



FARMACOTERAPÊUTICA

Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos
CEBRIM
Conselho Federal de Farmácia - CFF

Ano VIII - Número 02
mai/2003 a jul/2003
ISSN 1413-9626

Sintomas da menopausa – uma análise crítica dos tratamentos disponíveis

Emília Vitória da Silva
Carlos C. F. Vidotti
Marcus Tolentino Silva*

1. Introdução

A menopausa, apesar de ser um evento fisiológico na vida da mulher, pode se manifestar, através de distúrbios neurovegetativos, neuropsíquicos ou genitais, os quais afetam a qualidade de vida das pacientes.¹ Por exemplo, os fogachos e sudorese excessiva afetam cerca de 75% das americanas;² no Reino Unido, 50% das mulheres na pós-menopausa buscam auxílio para tratar esses sintomas.³ Estima-se que 75 a 85% das brasileiras apresentem sintomas durante a menopausa, sendo que somente 20% procuram assistência médica.⁴

Um estudo, desenvolvido no Ambulatório do Clímatério de Centro de Atenção Integral à Mulher, da Universidade Estadual de Campinas, observou que 42,8% das pacientes entrevistadas apresentavam distúrbios urogenitais.⁵ Em contrapartida, estudos epidemiológicos relatam que, nas mulheres asiáticas, estes eventos têm baixa incidência (5 a 10%).⁶ Em virtude desses sintomas, muitas mulheres, principalmente as de origem ocidental, procuram auxílio nos consultórios médicos.

Portanto, a assistência à paciente na menopausa é de grande importância clínica, visto que o tratamento mais eficaz, a Terapia de Reposição Hormonal (TRH), tem contra-indicações e alguns esquemas fixos podem causar reações adversas graves.^{1,6} Inclusive, recentemente, foi anunciado a interrupção de uma das linhas de pesquisa do estudo norte-americano denominado "Ação pela Saúde da Mulher" (Women's Health Initiative), que avaliava os benefícios e riscos da associação de estrógenos conjugados com a progesterona na redução da incidência de doenças cardíacas, fraturas e câncer de mama e colorretal, em mulheres na pós-menopausa. Os pesquisadores observaram um aumento na incidência de câncer de mama e de doenças cardiovasculares.¹⁰ Entretanto, este fato provocou maior alarde na imprensa leiga do que na comunidade científica.⁷

Outro aspecto relacionado à terapêutica da menopausa é o aumento no uso de isoflavonas, fitoestróge-

nos presentes em altas concentrações na soja. O argumento para o seu uso é o fato das mulheres japonesas apresentarem uma baixa incidência de sintomas na menopausa, cerca de 5 a 10%, e que esta estaria relacionada com um dieta rica em soja, de uso tradicional naquele país.⁶ Contudo, os dados, na literatura, sobre sua eficácia e segurança ainda são conflitantes.¹¹

Considerando a importância clínica do tratamento dos sintomas da menopausa e as controvérsias existentes sobre o uso da TRH e a crescente utilização das isoflavonas, o texto a seguir procura fazer uma análise crítica descritiva dos tratamentos utilizados, com enfoque nos aspectos positivos e negativos de cada um.

Não obstante, este artigo não pretende esgotar a discussão sobre o tratamento da menopausa, pois, a cada dia, surgem novos relatos de pesquisas que podem alterar as conclusões aqui expostas. E é importante que este processo aconteça e que o tema seja debatido amplamente, de forma científica, buscando sempre encontrar uma terapêutica mais racional (com mais benefícios e menos riscos) para os sintomas da menopausa.

2. A menopausa

O climatério é o período da vida da mulher em que ocorre a falta da ovulação, deficiência da secreção de hormônios esteróides e uma série de mudanças regressivas dos caracteres femininos. A menopausa é a última menstruação, que constitui um marco dentro desse período. Nessa fase, ocorre perda gradual e progressiva da função ovariana, que torna-se progressivamente não responsiva à estimulação dos hormônios gonadotróficos (hormônio folículo-estimulante – FSH e hormônio luteinizante – LH), resultando inicialmente na diminuição da fase folicular, menos ovulações, secreção de estrogênio e progesterona em quantidades cada vez menores, irregularidade nos ciclos, até a cessação da ovulação.²

