1(4.7-12)	4.2(2.4-6.4)	2.2(1.3-3.3)	1.1(0.6-1.7)	0.6(0.3-0.9)	0.3(0.2-0.4)	0.2(0.1-0.2)	0.1(0.1-0.1)	0.0(0.0-0.1)	0.0(0.0-0.0)
3	23(14-30)	13(7.1-20)	6.7(3.7-11)	3.5(1.9-5.7)	1.9(1.0-3.0)	1.0(0.5-1.7)	0.5(0.3-0.8)	0.3(0.2-0.4)	0.1(0.1-0.2)	0.1(0.0-0.1)	0.0(0.0-0.1)
4	34(23-46)	19(12-29)	10(6.4-16)	5.4(3.3-8.6)	3.0(1.7-4.7)	1.6(0.9-2.3)	0.7(0.4-1.2)	0.4(0.3-0.6)	0.2(0.1-0.3)	0.1(0.1-0.2)	0.1(0.0-0.1)
5	47(36-62)	26(20-35)	16(12-22)	8.3(6.1-12)	4.7(3.2-6.7)	2.2(1.4-3.3)	1.1(0.6-1.7)	0.6(0.4-0.9)	0.3(0.2-0.5)	0.2(0.1-0.2)	0.1(0.1-0.1)
6	63	40	23	13	6.6	3.4	1.8	0.9	0.5	0.3	0.1

Age = 65 years

Number of CRFs	BMD T-score (femoral neck)										
	-4.0	-3.5	-3.0	-2.5	-2.0	-1.5	-1.0	-0.5	0	0.5	1.0
0	7.2	3.9	2.1	1.1	0.6	0.3	0.2	0.1	0.1	0.0	0.0
1	11(7.5-14)	6.2(4.1-7.6)	3.3(2.3-4.1)	1.8(1.3-2.2)	1.0(0.6-1.2)	0.5(0.3-0.6)	0.3(0.2-0.3)	0.2(0.1-0.2)	0.1(0.1-0.1)	0.0(0.0-0.1)	0.0(0.0-0.0)
2	17(11-24)	9.6(5.9-14)	5.2(3.1-7.6)	2.8(1.7-4.1)	1.5(0.9-2.2)	0.8(0.5-1.2)	0.4(0.3-0.7)	0.3(0.2-0.4)	0.1(0.1-0.2)	0.1(0.0-0.1)	0.0(0.0-0.1)
3	25(16-30)	15(8.7-22)	8.1(4.9-13)	4.4(2.6-7.1)	2.4(1.4-3.8)	1.3(0.7-2.1)	0.7(0.4-1.1)	0.4(0.3-0.6)	0.2(0.1-0.4)	0.1(0.1-0.2)	0.1(0.0-0.1)
4	36(25-51)	22(15-32)	12(8.1-19)	6.8(4.4-11)	3.7(2.4-5.8)	2.0(1.3-3.2)	1.1(0.7-1.7)	0.6(0.4-1.0)	0.3(0.2-0.5)	0.2(0.1-0.3)	0.1(0.1-0.2)
5	50(42-64)	31(26-42)	18(15-24)	10(8.1-15)	5.7(4.5-8.2)	3.1(2.4-4.7)	1.7(1.3-2.4)	0.9(0.7-1.4)	0.5(0.4-0.8)	0.3(0.2-0.6)	0.2(0.1-0.2)
6	67	44	27	15	8.6	4.7	2.6	1.4	0.8	0.4	0.2



© World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK

Factores de risco clínico: chave para fractura

Score T do colo do fémur mais:

- Idade
- Fractura prévia com pequeno traumatismo
- Tabaco
- Artrite Reumatóide
- Excesso de ingestão de álcool (>2 unidades/dia)
- História de fractura da anca nos pais
- Uso prévio ou actual de corticosteróides

Adaptado de Kanis et al. Osteoporos Int 2005

Densitometria Óssea

- O melhor sistema é a absorciometria de Raios X de dupla energia (DEXA).
- Considera-se normal um score T maior que -1, osteopénia entre -1 e -2.5 e osteoporose com score T abaixo de -2.5.
- O score T representa o desvio padrão em relação a um adulto jovem normal. Há um outro score Z que mede o desvio padrão em relação a um adulto normal com mesma idade

Risco de Fracturas

- A densidade mineral óssea (DMO) é apenas um dos factores de risco para fracturas; há um grande espectro de riscos para fracturas num grande conjunto de indivíduos com osteopénia.
- A OMS desenvolveu um algoritmo para a revisão de fracturas que calcula a probabilidade de nos 10 anos seguintes se vir a ter uma fractura do colo do fémur, vertebral, antebraço ou humero, entrando em linha de conta com a DMO e outros factores de risco, que no algoritmo FRAX são a idade, sexo, história de uma fractura osteoporótica, uso prolongado de corticosteróides, artrite reumatóide, outras osteoporoses secundárias, uma história de fractura do colo do fémur nos pais, índice de massa corporal baixo, tabagismo e consumo exagerado de álcool.

