

A TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL E A SAÚDE DA MULHER NO CLIMATÉRIO: RISCOS E BENEFÍCIOS

Hormone replacement therapy and women's health during climacteric: risks and benefits

Hudson Caetano Polonini¹, Nádia Rezende Barbosa Raposo², Marcos Antônio Fernandes Brandão³

RESUMO

Embora esteja disponível há mais de seis décadas, a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) é atualmente um tema controverso, na medida em que divide a comunidade científica entre defensores e críticos, que exaltam tanto seus malefícios quanto benefícios em igual proporção. Ao levantar discussões que põem em xeque a sua própria importância e a sua até então acreditada necessidade pela população feminina, mostra-se como assunto em evidência em dias atuais. Foi feito um levantamento de riscos e benefícios que esta terapia fornece, oferecendo dados para que médicos e pacientes ponderem sobre sua utilização.

PALAVRAS-CHAVE: Terapia de Reposição Hormonal; Climatério; Saúde da Mulher.

INTRODUÇÃO

A preocupação com a saúde da mulher integrou-se às políticas públicas de saúde a partir das primeiras décadas do século XX. Isto foi devido, em grande parte, ao crescimento exponencial da população mundial, pois, nesta época, tinha-se a visão parcial da mulher como mãe e dona de casa. Neste contexto, pregava-se principalmente o controle da natalidade e, portanto, tais políticas somente atendiam às mulheres em idade fértil.¹

Atualmente, o Ministério da Saúde conta com a Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher. Dentre seus princípios de integralidade e promoção da saúde, um dos principais norteadores foi a implantação da atenção à saúde da mulher no climatério, pois a meia-idade foi incluída

ABSTRACT

Although Hormone Replacement Therapy (HRT) has been available for more than six decades, controversy still surrounds its use, as the scientific community is presently divided between those who praise its benefits and those who caution against its drawbacks. The issue is timely, as can be inferred from discussions which question not only its real importance but also challenge its necessity. We reviewed the risks and benefits associated with HRT, in order to provide physicians and patients with data on which to base their decisions.

KEY WORDS: Hormone Replacement Therapy; Climacteric; Women's Health.

como etapa importante da vida e representativa do processo de envelhecimento. Hoje, a saúde da mulher é tratada como questão primordial pelas Políticas de Saúde Pública e tem se dado grande atenção ao climatério, objetivando-se ampliar o acesso aos serviços e qualificar a atenção às mulheres na meia-idade.²

O termo meia-idade define, para o sexo feminino, o período entre os 45, próximo ao início da menopausa, e 65 anos. Esta fase é marcada por inúmeras transformações do corpo e da mentalidade, visto que é a fase em que se nota mais acentuadamente o início do processo de envelhecimento. Este fenômeno, que afeta a todos os seres vivos, é bastante pronunciado na espécie humana. Dentre as teorias existentes para explicá-lo, há a endocrinológica, segundo a qual o declínio da quantidade circulante de hor-

¹ Hudson Caetano Polonini, Farmacêutico, Mestre em Saúde pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) E-mail: hudson_polonini@hotmail.com

² Nádia Rezende Barbosa Raposo, Farmacêutica, Doutora em Toxicologia pela Universidade de São Paulo (USP), Professora Adjunta da Faculdade de Farmácia e dos Mestrados em Ciências Biológicas, em Ciências Farmacêuticas e em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)

³ Marcos Antônio Fernandes Brandão, Farmacêutico, Doutor em Química pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Professor Adjunto da Faculdade de Farmácia e do Mestrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)

mônios responsáveis por regular o metabolismo corpóreo e estimular o crescimento e a renovação celulares seria seu principal desencadeador, levando à deterioração a níveis celular, tecidual e orgânico.³

A diminuição dos níveis hormonais no decorrer da vida é, portanto, fisiológica, tanto em homens quanto em mulheres, fazendo parte do processo natural e espontâneo de envelhecimento dos seres humanos. Nas mulheres, isto ocorre devido à progressiva diminuição da atividade ovariana, já que o ovário é o responsável pela secreção dos hormônios ditos femininos, em especial o estradiol, a estrona e o estriol. Estas mudanças acompanham a transição entre a idade fértil e não fértil.³⁻⁵