Além da menopausa natural, que ocorre por volta dos 50 anos de idade, pode haver também a menopausa

*Estagiário do Cebrim e acadêmico do 5.º ano do curso de Farmácia-bioquímica do Centro de Ensino Superior Unificado de Brasília/DF – CESUBRA.

sa precoce, por volta dos 40 anos, devido a falha ovariana por causas desconhecidas, ou pode estar relacionada ao tabagismo, altas altitudes e deficiência nutricional. Existe, ainda, a menopausa artificial, em virtude de ooforectomia (remoção do(s) ovário(s)), quimioterapia, radiação da região pélvica ou algum processo que prejudique o suprimento sanguíneo do ovário.²

Na menopausa, sem a contribuição ovariana, os níveis plasmáticos de estrógenos e progestógenos caem pela metade; porém o ovário continua a secretar testosterona, presumivelmente formada pelas células do estroma (tipo celular em que consiste as células residuais dos ovários após a menopausa), como também pela glândula adrenal.^{2, 12, 13}

Sem a produção de estrógenos, as concentrações de LH e FSH aumentam consideravelmente, já que existe a perda do *feedback* negativo sobre os centros hipotalâmico-hipofisário.¹² Esses hormônios interferem na regulação da temperatura, originando os fogachos (sensação de calor, no tronco e face, com sudorese, associados a nervosismo, ansiedade, irritabilidade e depressão). Estes sintomas são mais intensos, ao final do dia, no verão, após a ingestão de bebidas alcoólicas ou comidas quentes e em períodos de grande tensão.^{2,12,13}

Quando os fogachos ocorrem, à noite, causam intensa sudorese e insônia, o que provoca muita fadiga à mulher, no dia seguinte.³ Existe uma relação temporal causal entre os fogachos e os níveis elevados de LH. Entretanto, existem relatos de mulheres com instabilidade vasomotora que não secretam esse hormônio.¹²

Por outro lado, em mulheres obesas, na menopausa, a produção extraglandular de estrógenos pode estar aumentada devido à sua conversão a estrona no tecido adiposo. Deste modo, a velocidade de produção total dos estrógenos pode ser igual ou superior à de mulheres pré-menopáusicas.¹²

2.1. Sinais e sintomas da menopausa

Durante o período que antecede a menopausa, a mulher pode ser assintomática, ou apresentar sintomas leves, moderados ou graves.² Os fogachos afetam cerca de 75% das mulheres por mais de um ano e 25-50% por mais de cinco anos, com episódios que variam de 30 segundos a cinco minutos e podem ser seguidos por calafrios.^{2, 12}

Os sintomas psicológicos e emocionais incluem fadiga, irritabilidade, insônia, incapacidade de concentração, depressão, perda de memória, ansiedade e nervosismo, que podem estar relacionados à diminuição da

concentração de estrógenos. Os suores noturnos podem perturbar o sono, piorando a fadiga e a irritabilidade. Algumas vezes, a mulher sente tontura, uma sensação de formigamento e percebe os batimentos cardíacos, os quais parecem mais fortes. A perda de controle urinário e a inflamação da bexiga são comuns. São também relacionados a ocorrência de dores musculares e articulares, náuseas, constipação, diarreia, esfriamento das mãos e dos pés e aumento de peso.²

A diminuição de estrógenos provoca mudanças profundas no trato genital baixo. A mucosa vaginal e a pele vulvar sofrem mudanças na flora bacteriana, ocorre diminuição do tamanho dos lábios menores, clitóris, útero e ovários. Existem relatos de inflamação da mucosa vaginal (vaginite atrófica), que fica com cor de morango e pode levar a alta frequência urinária, corrimento vaginal e dispareunia (dor na relação sexual).^{2,13} A mulher tende a perder a tonicidade do músculo pélvico e a desenvolver incontinência urinária, cistite e vaginite. A diminuição da libido também é relatada.²