(www.nof.org/frac_patch.htm)

Classificação de diagnóstico da osteoporose de acordo com a Organização Mundial de Saúde

Classificação	Score-T
Normal	-1,0
Osteopenia (massa óssea baixa)	Entre -1,0 e -2,5
Osteoporose	2,5
Osteoporose grave	-2,5 e história pessoal de fractura patológica

Adaptado da Organização Mundial de Saúde 1994

Doses mínimas que protegem o osso

Estradiol oral	0,25 a 1 mg
Estradiol (adesivo)	12,5 a 50 µg
Estradiol (gel)	1 a 5 g
Tibolona	1.25 mg

8. Eliminação dos riscos e sintomas:

- Exercício físico diário (60 minutos de marcha, ginástica de manutenção)
- Alimentação adequada e fraccionada;
- Sintomas: se não houver contra-indicação;
 - na pós menopausa recente: estrogénios (se for histerectomizada) ou estrogénios + progestagénios; de início é preferível o esquema sequencial. Se triglicéridos aumentados ou hipertensão arterial, ou glaucoma, usar a via transdérmica. Se colesterol HDL baixo (preferir via oral).
 - na pós menopausa tardia: E (na histerectomizada) ou E+P (baixa dosagem); estrogénios via vaginal (se atrofia) ou tibolona.
- Se houver riscos cardiovasculares usar:
 - Estatinas;
 - Diuréticos;
 - Hipotensores.
- Se houver risco mamário usar:
 - Tibolona;
 - Raloxifeno.
- Se houver risco ósseo:
 - Exercício e alimentação;
 - Bisfosfonatos;
 - Ranelato de estrôncio;
 - Estrogénios;
 - Tibolona;
 - Raloxifeno;
 - Cálcio;
 - Vitamina D.

Alimentos ricos em cálcio²

Alimento	Valor (em mg)
Queijo Flamengo (30% gordura)	850
Queijo da Serra Curado	815
Sardinha conserva em azeite	445
Pó achocolatado (elevado teor gordura)	422
Queijo Camembert (Nacional)	300
Amêndoa (miolo)	266
Couve Galega (cozida)	264
Figos secos	235
logurte, Magro, Açucarado (aromatizado)	152
Leite, gordo	120
Leite, magro	120

Alimentos ricos em vitamina D^{1,2}

Alimento	Unidades Internacionais	% DDR
Óleo de Fíado de Bacalhau, 1 colher de sopa	924	231
Salmão cozinhado, 100 gr	284	71
Cavala cozinhada, 100 gr	352	88
Atum, conserva em óleo, 90 gr	144	36
Sardinhas, conserva em óleo, drenada, 100 gr	184	46
Leite magro, baixas calorias, fortificado com vitamina D, 1 copo	98	25
Margarina, fortificada, 1 colher de sopa	62	16
Cereais prontos a comer, fortificados com 10% de DDR de vitamina D, 1 taça*	52	13
Ovo, inteiro**	36	9

Medicação aprovada pela FDA para a osteoporose

Medicação		Osteoporose pós-menopáusia		
Nome genérico	Preparado	Intervalo entre doses	Prevenção	Tratamento
Estrogénios	Vários	Vários	√	
Alendronato	Comprimido	Diário, semanal		
Risedronato	Comprimido	Diário, semanal, mensal	√	
Ibandronato	Comprimido	Mensal	√	√
Ibandronato	Injectável (IV)	3/mês		√
Zoledronato	Injectável (IV)	Anual		√
Raloxifeno	Comprimido	Diário	√	√
Calcitonina	Spray nasal	Diário		√
Teriparatida	Auto-injecção (SC)	Diário (até 2 anos)		√

g) se houver riscos metabólicos:

- Se insulino resistência: metformina;
- Estatinas;
- Alimentação;
- Exercício.

9. Contraindicações para TH:

Contraindicações absolutas para se iniciar um TH

- Gravidez
- Tromboembolismo venoso
- Embolia pulmonar
- Carcinoma do endométrio, recorrente
- Carcinoma da mama, recorrente
- AVC
- Enfarte do miocárdio
- Neoplasias estrogénio dependentes

Contraindicações relativas para se iniciar um TH

- Sangramento vaginal, sem diagnóstico
- Nódulo mamário, não investigado
- História de carcinoma do endométrio
- História de carcinoma da mama
- História familiar pesada de CA da mama
- História de tromboembolismo venoso
- História familiar de tromboembolismo
- História de embolia pulmonar

10. Possíveis efeitos secundários dos TH

- Sangramentos uterinos
- Corrimentos vaginais
- Mastalgia
- Náuseas
- Distensão abdominal
- Retenção de líquidos nas extremidades
- Cefaleias (enxaqueca)
- Estontamento
- Irritação da pele (pelos adesivos)

11. Agentes terapêuticos disponíveis, doses e esquemas

A escolha de qualquer tratamento baseia-se sempre numa **análise dos benefícios em relação aos seus riscos possíveis.**

Os referidos **tratamentos hormonais** quando não haja contra-indicação, **têm como único objectivo a eliminação dos sintomas** (afrontamentos, suores, irritabilidade, disfunções sexuais) **e assim contribuir para a melhoria da qualidade de vida.**

Quando iniciar TH

O início logo após a menopausa tem grandes benefícios para a saúde e pode reduzir a mortalidade total e os riscos cardiovasculares

(cont'd)

NAMS position statement. Menopause 2008.

Duração do TH (cont'd)

É aceitável:

- Nas mulheres conscientes dos benefícios/riscos
- Com as doses eficazes indicadas para a prevenção de fracturas osteoporóticas e perda de massa óssea quando outras terapêuticas não sejam apropriadas.
- Sob supervisão médica.

NAMS position statement. Menopause 2008.

Durante os tratamentos, e também quem não faça, devem fazer-se mamografias, análises de colesterol, medição da pressão arterial e da densidade óssea para assim se evitarem cancro da mama, aterosclerose e fracturas ósseas.

- **Os tratamentos não devem ser iniciados depois dos 60 anos.**
- De acordo com todos os consensos das Sociedades Científicas Internacionais **não há qualquer limite de tempo para duração desses tratamentos** desde que se obtenham os benefícios e não haja efeitos secundários.

Indicação dos tratamentos com progestagénios

- Só recomendável para mulheres com útero intacto que fazem TE.
- Podem estar indicados em associações com TE vaginais, se houver efeitos sistémicos.