No entanto, esta diminuição pode ocorrer de forma tão abrupta e intensa que tende a levar a quadros considerados patológicos. Alguns sintomas clínicos que podem ser observados em decorrência deste hipoestrogenismo e que são de especial interesse do ponto de vista médico são: (i) alterações tróficas da pele e da mucosa vaginal, caracterizadas principalmente pela atrofia dos grandes lábios e pela alteração do padrão de pelos da vulva, além da diminuição da espessura do epitélio vaginal e ressecamento da mucosa vaginal; (ii) tendência a fraturas osteoporóticas pela perda acelerada de massa óssea; (iii) distúrbios psicológicos como perda de libido e insônia; (iv) modificação do perfil lipídico, como o aumento nos níveis de triglicérides e de lipoproteína de baixa densidade (LDL, low-density lipoprotein) e diminuição nos de proteína de alta densidade (HDL, high-density lipoprotein); e (v) fogachos, compreendidos como as ondas repentinas de calor que passam pelo corpo.^{3,6}

O conjunto formado por todas estas mudanças biológicas constitui o que se chama de climatério, conceituado como a fase de transição entre a fase reprodutiva e a não reprodutiva nas mulheres devido ao esgotamento dos folículos ovarianos e o consequente declínio da produção de estrógenos – o que leva, ao final, à menopausa. Esta, por sua vez, é compreendida como o ponto temporal em que se cessam completamente as menstruações. Portanto, a menopausa está contida na síndrome climatérica.^{5,7}

Para fins didáticos, a menopausa é dividida em duas etapas: peri e pós-menopausa. A perimenopausa é caracterizada pelo surgimento e continuidade de ciclos menstruais irregulares ou ciclos com propriedades diferentes das observadas durante a vida reprodutiva normal. Se houver ausência de menstruação por mais de 12 meses, a mulher transita da peri-menopausa para a pós-menopausa, que é quando há cessação total de ciclos menstruais.⁸

Num contexto mais amplo, é importante salientar que os sinais e sintomas climatéricos não são meramente devidos

ao hipoestrogenismo, porque, associados a ele, estão os fatores psicossociais, como a percepção de envelhecimento experimentado nessa fase. Principalmente nas sociedades modernas ocidentais, a mulher, neste estágio, é vista como alguém que perdeu a juventude e a vitalidade, devendo buscar alternativas na medicina e na estética para promover a saúde e o vigor dos anos anteriores à menopausa.⁷

Por estes motivos, considera-se a reposição hormonal um tópico contemporâneo. As últimas gerações femininas vivenciam experiências pelas quais gerações anteriores não passavam. Numa comparação extrema, basta lembrar que as mulheres tinham expectativa de vida de 25 anos na Idade Média. Essa mudança em seu perfil etário caracteriza o surgimento do que muitos estudiosos chamam de um problema de saúde coletiva do novo século: a menopausa.⁹

Embora esteja disponível há mais de seis décadas, a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) é atualmente um tema controverso, na medida em que divide a comunidade científica entre defensores e críticos, que exaltam tanto seus malefícios quanto benefícios em igual proporção. Ao levantar discussões que põem em xeque a sua própria importância, e a sua até então acreditada necessidade pela população feminina, mostra-se como assunto em evidência em dias atuais, devendo ser mais estudado e avaliado dentro do rigor científico e intelectual.¹⁰

Estima-se que 72 milhões de mulheres no mundo apresentem queixas de sintomas moderados a graves advindos dessa fase e que 80% dessas mulheres procurem atenção médica, devido aos sintomas observados e à irregularidade do ciclo menstrual presente nessa etapa da vida.¹¹ O Brasil representa uma fatia de 1,4% desse total de mulheres, ou seja, 2 milhões de pacientes brasileiras fazem uso de hormônios exógenos para tratar os sintomas da menopausa.⁵ O uso indiscriminado destas substâncias, porém pode não só levar a paciente a usar substâncias que não causem o efeito esperado como, pior, levar a sérios danos irreversíveis à sua saúde.^{12,13} Isto posto, este trabalho foi elaborado a partir de uma revisão sistemática da literatura acerca dos possíveis benefícios e malefícios que a TRH apresenta para suas usuárias, a fim de auxiliar na decisão pela adoção ou não deste tratamento.