A osteoporose é um problema de saúde relevante da menopausa.^{2,12,14} As mulheres magras da raça branca apresentam um maior risco.³ O tabagismo, o consumo excessivo de álcool, o uso de corticosteróides, a baixa ingestão de cálcio e o estilo de vida sedentário também aumentam esse risco.^{2,14} Durante os primeiros cinco anos que sucedem a menopausa, ocorre uma perda anual de 3% a 5% de matéria óssea. Após esse período, a perda anual é de 1% a 2%. Em consequência, podem ocorrer fraturas decorrentes de pequenos traumatismos e, em mulheres idosas, mesmo sem qualquer traumatismo. Os ossos mais comumente fraturados são as vértebras (acarretando encurvamento e dores nas costas), os ossos dos quadris e os dos pulsos.²

A deficiência de estrógenos afeta o metabolismo lipídico, interferindo nos níveis séricos das lipoproteínas e dos triglicerídeos. A baixa atividade estrogênica aumenta os níveis séricos da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e diminui os níveis séricos da lipoproteína de alta densidade (HDL). Na menopausa, esta baixa proporção HDL/LDL é desfavorável, já que leva a uma evolução mais rápida de doenças coronarianas.^{2,12,14}

3. Tratamento de reposição hormonal

A Terapia de Reposição Hormonal (TRH) é altamente efetiva no tratamento de curto período (de dois a três anos) de sintomas neurovegetativos, neuroendócrinos e urogenitais em paciente na menopausa.^{1,14-18} Pode ser feita com estrógenos, associados ou não a proges-



Conselho Federal de Farmácia - CFF
CEBRIM
Centro Brasileiro de Informação
sobre Medicamentos

Farmacêuticos:

Carlos Cezar Flores Vidotti (Gerente Técnico)
Emília Vitória Silva
Rogério Hoefler

Secretária:

Valnides Ribeiro de Oliveira Vianna

FARMACOTERAPÊUTICA

Informativo do Centro Brasileiro de
Informação sobre Medicamentos - CEBRIM
SBS Qd. 01 - Bl. K

Ed. Seguradoras - 8º andar

Fones: (61) 321-0555 e 321-0691 / Fax: (61) 321-0819
CEP 70093-900 - Brasília - DF

e-mail: cebrim@cff.org.br
home page: <http://www.cff.org.br/cebrim>

tógenos. Estes últimos são utilizados para prevenir a proliferação endometrial no útero, o que poderia levar ao surgimento de câncer do endométrio, quando o tratamento é feito por período prolongado.¹⁴

São utilizados também os derivados da progesterona (medroxiprogesterona e didrogesterona), os análogos da 19-nortestosterona (noretesterona, norgestrel e levonorgestrel).^{14,19}

Os estrógenos mais usados são os de origem natural e os conjugados (sais sódicos de ésteres de sulfato de estrogênio), e estão disponíveis nas formas de comprimidos de uso oral, *sprays* intranasais, implantes subcutâneos, aplicações tópicas de uso vulvovaginal, anéis intravaginais, adesivos transdérmicos e géis.¹⁴

A TRH pode ser administrada em ciclos de 10 a 14 dias ou continuamente (somente para algumas apresentações transdérmicas).¹ A posologia dos progestógenos na TRH são similares às usadas nos contraceptivos orais.¹⁴

Até o momento, existem evidências **teóricas** de que a TRH pela via transdérmica seria preferível em mulheres que fumam, que sofrem de enxaqueca, doença hepatobiliar, ou hipertrigliceridemia, ou que têm história de tromboembolismo. Por outro lado, a administração oral seria preferível em pacientes com hipercolesterolemia. Entretanto, são necessários maiores estudos que examinem essas suposições.¹⁴

Os estrógenos controlam a instabilidade vasomotora, diminuem o risco de osteoporose e de doenças cardíacas. Não obstante, podem provocar o desenvolvimento de câncer em mulheres não-histerectomizadas. Este risco pode ser diminuído com o uso concomitante de progestógenos. Nos casos de mulheres histerectomizadas, somente os estrógenos poderiam ser utilizados, já que não existe o risco de câncer endometrial.^{2,14,19} A dose de estrógenos pode ser aumentada ou diminuída, de acordo com os sintomas apresentados, a critério médico.^{14,19}

A TRH com estrógenos é o tratamento de escolha para os casos de sintomas vasomotores (fogachos) e de vaginite atrófica severos. Para o tratamento destes últimos, recomenda-se a aplicação tópica, e para o controle dos fogachos, recomenda-se a administração oral ou transdérmica em baixíssimas doses (o que diminui a incidência de reações adversas). Vale lembrar que, na maioria das mulheres, o uso da TRH deve ser periodicamente avaliado.^{2,14,19}