NAMS position statement. Menopause 2008.

Terminologia sobre vários tipos de tratamentos estroprogestativos

Tratamento	Estrogénio	Progestagénio
Cíclico	Dias 1-25	Últimos 10-14 dias do ciclo
Cíclico-combinado	Dias 1-25	Dias 1-25
Contínuo-cíclico (também chamado contínuo-sequencial)	Diariamente	10-14 dias por mês
Contínuo-cíclico (também chamado contínuo-sequencial; ciclo longo)	Diariamente	14 dias todos 2-6 meses
Contínuo-combinado	Diariamente	Diariamente

Doses diárias aceitáveis de progestagénios para a protecção do endométrio

Regime sequencial

Noretisterona (Ac) 10 mg nos últimos 10-14 dias de um ciclo de 28 dias

Medroxiprogesterona (Ac) 10 mg nos últimos 14 dias de um ciclo de 28 dias

Didrogesterona 10 a 20 mg nos últimos 14 dias de um ciclo de 28 dias

Regime contínuo

Noretisterona (Ac) 1 mg

Medroxiprogesterona (Ac) 2.5 a 5 mg

Didrogesterona 5-10 mg

Drospirenona 2 mg

Doses iniciais de TH

Doses diárias mais baixas usadas com TE sistémico:

- 0.5 mg oral micronizado 17 β -estradiol
- 0.01-0.025 mg transdérmico 17 β -estradiol (adesivo)

Doses baixas de progestagénio:

- 1.5 mg MPA medroxiprogesterona oral
- 0.1 mg ac. Noretisterona oral
- 0.5 mg drospirenona oral
- 50-100 mg progesterona micronizada oral

Doses baixas de tibolona

- 1.25mg / dia

NAMS position statement. Menopause 2008.

Benefícios e Riscos dos Estrogénios isolados

Benefícios

1. alívio dos sintomas vasomotores
2. melhoria dos sintomas psíquicos
3. manutenção da massa óssea
4. podem reduzir problemas urogenitais
5. reduzem a incidência de cancro do cólon

Riscos

1. cancro da mama?
2. cancro do endométrio
3. tromboembolismo venoso
4. Acidente Vascular Cerebral

Benefícios e Riscos dos Progestagénios

Benefícios

1. protegem o endométrio da acção dos estrogénios, evitando hiperplasia
2. reduzem o risco de cancro do endométrio
3. reduzem os sintomas vasomotores

Riscos

1. aumentam a densidade mamária
2. aumentam o risco para o cancro da mama
3. induzem riscos cardiovasculares
4. podem aumentar a pressão arterial
5. podem ter efeitos androgénicos

Benefícios e Riscos dos Serm's

Benefícios

1. não estimulam o endométrio
2. não aumentam a densidade mamária
3. tem efeito benéfico ao nível ósseo

Riscos

1. induzem sintomas vasomotores
2. induzem riscos vasculares

Benefícios e Riscos da Tibolona

- a) A tibolona deve ser usada com cuidado em mulheres idosas em que a relação potencial benefício/risco possa ser menor do que nas mulheres com menos de 70 anos de idade.
- b) Nas mulheres mais idosas a vantagem da tibolona em relação à THS e raloxifeno é não induzir um risco protrombótico.
- c) Em comparação com o raloxifeno a tibolona reduziu o risco de fracturas não vertebrais (RR 0.26).
- d) Em comparação com a THS a tibolona diminui em mulheres sem história de cancro da mama o risco de cancro da mama (RR 0.68) e do cancro do cólon (RR 0.69).
- e) A tibolona deve ser evitada em mulheres muito idosas e osteoporóticas, com risco de AVC e nas que têm cancro da mama ou que têm um risco aumentado

Benefícios e Riscos da Tibolona

Deve usar-se:

- na prémenopausa recente nas mulheres de tipo asténico, com humor depressivo, diminuição da libido e osteopénia.
- quando a THS induz mastodínia ou aumento da densidade mamográfica.
- a dose inicialmente prescrita é de 2,5 mg/dia, que posteriormente se reduz para 1,25mg (eficaz para o osso mas menos eficaz para a sintomatologia vasomotora).
- não utilizar a tibolona para tratamento dos sintomas vasomotores em mulheres que tiveram cancro da mama.

HT e Mortalidade Total

- O TH pode reduzir a mortalidade total quando iniciada logo após a menopausa
- Tanto TE como TEP podem reduzir a mortalidade total quando iniciados em mulheres com menos de 60 anos
- O TH não reduz a mortalidade total nas mulheres com mais de 60 anos.

NAMS position statement. Menopause 2008.

- A [Sociedade Internacional de Menopausa](#) mantem a sua recomendação de que os **tratamentos hormonais devem ser prescritos sempre que indicados**
- O uso de hormonas após a menopausa e até aos 60 anos de idade tem **um risco mínimo** mas tem **benefícios substanciais**.