MATERIAL E MÉTODOS

Esta revisão sistemática, de caráter descritivo, foi realizada a partir de um levantamento *on line* da produção bibliográfica pertinente nos sistemas de bancos de dados Lilacs, Scielo e Bireme. A pesquisa nestas bases de dados ocorreu no período de janeiro a junho de 2010, utilizando os descritores “menopausa”, “terapia de reposição hormonal”

e “climatério” e seus correspondentes em inglês (*menopause, hormone replacement therapy e climateric*). Inicialmente foram selecionados todos os resumos de artigos encontrados que tivessem sido publicados no período entre 1990 e 2010 e que tivessem pertinência quanto ao tema proposto (descrição de benefícios e malefícios gerados pelo uso da TRH). Este período foi escolhido por ser representativo das evidências científicas concernentes ao tema, visto ser o intervalo de tempo no qual se concentraram os principais e mais amplos estudos na área. Isto posto, foram critérios de exclusão: artigos publicados antes de 1990 e/ou que não atendessem aos objetivos do estudo (prós e contras da TRH).

Os resumos foram lidos de forma crítica e criteriosa, sendo realizado seu fichamento. A partir de sua comparação e avaliação quanto à importância e adequabilidade ao tema, foram selecionados os 40 trabalhos que mais preenchiam os critérios propostos. Tais trabalhos foram então lidos na íntegra e utilizados na composição desta revisão sistemática. Para a composição do manuscrito final foi ainda: (i) realizada uma consulta *on line* aos textos do governo brasileiro que fizessem alusão à TRH, de forma que foram incluídas duas publicações oficiais do Ministério da Saúde do Brasil; (ii) utilizada a informação publicada em dois livros da área farmacêutica/médica. Estas quatro referências foram incluídas na versão final da revisão por descreverem aspectos relevantes relacionados ao tema.

BENEFÍCIOS E MALEFÍCIOS

Entre os estudos mais importantes nessa área ressaltamos o *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS) e o *Women's Health Initiative* (WHI), por terem sido estudos randomizados de grandes porte e abrangência. Os pesquisadores do HERS concluíram que o tratamento com estrógenos equinos conjugados (CEE) associados ao acetato de medroxiprogesterona não reduziu a incidência de doença coronariana, ao contrário, elevou a ocorrência de eventos tromboembólicos e doenças renais.¹⁴ Os resultados do WHI foram ainda mais alarmantes, pois o estudo foi interrompido devido à elevada incidência de cânceres invasivos, principalmente o de mama, detectada nas voluntárias do estudo que utilizavam estrógenos associados a progestinas.¹⁵ A seguir, estão sumarizados os principais tópicos concernentes à utilização de hormônios femininos exógenos.

Doenças cardiovasculares

Entre os sintomas vasomotores, os mais frequentes são os fogachos e a sudorese noturna, que atingem uma

parcela de 75% das mulheres no climatério. A Organização Panamericana de Saúde (OPAS) indica a adesão à terapia hormonal por curto prazo, até o desaparecimento destes sintomas, o que não pode exceder dois anos. Porém, há mais a se considerar que somente as ondas de calor, tanto positiva quanto negativamente.¹³

Há evidências de que a TRH influencia nos níveis plasmáticos de lipoproteínas. Um exemplo foi um estudo randomizado, com duração de três anos, conduzido com grupos tratado e placebo, compostos por 366 mulheres com idade entre 45 e 65 anos, para determinar os efeitos da TRH sobre o risco de doenças cardiovasculares. Os resultados indicaram que a terapia com CEE, numa concentração de 0,625 mg/dose, associada ou não a agentes progesteronais, conduz a uma diminuição média de 20 a 30%, estável, em longo prazo, das concentrações de lipoproteínas nas mulheres que aderiram à terapêutica. As mudanças observadas nos três anos tiveram uma correlação estatisticamente significativa nos níveis de HDL, LDL, colesterol total, apo-B e fibrinogênio. Estes achados suportaram a tese de que a adesão à TRH diminui o risco de doenças coronarianas em mulheres.¹⁶