Sintomas não específicos podem também ser tratados com a TRH. Existem relatos de que a reposição de estrógenos diminui a incidência de infecções no trato-urinário, disúria e incontinência urinária, apesar dessas evidências serem relativamente escassas.¹ Similarmente, muitas mulheres relatam melhora no ânimo e no bem-estar com o uso de estrógenos, embora não exista nenhuma comprovação científica. A verdadeira depressão precisa ser identificada e tratada apropriadamente, lembrando que a adição de progestógenos pode aumentar o risco de eventos adversos como depressão, ansiedade e irritabilidade. Andrógenos, como a testosterona, são usados em alguns casos em associação com a TRH para melhorar o bem-estar fisiológico e a libido da paciente.^{14,19}

É importante observar que, como as mulheres ainda são férteis no período da menopausa e a TRH não tem efeito contraceptivo, outro método não-hormonal deve ser usado quando se deseja evitar a gravidez.¹⁴

3.1. Contra-indicações e precauções da TRH

A TRH é contra-indicada em mulheres com tromboflebite ou distúrbio tromboembólico e nos casos de câncer dependente de estrógenos. A relação risco-benefício deve ser avaliada cuidadosamente em mulheres que apresentam os fatores de risco de tromboembolismo venoso.^{14,19}

Mulheres que apresentam hemorragia vaginal não diagnosticada, antes e durante o tratamento, precisam ser examinadas, já que pode ser um sinal de câncer endometrial.

Pacientes que possuem alto risco de desenvolver câncer de mama, como história familiar, não devem ser tratadas com TRH por longos períodos.^{2,7,14,19}

3.2. Efeitos do tratamento de reposição hormonal durante períodos prolongados

Parece haver um consenso de que as mulheres que apresentem sintomas vasomotores (fogachos) e sudorese, durante a menopausa, seja esta natural, artificial ou precoce, utilizem a TRH até a idade de 50 anos, a não ser que a paciente tenha as contra-indicações específicas do tratamento.^{2,19} Vários autores concordam que o médico precisa discutir os riscos e os benefícios com a paciente, de modo bem particular.^{2,7,14,19}

Durante décadas, os verdadeiros riscos e benefícios do uso prolongado da TRH não estiveram plenamente esclarecidos e, por esta razão, muitos médicos e pacientes não apresentavam segurança no uso desse tratamento.^{5,14}

Nas mulheres que têm ou que apresentam o risco de desenvolver osteoporose (por predisposição familiar, sedentarismo, tabagismo, baixo peso corporal, uso de corticosteróides, dieta deficiente de cálcio na infância e adolescência), é recomendável a administração de TRH, combinada com uma dieta rica em cálcio, exercícios físicos para o controle de peso e a interrupção do hábito de fumar, quando pertinente.^{2,14}

A duração apropriada da TRH é bastante debatida. Considerações sobre a continuidade do seu uso após o período mais crítico da menopausa ainda geram discussões.¹⁴ Os melhores benefícios obtidos nos ossos e no sistema vascular ocorrem com a reposição por dez a 20 anos ou mais. Entretanto, o risco de câncer de mama aumenta com a maior duração de uso. Além disso, a incidência de câncer de mama pode exceder a de doença cardiovascular em mulheres abaixo de 60 anos.^{7,9,14} A TRH por longos períodos, para o tratamento e prevenção da osteoporose, é feita por administração oral ou transdérmica.^{14,19}

Algumas referências recomendam o uso de TRH quando há risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Entretanto, estudos recentes relatam eventos cardíacos em mulheres que utilizam esse tratamento e que o mesmo não deve ser iniciado como prevenção secundária.^{7,8,9,14}

O estudo Ação pela Saúde da Mulher (*Women's Health Initiative*), desenvolvido pelo Instituto de Saúde dos Estados Unidos, desde 1995, procura avaliar os benefícios à saúde e os riscos de preparação combinada de hormônio por um longo período. Recentemente, uma uma das linhas de pesquisa deste estudo foi interrompida devido ao fato dos pesquisadores terem constatado que o esquema terapêutico de estrógenos equinos conjugados (0,625 mg) mais medroxiprogesterona (2,5 mg) aumentam o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e câncer de mama, superando os benefícios na prevenção de fraturas ósseas, em mulheres na pós-menopausa. **É importante relatar que os resultados desse estudo não podem ser extrapolados para terapias hormonais de curto período, em doses reduzidas e administradas pela via transdérmica, usadas para tratar sintomas da menopausa.**¹⁰