12. O que toda a mulher deve seguir:

1. Inicie uma dieta mediterrânica, comendo:
 - a) Preferir pão integral e cereais
 - b) Preferir vegetais (tubérculos) vegetais verdes e legumes (feijão, ervilha, cenoura, bróculos, tomate, etc.)
 - c) Preferir peixe (salmão, atum, etc.)
 - d) Preferir fruta fresca (maças, citrinos, etc.)
 - e) Eliminar a manteiga
 - f) Bastante azeite
 - g) Um pouco de vinho tinto
 - h) Bastante chá (verde ou preto)
 - i) Nozes
2. Iniciar um programa de ginástica de manutenção e fazer exercício, o mais possível: andar muito a pé.
3. Manter-se mentalmente activa;
4. Reformular o estilo de vida;
5. Tomar os seguintes nutrientes essenciais:
 - a) Vitamina A 4.000 UI/dia,
 - b) Vitamina B6 5-10mg/dia,
 - c) Vitamina C 500-1.000 mg/dia,
 - d) Vitamina D 800-1.200 UI/dia,
 - e) Vitamina E 200-400 UI/dia,
 - f) Ácido fólico 0.5-1.0 mg/dia,
 - g) Cálcio 100 mg/dia,
 - h) Magnésio 250-400 mg/dia,
 - i) β-caroteno 5.000 UI/dia,
6. Para a prevenção de aterosclerose (aconselhável)
 - a) Lovastatina ou simvastatina (para a prevenção primária e secundária, respectivamente)
 - b) Aspirina (50-100 mg/dia)
 - c) Inibidores do enzima conversor de angiotensina (IECA)

13. Conclusão

O que foi exposto, se para muitos é informação necessária e suficiente, para outros não responde cabalmente aos mitos que circulam.

As convicções são inimigos mais perigosos da verdade do que as mentiras

Friedrich Wilhelm Nietzsche

Por isso, apresentam-se seguidamente esses mitos com o contraposto das verdadeiras realidades.

14. Os Mitos... e as Realidades...

Os Mitos... 1

- Uma mulher “menopáusicas” não precisa de tratamentos especiais.
- Os tratamentos hormonais são muito perigosos (Cancro da Mama, Doenças Cardiovasculares, AVC)
- Se se decidir prescrevê-los é preferir optar por hormonas naturais
- Os fitoestrogénios são uma opção igualmente eficaz e sem riscos

As últimas notícias ... 2

- Com a diminuição dos tratamentos hormonais (TH) assistiu-se a uma redução do número de cancros da mama (CaM).
- Os TH têm riscos se prolongados por mais de 5 anos.
- O risco de CaM desaparece logo que se suspendem os TH.
- Os 3 primeiros anos de um TH aumentam o risco de CaM, que diminui daí em diante.

As Realidades... 3

- Os resultados do estudo WHI não se podem aplicar à prática clínica e têm erros graves que se demonstraram.
- A população estudada tinha 63 anos de média etária, era assintomática, e foi submetida a um tratamento com um único medicamento e sempre com a mesma dose, tanto para as mais novas como para as mais idosas.

As Realidades... 4

Os CaM que se diagnosticarem até pelo menos aos 10 anos de TH correctos já estavam presentes e adormecidos na mama. Não foram causados pelos TH. Foram apenas estimulados no seu desenvolvimento, o que permitiu um diagnóstico mais precoce e um melhor prognóstico.

5

Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women.

Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, Stefanick ML, Manson JE, Gass M, Aragaki AK, Ockene JK, Lane DS, Sarto GE, Rajkovic A, Schenken R, Hendrix SL, Ravidin PM, Rohan TE, Yasmeen S, Anderson G; WHI Investigators

CONCLUSIONS: The increased risk of breast cancer associated with the use of estrogen plus progestin declined markedly soon after discontinuation of combined hormone therapy and was unrelated to changes in frequency of mammography. 2009 Massachusetts Medical Society

N Engl J Med 2009 Feb 5 ;360(6):573-87

6

The mechanism of this rapid decline could be related to **direct hormonal effects on the growth of occult breast cancers**. If so, a reasonable question is **whether the decline in breast cancer incidence after the highly publicized publication of the initial WHI results will be durable or whether breast cancer incidence will rise again after HT use stabilizes among U.S. women** (JW Oncol Hematol May 14 2007).

As Realidades...

7

A suspensão de um TH não pode eliminar o risco para CaM. A multiplicação das células neoplásicas é autónoma.

A eliminação do estímulo dos TH pode apenas **reduzir a velocidade das mitoses e retardar o diagnóstico do tumor**.

As Realidades...

8

No grupo com placebo (WHI) também houve redução dos diagnósticos de CaM !

Noutros Países (Europa) a diminuição do uso de TH não se acompanhou da redução de diagnósticos de CaM !

As Realidades...

9

Se bem os TH correctamente prescritos em mulheres com menos de 60 anos, diminuem o risco cardiovascular e ósseo (osteoporose) **não devem ser receitados ab initio apenas para a prevenção primária destas patologias**.

Menor mortalidade global

10

Por cada 10.000 mulheres com idade entre 50-60 anos que foram tratadas com hormonas **houve menos 10 mortes** do que nas que não as usaram

11

Se forem instituídos antes dos 60 anos têm benefícios adicionais em relação à:

1. prevenção das doenças cardiovasculares
2. da osteoporose e
3. da doença de Alzheimer

12

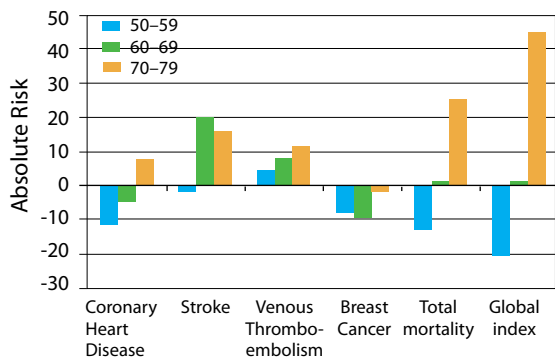
The **Beneficial Effect of Hormone Therapy on Mortality and Coronary Heart Disease** in **Younger versus Older Postmenopausal Women**

Howard N. Hodis, MD; Wendy J. Mack, PhD

Medscape Ob/Gyn & Women's Health

Posted 02/29/2008

13



As Realidades...