Foi verificada a associação entre a mudança no perfil lipídico de pacientes em uso de TRH e polimorfismos em genes envolvidos no mecanismo de ação dos estrógenos e progestógenos, genes de enzimas responsáveis pela manutenção da concentração dos estrógenos e um gene envolvido com o metabolismo de lípidos. Alguns resultados encontrados sugerem que a modificação do perfil lipídico, na presença de hormônios exógenos e endógenos, é devida, em grande parte, a variações genéticas que surgem com o tempo de uso destes hormônios.¹⁷

A taxa de risco de doença cardiovascular pode ser também associada com a idade e o tempo após a menopausa em que se iniciou a terapia hormonal. Mulheres que iniciam a TRH mais próxima à menopausa têm taxa de risco de doença coronariana reduzida comparada ao das mulheres que iniciam a terapia mais distante da menopausa. Entretanto, a taxa de risco de infarto mostrou-se elevada independentemente de quando a terapia foi iniciada. Se a paciente, além de ter iniciado o tratamento após alguns anos da menopausa, ainda possui sintomas vasomotores graves, tem taxa de risco ainda maior de desenvolver eventos coronarianos.¹⁸

Associou-se a estes dados a hipótese de que os estrógenos possuem duas ações antagônicas, uma que retarda os estágios iniciais de aterosclerose através de efeitos benéficos na função endotelial e nos níveis de lípidos séricos, e outra que tem a capacidade de provocar eventos agudos

na presença de lesões pré-existentes, através de seu efeito pró-coagulante e de mecanismos inflamatórios.¹⁸

Em pacientes menopáusicas hipercolesterêmicas, a TRH pode ser usada considerando seu efeito adicional de reduzir os níveis de LDL e aumentar os de HDL. Nestes casos, contudo, deve-se atentar para a via de administração, já que se sabe que estrógenos administrados por via oral sofrem metabolismo de primeira passagem no fígado, o que eleva os níveis séricos de triglicérides; portanto, deve-se utilizar, neste caso, preferencialmente a via transdérmica.¹⁹

Há também a associação entre a adesão à TRH e o aumento no risco de eventos tromboembólicos, com maior incidência no primeiro ano de uso, havendo declínio do risco em função do tempo.¹² Este risco tem possibilidade de aumento juntamente com doses crescentes de estrógenos, geralmente acima de 0,625 mg/dose de estrógenos conjugados, e outros que sugerem que o uso de estrógenos combinados com progestinas gera maiores riscos comparados com o uso estrito de estrógenos.^{13,20} Tem-se demonstrado, contudo, que este risco aumentado de tromboembolismo não existe quando se utiliza a terapia estrogênica por via transdérmica, mesmo em mulheres que já apresentam trombofilia antes do tratamento, o que desperta a atenção ainda mais para o uso deste sistema terapêutico.^{10,21}

Ainda em relação à influência da TRH sobre o sistema circulatório humano, constatou-se que a terapia hormonal gera diminuição do número de eritrócitos, elevação dos índices hematimétricos e uma leve diminuição do estado férrico. Uma explicação para a baixa no número de eritrócitos reside no fato de que os estrógenos são inibidores da eritropoiese. A alteração nos níveis de hemoglobina, contudo, ainda é bastante controversa em termos de mecanismos causais, uma vez que não há nenhum indício de como isso acontece. Quanto ao estado férrico, o estudo mostrou uma redução pequena nos níveis séricos de ferro e na “capacidade de ligação da transferrina ao ferro” (CTLF), mas os níveis de ferritina sérica permaneceram constantes. Como a ferritina é a principal proteína celular de armazenamento de ferro, que pode ser facilmente mobilizado quando o organismo necessita, chegou-se à conclusão de que a TRH não influencia na quantidade de ferro estocado no organismo.²²

Osteoporose

A TRH está diretamente ligada à prevenção de fraturas osteoporóticas, já que os estrógenos estão supostamente ligados a uma melhoria da densidade óssea em vários sítios anatômicos,^{12,23} bem como da resistência óssea a fraturas.²⁴