No final de maio último, a revista da Associação Médica Americana (*JAMA – Journal of American Medical Association*) publicou os resultados de outro estudo de *coorte* em que mulheres na pós-menopausa, com idade a partir de 65 anos, que fizeram uso de estrógenos conjugados (0,625 mg) mais medroxiprogesterona (2,5 mg) apresentam riscos de demência duas vezes maior que aquelas que tomaram placebo. Segundo conclusão dos pesquisadores, esses achados, somados aos do estudo da Ação pela Saúde da Mulher (*WHI – Women's Health Initiative*), parecem indicar que os riscos do uso de estrógenos mais progestógenos superam os benefícios.²⁰

Em virtude do aumento dos riscos da TRH relatados acima, deve-se considerar o seu uso somente por curtos períodos de tempo, nos casos fogachos e sudorese noturna.¹⁸

3.3. Outros tratamentos farmacológicos da menopausa

Outras terapias medicamentosas para o tratamento da menopausa incluem os progestógenos megestrol e medroxiprogesterona, a clonidina ou a veraliprida.^{14,19} Entretanto, as evidências de eficácia do uso desses medicamentos são baixas, quando comparadas a TRH.¹⁴

O DHEA (prasterona) é um esteróide produzido na glândula adrenal, com relatos benéficos de manutenção e/ou de aumento da densidade óssea, quando administrada para o tratamento dos sintomas da menopausa. Porém os estudos publicados envolvem um pequeno número de pacientes e são pouco conclusivos, sendo necessário mais pesquisas.¹⁴

A tibolona é um agente esteróide sintético com atividade estrogênica, progestogênica e androgênica.¹⁴ A sua atividade hormonal mista oferece vantagens adicionais a TRH convencional, para o alívio dos sintomas da menopausa e na prevenção da osteoporose. Não obstante, estudos comparativos com a TRH (associada a progestógenos) precisam ser realizados, para uma melhor avaliação de sua efetividade e segurança, ressaltando que seu custo é mais elevado que a terapia convencional.^{14,19}

Opções não hormonais para a prevenção ou tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa incluem os bifosfonatos (alendronato, etidronato e risedronato). Esses medicamentos mostram boas evidências na prevenção da perda mineral óssea. Entretanto, existem poucas experiências da utilização dessas substâncias por longos períodos.^{14,19}

3.4. Tratamentos alternativos com fitoestrógenos

Os fitoestrógenos são compostos de estruturas não-esteroidais, porém semelhantes ao estradiol, presente em frutas, vegetais e grãos, e apresentam baixa atividade estrogênica.^{6,21} Os tipos mais comuns são: as cumestranas, lignanas e isoflavonas. Em humanos, os fitoestrógenos apresentam tanto os efeitos estrogênicos, como os efeitos anti-estrogênicos, dependendo da concentração de estrógeno endógeno circulante e dos seus receptores estrogênicos.⁶

A soja é rica em isoflavonas, principalmente a genisteína e a dadzeína, que são os compostos fitoestrógenos com maior evidência de atividade estrogênica, e estão sendo pesquisados para o tratamento dos sintomas da menopausa.^{6,14}

Na Ásia, a soja faz parte da alimentação tradicional; por isto, postula-se que o fato de as mulheres asiáticas terem menos sintomas da menopausa esteja relacionado com a alta ingestão de isoflavonas.^{6,14} Entretanto, esta relação não é o bastante para conclusões favoráveis às isoflavonas e outros aspectos devem ser levados em consideração, tais como fatores genéticos ou étnicos e hábitos de vida das mulheres asiáticas. Sendo assim, ainda não está estabelecido que o aumento de isoflavonas na dieta da população ocidental poderia ter uma influência favorável na saúde da mesma e este aspecto deve ser objeto de pesquisas e estudos clínicos.²¹