14

- Os fitoestrogénios disponíveis no mercado **não têm efeitos metabólicos positivos (lípidos, osso)** e a sua eficácia sobre os sintomas vasomotores ultrapassa apenas em 10% o efeito de um placebo (30%).
- Não foram submetidos a estudos toxicológicos, **estão contraindicados no CaM, e podem ter efeitos hepatotóxicos**.

As Realidades...

15

Os TH só devem ser prescritos para a **eliminação dos sintomas** (afrontamentos, suores nocturnos, disfunções sexuais) que interferem negativamente com a qualidade de vida.

16

NAMS position statement on estrogen and progestagen use in peri-and postmenopausal women

Place no limit on ET/EPT treatment duration, provided it is consistent with treatment goals; **if monitored regularly, no stipulation is made regarding when to reduce or stop therapy**.

As Realidades...

17

Não há limites sobre a duração de um TH desde que não haja efeitos secundários ou contraindicações intervinientes e que se verifique que a sua suspensão faz reaparecer os sintomas que justificaram a sua prescrição.

À luz da evidência actual,

18

deve dar-se aos médicos e às mulheres a garantia de que os TH's para o alívio dos sintomas da menopausa são seguros e muito eficazes.

Qualidade de Vida

19

É sempre possível melhorá-la:

dando mais anos à Vida

e mais Vida aos anos vindouros !

15. Quais são as melhores recomendações do médico à mulher climatérica ?

1. Explicar o que se está passando no seu corpo durante o climatério e pós menopausa
2. Ocupação mental
3. Exercício físico
4. Alimentação adequada (consumo moderado de vinho tinto e abundante de: peixe, vegetais, frutos, soja, leite, alho, chocolate, etc)
5. Manter o índice de massa corporal dentro dos limites normais
6. Manter um perímetro normal da cintura
7. Abstenção do tabaco
8. Manter uma pressão arterial normal
9. Manter os lípidos sanguíneos nos valores normais (estatinas)
10. Exame mamário (palpação, inspeção mamografia)

Qual é o melhor tratamento ?

- Em termos gerais é o que estiver sensatamente indicado, se não contraindicado, após uma análise de benefícios e riscos, de todas as estratégias e intervenções, hormonais ou não hormonais
- Deve estar dirigido a objectivos e alvos específicos que serão avaliados regularmente de modo a determinar a sua eficácia e a verificar a eventual ocorrência de quaisquer efeitos secundários, uma condição que determinará a sua duração

MNC

Qual é o melhor tratamento ?

- As necessidades e preferências da mulher são decisivas baseadas no conselho do médico
- Não deve esquecer-se que apesar de haver muitos tratamentos disponíveis não são no entanto indispensáveis
- Os médicos têm o dever de dar a sua melhor informação independente às suas doentes de modo a que elas possam fazer as escolhas acertadas e assim aderir aos tratamentos
- A mulher é quem toma a decisão se o médico não vir contraindicações
- Portanto o melhor tratamento é aquele que a mulher escolher

MNC

16. Mensagens Finais

1. Prescrevam-se tratamentos hormonais na pós menopausa **quando clinicamente indicados, se não houver contraindicações!**
2. A prescrição de tratamentos hormonais de longa duração depende sempre de uma análise **benefício/risco em comparação com medicações não hormonais e estratégias não medicamentosas.**
3. **Não são indispensáveis quaisquer respostas dos ensaios clínicos em curso para que se possa hoje praticar uma boa Medicina!**

Tão importante como
conhecer a doença que uma mulher tem
é
conhecer a mulher que tem a doença

William Osler

Evitar que uma mulher beneficie de um bom tratamento hormonal pós menopáusico só pelo receio de efeitos secundários raros não me parece ser uma Medicina satisfatória ...

Manuel Neves-e-Castro

16. Síntese

1. Os tratamentos hormonais (TH) para o climatério devem ser principalmente indicados para a terapêutica sintomática e só em casos especiais para a prevenção primária de doenças.
2. Quando **iniciados antes dos 60 anos** de idade os seus benefícios ultrapassam largamente os muito raros efeitos secundários.
3. A duração dos TH depende dos objectivos alcançados e não está limitada a um período de 5 anos.
4. Durante os TH deve fazer-se uma revisão anual e, eventualmente, fazer uma interrupção para verificar a necessidade da sua continuação.
5. As informações difundidas sobre os resultados dos estudos WHI e HERS referem-se apenas a um grupo de mulheres com uma idade média de 63 anos submetidas a um único tratamento com uma dose única fixada. Por esse motivo não se aplicam às mulheres pós-menopáusicas com menos de 60 anos de idade.

6. As posições assumidas pela *International Menopause Society*, *European Menopause and Andropause Society* e *Sociedade Portuguesa de Menopausa* definem o estado da arte e, por esse motivo, devem ser seguidas.
7. “*Primum non nocere*”, nem por defeito nem por excesso!

“Estamos afogados em informação
mas famintos de sabedoria”

John Naisbitt

“Each time we **learn something new**, the astonishment comes from the recognition that **we were wrong before**. In truth, **whenever we discover a new fact**, it involves the **elimination of old ones**.

WE ARE ALWAYS, as it turns out, **fundamentally IN ERROR.**”

Lewis Thomas English Biologist (1913-1993)

Sociedade Portuguesa de Menopausa (www.spmenopausa.pt)

European Menopause and Andropause Society (<http://emas.obgyn.net/>)

International Menopause Society (<http://www.imsociety.org/>)

18. Bibliografia

1. FARMACOLOGIA

Ansbacher R. The pharmacokinetics and efficacy of different estrogens are not equivalent. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:255-63.

2. ESTUDOS CLÍNICOS

British Medical Journal. Clinical Evidence. BMJ Publishing Group, 2004. www.nelh.nhs.uk/clinical_evidence.