No entanto, este efeito parece necessitar de um uso em longo prazo, de seis anos ou superior, de um início de tratamento precoce e de doses elevadas de estrógenos, o que acarretaria uma série de efeitos indesejáveis.²⁵

Um ponto a considerar é que o efeito protetor dos hormônios permanece somente durante a adesão ao tratamento, declinando depois de cessado o uso: estima-se que haja perda de 3 a 6% da massa óssea nos 12 meses subsequentes à interrupção da terapia.²⁶ Uma alternativa seria a continuidade do tratamento mesmo após os efeitos climatéricos cessarem, para a manutenção do efeito benéfico sobre o sistema ósseo. Porém, sabe-se que os riscos sobrepõem-se aos benefícios, não sendo viável o alongamento da terapêutica.²⁷

Desse modo, é recomendado que a TRH seja utilizada apenas para prevenção primária de casos de osteoporose pós-menopáusicas, para prevenir a perda óssea. Como pacientes que já tenham osteoporose instalada não apresentam regressão do quadro, há necessidade de tratamento específico, excluindo-se a terapia hormonal. Outra questão a ser discutida é a de que a mesma ação preventiva alcançada com os estrógenos pode ser obtida pela simples adoção de hábitos de vida mais saudáveis, através da prática de exercícios regulares e da ingestão de uma dieta balanceada com teor de cálcio de 1000 a 1500 mg/dia.¹³

Deve-se, contudo, pesquisar mais sobre a relação entre a osteoporose e a TRH, visto que há estudos que relatam efeitos diversos, tanto benéficos quanto maléficos, e também estudos que indicam não haver interferência alguma dos estrógenos sobre a densidade mineral óssea.²⁸

Câncer

Há indícios de que haja uma redução em 20% das chances de desenvolvimento de câncer de cólon em mulheres que já fizeram uso da terapia hormonal em algum momento da vida. Em mulheres que fazem uso regular após a menopausa, a redução é de 34%, e a duração do tratamento não parece influenciar este percentual.²⁹

As taxas de câncer endometrial, por sua vez, são significativamente mais elevadas entre usuárias de estrógenos do que entre a população em geral. O risco de desenvolvimento deste câncer aumenta com o tempo de duração do tratamento e mantém-se elevado por pelo menos cinco anos após a interrupção. Além disso, o risco parece ser maior entre usuárias de estrógenos bioidênticos do que entre usuárias de estrógenos sintéticos.^{13,30,31}

Quanto ao câncer de mama, há um maior risco entre usuárias da TRH, risco este que aumenta juntamente com

a duração do tratamento.^{32,33} A forma de administração que apresentou maiores risco foi a de implante, que gera um risco 655 maior do que entre não usuárias, seguido pela via oral e transdérmica, com riscos aumentados de 32 e 24%, respectivamente.¹³ Há também uma correlação entre maior risco e o uso de estrógenos combinados com progesterona, após 5,2 anos de terapia.³⁴ Para pacientes com histórico familiar de câncer de mama, uma cautela ainda maior deve ser tomada pelo médico especialista quando da decisão de prescrever a TRH. A mamografia deve ser realizada antes do início do tratamento e seis meses após ele ter sido iniciado. Se forem detectadas lesões proliferativas epiteliais atípicas, o tratamento deve ser contra-indicado ou descontinuado, caso já tenha sido iniciado.³⁵

Há um fato interessante que aumenta as evidências da associação entre o uso de TRH e o aumento da incidência de câncer de mama. Após a publicação de dois grandes estudos na área, o WHI, em 2002, e o *Million Women Study*, em 2003, a utilização de TRH nos Estados Unidos diminuiu drasticamente. No mesmo período, houve uma redução de 22% na incidência de câncer de mama, o que leva a crer que, de fato, há uma grande correlação entre estas duas variáveis.³⁶

Em usuárias de tibolona, no entanto, há dados prospectivos que indicam a redução do risco de ocorrência de câncer de mama, com evidências de que esta linha de tratamento não aumenta a densidade mamográfica como a terapia de reposição estrogênica e a com progesterona associada; mas há necessidade de mais pesquisas clínicas para a comprovação desses dados.³⁷