Um consenso publicado pela Sociedade Norteamericana de Menopausa, em 2000, relata que os dados apresentados, pelos estudos analisados, não foram conclusivos se os efeitos observados na saúde das pacientes são atribuídos à isoflavona isoladamente ou à isoflavona contida na dieta alimentar das pacientes. Embora muitos estudos demonstrem a eficácia da isoflavona na redução na incidência e na severidade dos fogachos, outros não encontraram diferenças entre as pacientes que receberam isoflavonas e os controles. Os dados existentes são insuficientes para avaliar os efeitos das isoflavonas no câncer de mama, massa óssea e ressecamento vaginal.¹¹

Albertazzi e Purdie realizaram uma revisão de estudos randomizados e controlados que avaliavam o uso de fitoestrógenos na menopausa. A busca foi feita em base de dados eletrônicas e revistas especializadas em menopausa. Os autores concluíram que o consumo de 50 a 80 mg de isoflavonas pode levar a redução de 40% a 50% dos fogachos; da mesma forma, o consumo de soja contendo pelo menos 15 g de proteína pode reduzir o colesterol de baixa densidade (LDL) em 10 a 15%. A revisão apresentada também concluiu que os efeitos da soja na proteção contra câncer de mama ainda se baseia em dados epidemiológicos e que estudos prospectivos bem elaborados em humanos são necessários. Dados preliminares também mostram efeitos positivos na densidade óssea.²¹

Existem, no mercado mundial, diversos produtos contendo isoflavonas. A segurança desses produtos, bem como a sua efetividade necessitam ser avaliados. Como são comercializados como suplementos alimentares, não são sujeitos a um controle sanitário mais rigoroso, podendo variar na sua qualidade.²¹ Ademais, sendo registrados

na agência reguladora como alimento ou suplemento alimentar, não deveriam ter indicações terapêuticas.

Outro fator importante a ser considerado é que, na maioria das vezes, os produtos contendo isoflavonas são promovidos como 'naturais' e, por isso, seriam considerados seguros, o que pode levar ao consumo de altas doses, cujos efeitos, ainda, são desconhecidos.²¹

Sendo assim, os efeitos das isoflavonas precisam ser melhor investigados em estudos mais extensos, envolvendo um maior número de pacientes e com acompanhamento a longo prazo, antes de serem recomendadas como alternativas a TRH convencional.^{14, 21}

3.5. Medidas não-farmacológicas

Na medida do possível, a atividade física regular e o controle do estresse devem ser recomendados e sua importância enfatizada, por conta dos vários aspectos positivos que apresentam, não só a prevenção de sintomas vasomotores, cardiovasculares e da osteoporose, entre outros, mas também pela melhora dos aspectos psicológicos das pacientes.¹⁴

4. Considerações finais

Diante dos resultados dos últimos estudos envolvendo a TRH, é importante ressaltar que esta deve continuar a ser prescrita para os sintomas da menopausa e prevenção da osteoporose, mas a necessidade para o seu uso contínuo deve ser revisto, anualmente.²² Abaixo, transcrevemos recomendações para a prática de uma boa prescrição:

- O melhor indicador da TRH é o controle dos sintomas da menopausa e a melhora da qualidade de vida da paciente.
- É importante o prescritor avaliar adequadamente a literatura que trata da TRH, para que não sujeitem as pacientes a tratamentos não-convencionais e não-recomendados.⁷
- A administração oral da TRH é a de escolha, por apresentar custo/benefício favorável. Mulheres com útero devem associar progestógenos no tratamento da perimenopausa e continuar após a menopausa.^{7,14,19}
- As mulheres com sintomas vaginais podem utilizar estrógenos de aplicação tópica.^{7,14,19}
- Quando a paciente apresenta risco de desenvolver osteoporose, a terapia deve ser discutida individualmente, de acordo com as evidências da TRH, com moduladores seletivos dos receptores estrógenos ou bifosfonatos, juntos com a mudança do estilo de vida.^{7, 19}
- A TRH não é indicada para o tratamento ou prevenção de doenças cardiovasculares.^{7,8,9}
- Mulheres fazendo uso da TRH devem ser avaliadas anualmente para determinar a melhor escolha de tratamento e o tempo de interrupção do tratamento.
- Após 4-5 anos de tratamento é apropriado fazer uma triagem da TRH. A dose pode ser reduzida a cada 1-2 semanas antes da interrupção.⁷
- Nos casos de reincidência dos sintomas, a TRH pode ser re-introduzida, de preferência em doses efetivas e baixas, em qualquer momento da vida da paciente.^{7,14}
- As pacientes devem ser esclarecidas e alertadas so-

bre métodos alternativos, cuja eficácia não é bem definida, como os fitoestrógenos, a tibolona e a DHEA.^{6,7,14,19,21,22}