Grodstein F, Clarkson TB, Manson JE. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. *N Engl J Med* 2003;348:645-50.

Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med*. 1997 Jun 19;336:1769-75.

Guide to Biostatistics at <http://www.medpagetoday.com/>

Martin K and Manson J. Approach to the Patient with Menopausal Symptoms. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4567-75.

Neves-e-Castro M et al. Results from WHI and HERS II-implications for women and the prescriber of HRT. *Maturitas* 2002;42:255-8.

Neves-e-Castro M. Menopause in crisis post- Women's Health Initiative? A view based on personal clinical experience. *Human Reproduction* 2003;18:2512-8.

Neves-e-Castro M. Quando é que um artigo será correctamente interpretado? www.spmenopausa.pt.

Neves-e-Castro M. Some comments on the Million Women Study. *Climacteric* 2003;6:357.

Neves-e-Castro M. The HERS trial. *Climacteric* 1999;2:59.

Neves-e-Castro M. When a dream comes true... *Gynecological Endocrinology* 2007;23:433-5.

Parker-Pope T. Como los Institutos Nacionales de Salud de EUA leyeron mal el estudio sobre hormonas en 2002. *Wall Street Journal* Julho 9, 2007.

Parker-Pope T. Trials and Error. *Wall Street Journal* February 28, 2006.

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jul 17;288:321-33.

3. TERAPÉUTICAS

Clarkson TB. Can women be identified that will derive considerable cardiovascular benefits from postmenopausal estrogen therapy? *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:37-9.

Cummings SR et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *New Engl J Med* 2008;359:697-708.

Davis SR, Moreau M, Kroll R, et al. for the APHRODITE Study Team. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. *N Engl J Med* 2008;359:2005-17.

Floter A, Nathorst-Boos J, Carlstrom K, von Schoultz B. Addition of testosterone to estrogen replacement therapy in oophorectomized women: effects on sexuality and well-being. *Climacteric* 2002;5:357-65.

Kenemans P et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009;10:135-46

Ma L, Hofling M, Masironi B et al. Effects of tibolone and conventional HRT on the expression of estrogen and progesterone receptors in the breast. *Maturitas* 2008;61:345-9.

Martin KA, Manson JE. Approach to the Patient with Menopausal Symptoms. *J Clin Endocrinol* 2008;93:4567-75.

Neves-e-Castro M. The Queen... is naked! *Maturitas* 2001;38:235-7.

Neves-e-Castro M e Sousa M. Menopause 2005: Transatlantic confrontation of opinions. *Maturitas* 2005;51:38-9.

Neves-e-Castro M, Sousa M. Comentários ao estudo agora interrompido (Women's Health Initiative) sobre os tratamentos hormonais, como agentes de prevenção primária na pós menopausa. <http://www.spmenopausa.pt>

Neves-e-Castro M. Afinal onde está a verdade sobre o tratamento da Menopausa? www.spmenopausa.pt.

Neves-e-Castro M. Há médicos que me aconselham terapêutica hormonal de substituição, enquanto outros a desaconselham. Em quem devo confiar? E quem não a faz, o que deve fazer? (publicado SOS Saúde 2002)

Neves-e-Castro M. How to Promote and Implement HRT. www.spmenopausa.pt.

Neves-e-Castro M. Is there a Menopausal medicine? The past, the present and the future. *Maturitas* 2002;43 Suppl 1:S79-84

Neves-e-Castro M. The improvement of health and Disease Prevention for the Middle-aged Woman: The State of Art. *Maturitas* 2008;60:1-2.

Neves-e-Castro M. The improvement of health and Disease Prevention for the Middle-aged Woman: The State of Art IV International Symposium of the Portuguese Menopause Society October 20, 2007 Lisbon, Portugal. *Maturitas* 2008;60:1-2

Nijland EA et al. Improved bleeding profile and tolerability of tibolone versus transdermal E²/NETA treatment in postmenopausal women with female sexual dysfunction. *Climacteric* 2009;12:114-121.

Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott L, et al. Initial 17 β -estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2000;95:726-31.

Özer K, Erenus M and Yoldemir T. The impact of tibolone and hormone therapy on serum C-reactive protein, tumor necrosis factor- α and hepatocyte growth factor in postmenopausal women. *Climacteric* 2009;12:66-71.

Perrone G et al. Effects of either tibolone or continuous combined transdermal estradiol with medroxyprogesterone acetate on coagulatory factors and lipoprotein(a) in menopause. *Gynecol Obstet Invest* 2009;68:33-39

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Estrogen and progestogen therapy in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2008;90(Suppl 3):S88-102

Renoux C, Dell'Aniello S, Garbe E et al. Hormone replacement therapy use and the risk of stroke. *Maturitas* 2008;61:305-9.

Seeley A, Ashton S. Premature ovarian failure: a practical approach. *J Br Menopause Soc* 2000;6:107-9.

Sturdee DW, MacLennan A. HT or HRT, that is the question? *Climacteric*. 2003 Mar;6(1):1.

Utian WH, Archer DF, Bachmann GA, et al. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2008;15:584-602.

van de Weijer PH. Risks of hormone therapy in the 50-59 year age group. *Maturitas* 2008;60:56-64

Varila E, Wälstrom T, Rauramo I. A 5-year follow-up study on the use of a levonorgestrel intrauterine system in women receiving hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 2001;76:969-73.

4. METABOLISMO

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

Lobo RA. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas*. 2008;60:10-8

van Dam S, Gillespy M, Notelovitz M, Martin AD. Effect of exercise on glucose metabolism in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:82-6.