O risco de aparecimento de coleocistite aumenta após 5 anos de terapia e permanece em taxas elevadas em mulheres com 10 ou mais anos de uso.³⁸ Um outro estudo avaliou a relação entre medicamentos e o aparecimento de doenças. De acordo com os resultados encontrados, as usuárias de estrógenos têm maiores chances de necessitarem fazer colecistectomia e apendicectomia primária que as usuárias de outras medicações.³⁹

Outros dados

Há indícios de que a TRH, em mulheres menopáusicas sintomáticas, causa melhorias em alguns aspectos cognitivos, como memória verbal, estado de vigilância, raciocínio e velocidade motora; este efeito não foi detectado, entretanto, em mulheres menopáusicas assintomáticas. Por estes resultados, associa-se a aderência à TRH a uma diminuição do risco de demência vascular, desde que haja sinais prévios. No entanto, faltam mais evidências para suportar essa afirmação, visto que há alguns estudos que indicam que

não há efeito protetor sobre tal demência e sobre a doença de Alzheimer.^{12,13}

Através da revisão de 39.447 laudos de citologia cérvico-vaginal, observou-se que pacientes usuárias de TRH têm menor propensão a infecções urogenitais do que a população não usuária, em especial infecções por *Gardnerella vaginalis*. Em consequência, a incidência de vaginose bacteriana é menor entre este segmento populacional, provavelmente porque a TRH aumenta a colonização vaginal por lactobacilos. Estes micro-organismos inibem o crescimento de outras bactérias pela produção de ácido láctico, peróxido de hidrogênio e bacteriocinas, condições que favorecem a manutenção do pH local adequado.⁴⁰

Qualidade de vida

Além dos resultados isolados, é interessante observar que o perfil de estilo de vida das usuárias de TRH difere em várias maneiras das não usuárias. Por exemplo, usuárias de TRH são, em análise populacional, mais magras, com maior nível educacional e se exercitam e ingerem álcool com maior frequência, fatores estes ligados a um maior risco de câncer de mama e a um menor risco de doenças cardiovasculares. A TRH também é mais frequentemente usada por mulheres que já passaram por histerectomia e ooforectomia, condições associadas a maiores riscos de osteoporose e menores riscos de câncer de mama. Além disso, mulheres que usam TRH têm, em geral, maior acessibilidade a assistência médica e maiores possibilidades de receberem tratamento para outras condições mórbidas, que podem eventualmente diminuir seus riscos de desenvolvimento de alguns estados patológicos. Usuárias em longo prazo são pacientes com maior capacidade de adesão a terapêuticas, o que, por si só, já é associado a melhores condições de saúde.^{12,41}

Apesar destes dados, um estudo transversal indicou que não havia diferença na qualidade de vida entre usuárias e não usuárias de TRH.⁵

Deste modo, é indicado que a TRH somente deve ser usada por, no máximo, cinco anos e para aliviar sintomas vasomotores ou geniturinários, o que segue a postura que a Food and Drug Administration (FDA) tomou, nos Estados Unidos, que preconiza o tratamento pelo menor tempo possível, somente para sintomas vasomotores e após a paciente e seu médico avaliarem a relação risco/benefício.^{13,42} Ao contrário de se privar a paciente do tratamento, portanto, pode-se fazê-lo, desde que com acompanhamento médico antes e durante o período de uso dos hormônios.^{35,43}

Em suma, pode-se dizer que a relação risco x benefício varia com a idade, da seguinte forma: em mulheres

abaixo de 50 anos, de forma geral, os benefícios superam grandemente os malefícios, devendo a TRH ser indicada; em mulheres entre 50 e 60 anos que apresentam sintomas climatéricos, há uma pequena vantagem em relação aos riscos; em mulheres acima de 60 anos, os efeitos terapêuticos desejados são equivalentes aos efeitos adversos, e a TRH deve ser criteriosamente acompanhada e individualizada por um médico especialista; em mulheres acima de 70 anos, os riscos superam os benefícios, devendo-se procurar alternativas para a diminuição dos sintomas.^{10,44}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, acredita-se que a Terapia de Reposição Hormonal é um tratamento importante para mulheres que sofram de sintomas mais graves advindos da fase do climatério. Porém, deve ser feito um acompanhamento médico rigoroso durante todo o período, visto que a terapia estrogênica pode acarretar vários efeitos colaterais severos. O período da terapia também deve ser delimitado em cinco anos, período este considerado máximo pelo FDA, após paciente e médico decidirem a adesão, a despeito de seus malefícios e benefícios.