- Os efeitos das isoflavonas precisam ser melhor investigados em estudos mais extensos, envolvendo um maior número de pacientes e com acompanhamento a longo prazo, antes de serem recomendadas como alternativas a TRH convencional.^{14,21,22}
- Quando as pacientes apresentarem dúvidas sobre os riscos e os benefícios da TRH, elas devem ser devidamente esclarecidas, e serem lembradas que a sua participação no tratamento pode melhorar a sua qualidade de vida.^{7,8,14}

5. Referências bibliográficas

1. Marinho RM, Fernandes CE, Wheba S, Pinto Neto AM, Baracat EC. Atenção primária e terapia de reposição hormonal. Federação Brasileira de Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia, Projeto Diretrizes, 2001.
2. Beers MH, Berkow R (Ed.). The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 17th ed. Whitehouse Station: Merck Research Laboratories; 1999.
3. Walker R, Edwards C (editors). Clinical pharmacy and therapeutics. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999.
4. Hegg R, Melo NR. Síndrome do climatério – conceito, importância e epidemiologia. Rev Bras Med 1994; 51(40): 327-34.
5. Guarisi T, Pinto-Neto AM, Costa-Paiva LH, Pedro AO, Faúndes A. Sintomas urinários e genitais em mulheres climatéricas. J Bras Ginecol 1998; 108(4): 125-30
6. Lethaby AE, Kronenberg F, Roberts H, Eden L. Phytoestrogens for menopausal symptoms [protocol for a Cochrane Review]. The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford. Update Software.
7. MacLennan AH. Hormone replacement therapy: where to now? Australian Prescriber 2003; 26(1): 8-10.
8. Postmenopausal hormone therapy: cardiovascular risks. Prescrire International. Abril de 2003; 12(64): 65-69.
9. Therapeutics Initiative – Evidence Based Drug Therapy: Menopausal Combined Hormone Therapy Update. Therapeutics Letter 2002; 46. Disponível no endereço eletrônico: www.ti.ubc.ca. Acesso: mai/2003
10. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, Lacroix AZ, 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; 3(288): 321-333.
11. The role of isoflavones in menopausal health: consensus opinion of the North American Menopause Society. Menopause. 2000; 7(4): 215-29.
12. Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK. Harrison medicina interna. 12 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1992.
13. Dicionário médico ilustrado Dorland. 28th ed. São Paulo: Manole Ltda; 1999.
14. Sweetman S (Ed), Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. Electronic version, MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado. Vol. 116, 2003.
15. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutoch SM, Allan JD. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy. JAMA 2002; 21(7): 872-91.
16. MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
17. Worst Pill Best Pill News. Long term hormone replacement therapy (HRT): the demise of a standard of practice. (Editorial) 2002; 8(9). Disponível no endereço eletrônico: www.citizen.rog.hrg. Acesso: mai/2003.
18. New Zealand Guidelines Group. Best practice evidence-based guidelines for the appropriate prescribing of hormone replacement therapy. Guidelines update: hormone replacement therapy; 2002, oct. Disponível no endereço eletrônico: www.guideline.gov. Acesso: mai/2003.
19. Hutchison TA & Shahan DR (Eds): DRUGDEX® System. MICROMEDEX, Inc., Greenwood Village, Colorado. Vol. 116, 2003.
20. Shumaker SA et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. JAMA 2003; 289: 2651-62.
21. Albertazzi P & Purdie DW, The nature and utility of the phytoestrogens: a review of the evidence. Maturitas – The European Menopause Journal 2002; 42: 173-185.
22. WHO World Health Organization. Report on individual drugs. WHO Drug Information. 2003; 17(1):3-9. Disponível no endereço eletrônico: www.who.int/druginformation. Acesso: jun/2003.