5. CANCRO

Beral V, Million Women Study Collaborators. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007;369(9574):1703-10

Neves-e-Castro M. An Analysis of Ovarian Cancer in the Million Women Study *Gynecological Endocrinology* 2007;23:410-3.

Neves-e-Castro M. Evidence-based approach to menopause. The association of ovarian and uterine cancers with postmenopausal hormonal treatments. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2008;51:607-17.

Pines A, Sturdee D, Birkhäuser M. Response to the Lancet paper on ovarian cancer in the Million Women Study. *IMS Press Statement* 2007, April 18

6. CANCRO DA MAMA

Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM. Et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *J Am Med Assoc* 2003;290:1739-48.

Bjerre LM, LeLorier J. Do statins cause cancer? A meta-analysis of large randomized clinical trials. *Am J Med.* 2001 Jun 15;110:716-23.

Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L et al. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D receptor null mice. *Endocrine Reviews* 2008;29:726-76.

Bush TL, Whiteman M, Flaws JA. Hormone replacement therapy and breast cancer: a qualitative review. *Obstet Gynecol* 2001;98:498-508.

Bush TL, Whiteman MK. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer. *J Am Med Assoc* 1999;281:2140-1.

Calle E, Feigelson H, Hildebrand J et al. Postmenopausal hormone use and breast cancer associations differ by hormone regimen and histologic subtype. *Cancer* 2009;115:936-45.

Calle E. Study Identifies Potential "Safe" Period for Hormone Replacement Use. *Cancer* 2009;March in press.

Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Breast Cancer Research Treatment* 2001;65:125-32.

Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat.* 2001 Jan;65:125-34.

Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD. Et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Am Med Assoc* 2003;289:3243-53.

Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2009;360:573-87.

Dupont WD, Page DL, Parl FF. et al. Estrogen replacement therapy in women with a history of proliferative breast disease. *Cancer* 1999;85:1277-83.

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.

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

Hemminki E, Kyryrönen, Pukkala E. Postmenopausal hormone drugs and breast and colon cancer: Nordic countries 1995-2005. *Maturitas* 2008;61:299-304.

Kuhl H. Is the elevated breast cancer risk observed in the WHI study an artifact? *Climacteric.* 2004 Sep;7:319-22.

La Vecchia C, Brinton LA, McTiernan A. Cancer risk in menopausal women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2002 Jun;16:293-307.

Neves-e-Castro M. Evidence-based approach to menopause. The Association of ovarian and uterine cancers with postmenopausal hormonal treatments. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2008;51:607-17.

Neves-e-Castro M. Menopausa e Tratamentos Hormonais: os Riscos Cardiovasculares e de Cancro da Mama. www.spmenopausa.pt

Neves-e-Castro M. Where are we now? In *Menopause Hormones and Cancer* Edited by M. Neves-e-Castro and B. G. Wren, 2001. Parthenon (London) p.141-5.

Neves-e-Castro M. Why are some breast cancer cells still dormant *Gynecological*

Endocrinology 2006;22:190-7.

Pasqualini J. Progestins in the menopause in healthy women and breast cancer patients. *Maturitas* 2009;January in press.

Peck P. Breast Cancer Risk Greatest During First Three Years of Hormone Therapy. *Med Page Today* 2009;Feb. <http://www.medpagetoday.com/>.

Phend C. SABCS: Breast Cancer Effects of HRT Are Short Lived. *Med Page Today* 2008;Dec. <http://www.medpagetoday.com/>.

Phillips KA, Glendon G, Knight JA. Putting the risk of breast cancer in perspective. *N Engl J Med.* 1999 Jan 14;340:141-4.

Pichard C, Plu-Bureau G, Neves-E Castro M, Gompel A. Insulin resistance, obesity and breast cancer risk. *Maturitas.* 2008 May 20;60:19-30.

Pines A, Sturdee D, Birkhäuser M. IMS reaction to a special report on breast cancer incidence in 2003 in the United States. *IMS Press Statement* 2007, 19 April.

Sturdee D. Article on Breast Cancer and HRT (*N Engl J Med* 2009;360:573-87) - Comment by the International Menopause; 2009.

7. DOENÇAS CARDIOVASCULARES

American College of Obstetricians Committee on Gynecologic Practice. ACOG Committee Opinion No. 420: Hormone Therapy and Heart Disease. *Obstet Gynecol* 2008;112:1189-92.

Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA.* 2002 Feb 20;287:847-57.

Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, et al. for the ESPIRIT team.

Clarke SC, Kellher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield PM. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:1056-62.

Grodstein F, Manson JE, Colditz G, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933-41.

Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2000 Dec 19;133:933-41.

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

Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2003;343:522-9. Lobo RA. Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy, early postmenopausal women: results from 2 large clinical trials. *Arch Intern Med.* 2004 Mar 8;164:482-4.

Lobo RA. Evaluation of cardiovascular-event rates with hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2004;164:482-4.

Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. for the Women's health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-34.

Mosca L, Collins P, Herrington DM, et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2001 Jul 24;104:499-503.

Neves-e-Castro M. Should all menopausal women be on HRT for the prevention of coronary disease? www.spmenopausa.pt.

Neves-e-Castro M. What is next? in *Menopause and the Heart*, edited by M. Neves-e-Castro et al. Parthenon (London) 1999, p 133-4.

Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002;360:2001-8.

Roussow J, Prentice R, Manson JA et al. Terapêutica Hormonal de Substituição e Risco de Doença Cardiovascular de acordo com a Idade e com os anos desde a menopausa. *JAMA* 2007;297:1465-77.

Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243-9.

8. OSTEOPOROSE

Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1207-15.

Cassidy A. Phytoestrogen and bone health. *J Br Menopause Soc* 2003;9:17-21.

Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. for the Women's Health initiative

Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. *J Am Med Assoc* 2003;290:1729-38.