REFERÊNCIAS

- Mori MA, Coelho VLD, Estrella RCN. Sistema Único de Saúde e políticas públicas: atendimento psicológico à mulher na menopausa no Distrito Federal, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2006; 22(9):1825-33.
- Brasil. Ministério da Saúde. Política nacional de atenção integral à saúde da mulher: plano de ação 2004-2007. Brasília: Secretaria de Atenção à Saúde; 2004. 48p.
- Pereira DH. Reposição hormonal masculina e feminina. In: Maio M. *Tratado de medicina estética*. São Paulo: Roca; 2004. p. 1789-817.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Sistema reprodutor. In: Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Farmacologia*. 5a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004. p. 488-507.
- Zahar SEV, Aldrighi JM, Neto AMP, Conde DM, Zahar LO, Russomano F. Qualidade de vida em usuárias e não usuárias de terapia de reposição hormonal. *Rev Assoc Med Bras*. 2005 maio/jun; 51(3):133-8.
- D'Acampora AJ, Tramonte R, Manoel FS, *et al*. Análise histológica da viabilidade do transplante autólogo de hemi-ovário em retroperitônio de ratos. *Acta Cir Bras*. 2004 jul/ago; 19(4):360-9.
- De Lorenzi DRS, Danelon C, Saciloto B, Padilha Jr I. Fatores indicadores da sintomatologia climatérica. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005 jan; 27(1):7-11.
- Veras AB, Rassi A, Valença AM, Nardi AE. Prevalência de transtornos depressivos e ansiosos em uma amostra ambulatorial brasileira de mulheres na menopausa. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul*. 2006 maio/ago; 28(2):130-4.
- Vigeta SMG, Bretas ACP. A experiência da perimenopausa e pós-menopausa com mulheres que fazem uso ou não da terapia de reposição hormonal. *Cad Saúde Pública*. 2004 nov/dez; 20(6): 1682-9.
- Currie H, Cochrane R. Current options in the treatment of menopausal symptoms. *Prescriber*. 2010 jul; 21(3):13-26.
- Pedro AO, Pinto-Neto AM, Costa-Paiva L, Osis MJ, Hardy E. Procura de serviço médico por mulheres climatéricas brasileiras *Rev Saúde Pública*. 2002 ago; 36(4): 484-90.
- Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy. *JAMA*. 2002 ago; 288(7):872-81.
- Wannmacher L, Lubianca JN. Terapia de reposição-hormonal na menopausa: evidências atuais. *Useo Rac Med Temas Selec*. 2004 maio; 1(6):1-6. [Citado 2011 jul. 20]. Disponível em: http://www.opas.org.br/medicamentos/site/UploadArq/HSE_URM_TRH_0504.pdf
- Hulley S, Grady D, Bush T, *et al*. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and estrogen / progestin replacement study (HERS) research group. *JAMA*. 1998 ago; 280(7):605-13.
- Holt-Waldo NY, Stephenson K. The lived experience of perimenopausal and menopausal women undergoing treatment with bioidentical human hormones. *Int. J Pharm Compound*. 2007; 11(4): 292-8.
- Espeland MA, Marcovina SM, Miller V, Wood PD, Wasilaukas C, Sherwin R, *et al*. Effect of postmenopausal

hormone therapy on lipoprotein(a) concentration. *Circulation*. 1998 mar; 97:979-86.

17. Almeida S. Relação entre variantes de genes envolvidos na ação e metabolismo de hormônios sexuais e o perfil lipídico em mulheres com diferentes status hormonais *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005 jun; 27(6): 367.

18. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, *et al*. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007 abr; 297(13):1465-76.

19. Finato VML, Nakazone S, França HH. Aspectos típicos da cardiopatia isquêmica no sexo feminino. *Rev Faculd Ciênc Médic Sorocaba*. 2005; 7(4):6-9.

20. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet*. 1996 out; 348(9033): 977-80.

21. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, *et al*. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. *Circulation*. 2007; 115(7): 840-5.

22. Rézio MPZ, Souza AM, Toloi MRT, *et al*. Efeito da terapia de reposição hormonal sobre o estado férrico. *J Bras Patol Med Lab*. 2003; 39(4):295-300.

23. Cranney A, Wells GA. Hormone replacement therapy for postmenopausal osteoporosis. *Clin Geriatr Med*. 2003; 19(2):361-70.

24. Martynetz FA, Biondo-Simões MLP, Martynetz JR, Martynetz TD, Zimmerman E, Mello Neto H. Avaliação tomográfica e tensiométrica de fêmures de ratas ooforectomizadas submetidas à terapia de reposição hormonal. *Rev Bras Ortop* 2010; 45(1): 40-5.

25. Rozenfeld S. Terapia hormonal para a menopausa (TH): múltiplos interesses a considerar. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2007 mar/abr; 12(2): 437-42.

26. North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2006; 13(3):340-67.

27. Pardini D. Terapia hormonal da menopausa. *Arq Bras Endocrinol Met*. 2007 ago; 51(6): 938-42.

28. Costa-Paiva L, Horovitz AP, Santos AO, Fonseca-Carvasan GA, Pinto-Neto AM. Prevalência de osteoporose em mulheres na pós-menopausa e associação com fatores clínicos e reprodutivos. *Rev Bras Ginecol Obst*. 2003 ago; 25(7):507-12.

29. Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. *Obstet Gynecol*. 1994 jan; 83(1): 5-11.

30. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1995 fev; 85:304-13.

31. Hannemann MM, Alexander HM, Cope NJ, Acheson N, Phillips A. Endometrial hyperplasia: a clinician's review *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2010 abr; 20(4):116-20.

32. Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *BMJ*. 1997 jul; 315(7101):149-53.

33. Steinberg KK, Smith SJ, Thacker SB, Stroup DF. Breast cancer risk and duration of estrogen use: the role of study design in meta-analysis. *Epidemiology*. 1994 jul; 5(4): 415-21.

34. 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; 288(3):321-33.

35. Godinho ER, Koch HA. Rastreamento do câncer de mama: aspectos relacionados ao médico *Radiol Bras*. 2004 mar/abr; 37(2):91-9.

36. Verkooyen HM, Bouchardy C, Vinh-Hung V, Rapiti E, Hartman MM. The incidence of breast cancer and changes in the use of hormone replacement therapy: A review of the evidence. *Maturitas*. 2009 out; 64(2):80-5.

37. Almeida Júnior WJ. TRH e câncer de mama. *Rev Bras Mastol*. 2004; 14(2):49-50.

38. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med.* 1999 May; 106(5):574-82.
39. Mamdani MM, Tu K, Van Walraven C, Austin PC, Naylor CD. Postmenopausal estrogen replacement therapy and increased rates of cholecystectomy and appendectomy. *CMAJ.* 2000 May; 162(10):1421-4.
40. Nai GA, Mello ALP, Ferreira AD, Barbosa RL. Frequência de *Gardnerella vaginalis* em esfregaços vaginais de pacientes hysterectomizadas. *Rev Assoc Med Bras.* 2007 mar/abr; 53(2): 162-5.
41. Aranha RN, Faerstein E, Azevedo GM, Werneck G, Lopes CS. Análise de correspondência para avaliação do perfil de mulheres na pós-menopausa e o uso da terapia de reposição hormonal. *Cad Saúde Pública.* 2004 jan/fev; 20(1): 100-8.
42. Rozenfeld S. Mais evidências contra terapia de reposição hormonal na menopausa. *Cad Saúde Pública.* 2004 set/out; 20(5): 1138-9.
43. Hinds L, Price J. Menopause, hormone replacement and gynaecological cancers. *Menopause Int.* 2010; 16(2): 89-93.
44. Davey DA. Hormone replacement therapy: time to move on? *J Br Menopause Soc.* 2006 jun; 12(2): 75-80.
-
- Recebido: agosto de 2010
Aprovado: dezembro de 2011
-