Chapuy MC, Arlot ME, Duboef F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med.* 1992 Dec 3;327:1637-42.

Cosman F, Nieves J, Woelfert L, et al. Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Miner Res* 2001;16:925-31.

Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al. for the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3609-17.

FRAX-WHO fracture risk assessment tool at <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>

Gallagher JC, Rapuri PB, Haynatzki G, Detter JR. Effect of discontinuation of estrogen, calcitriol, and the combination of both on bone density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4914-23.

Gallagher JC. Advances in bone biology and new treatments for bone loss. *Maturitas* 2008;60:65-9.

Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International* 2008;19:399-428.

LaCroix AZ, Cauley JA, Pettinger M, et al. Statin use, clinical fracture, and bone density in postmenopausal women: Results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Ann Intern Med* 2003;139:97-104.

LaCroix AZ, Cauley JA, Pettinger M, et al. Statin use, clinical fracture, and bone density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Ann Intern Med.* 2003 Jul 15;139:97-104.

Lees B, Stevenson JC. The prevention of osteoporosis using sequential low-dose hormone replacement therapy with estradiol-17 beta and dydrogesterone. *Osteoporos Int* 2001;12:251-8.

Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 1992;117:1-9.

McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.

Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-68.

Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2004 Jan 29;350:459-68.

Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999 Dec 3;286(5446):1946-9.

Position Statement on VITAMIN D (Approved Board of Directors – 11/01/08). American Academy of dermatology and AAD Association.

Rymer J, Robinson J, Fogelman I. Effects of 8 year of treatment with tibolone 2,5 mg daily on postmenopausal bone loss. *Osteoporosis* 2001;12:478-83.

Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med.* 1998 Jul 30;339:292-9.

Tilyard MWE, Spears GF, Thomson J, Dovey S. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *N Engl J Med* 1992;326:357-62.

Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone Replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Med Assoc* 2001;285:2891-7.

van Staa TP, Wegman S, de Vries F, Leufkens B, Cooper C. Use of statins and risk of fractures. *JAMA.* 2001 Apr 11;285:1850-5.

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post-menopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002;288:321-33.

9. DOENÇAS NEUROLÓGICAS

Green PS, Simpkins JW. Neuroprotective effects of estrogens: potential mechanisms of action. *Int J Dev Neurosci.* 2000 Jul-Aug;18:347-58.

Neves-e-Castro M. Steroid and Hormones and CNS. At the XIV European Congress of Gynecologists and Obstetricians (EAGO/EBCOG) Granada, Spain. (29.09 to 2.10.1999).

Tang MX, Jacobs D, Stern Y, et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet.* 1996 Aug 17;348(9025):429-32.

Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *JAMA.* 2002 Nov 6;288:2123-9.

10. POSITION STATEMENTS

Gompel, S. Rozenberg, D.H. Barlow, the EMAS board members. The EMAS 2008 update on clinical recommendations on postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas* 2008;61:227-232

Pines A, Sturdee D, Birkhäuser M. A response to a recent publication from the Women's Health Initiative. *IMS Press Statement* 2006, April 11.

Pines A, Sturdee D, Birkhäuser M. A response to recent publications from the Women's Health Initiative and the Nurses' Health Study. *IMS Press Statement* 2006, Feb.13.

Pines A, Sturdee D, Birkhäuser M. Hormone therapy and cardiovascular disease in the early postmenopause: the WHI data revisited. *IMS Press Statement* 2007, April 3.

Pines A, Sturdee D, Birkhäuser M. IMS reaction to recent breast cancer data. *IMS Press Statement* 2006, Dec.19.

Pines A, Sturdee D, Birkhäuser M. Recommendations on postmenopausal hormone therapy. *IMS Press Statement* 2007, Feb.27.

Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH et al. on behalf of the Board of the International Menopause Society IMS Updated Recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007;10:181-94

Position Statement of the Portuguese Menopause Society December 2007. About hormonal treatments during the climacteric and beyond.

Rees M, Gompel A, Rozenberg S and Barlow D. Fall in breast cancer risk following stopping combined HRT: update from WHI. EMAS comment on the last WHI paper. February 2009.

Schneider H, Mueck A, Kuhl H. IARC Monographs Program on Carcinogenicity of Combined Hormonal Contraceptives and Menopausal Therapy. *IMS Press Statement* 2007, April 22.

The Board of Trustees of the North American Menopause Society (NAMS). Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2008;15:584-603.

11. Outras Fontes de Informação

Recomenda-se um importante "Handbook" "Health Plan for the Adult Woman" editado pela International Menopause Society e publicado por Taylor & Francis (www.tandf.co.uk) Fax +44(0) 20 7017 6699.

No site da Sociedade Portuguesa de Menopausa (www.spmenopausa.pt) estão disponíveis informações importantes em "ligações"

Aí podem encontrar-se em:

- Menopausa e a Internet VI os contactos para todas as sociedades internacionais de menopausa
- Menopausa e a Internet V - Menopausa e a Internet - links para publicações
- Menopausa e a Internet III - Links para centros especializados
- Menopausa e a Internet II e I – portais sobre saúde
- Médicos – informações gerais sobre medicina
- Médicos – "osteoporose"
- Médicos – "cardiologia"
- Médicos – "menopausa"
- Mulheres – "informações gerais sobre medicina"
- Mulheres – "osteoporose"
- Mulheres – "menopausa"

Para se obterem os resumos dos artigos mencionados na Bibliografia recorra-se ao site da Biblioteca Nacional de Medicina (EUA) (*U.S. National Library of Medicine*) em www.pubmed.gov.

CORRESPONDÊNCIA

Manuel Neves-e-Castro

manuel@neves-e-castro.org