
**CONSENSO BRASILEIRO
MULTIDISCIPLINAR DE
ASSISTÊNCIA À SAÚDE DA
MULHER CLIMATÉRICA**

REALIZAÇÃO

SOBRAC - Sociedade Brasileira de Climatério

APOIO

FEBRASGO - Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia

COORDENAÇÃO GERAL

César Eduardo Fernandes

RELATORES

Aarão Mendes Pinto Neto
Alberto Soares Pereira Filho
Almir Antonio Urbanetz
César Eduardo Fernandes
Clarisse Zaitz
Dolores Pardini
Edmund Chada Baracat
Fernanda H B Pimentel
Gerson Pereira Lopes
João Sabino de L. Pinho Neto
Joel Reno Jr.
Jose Arnaldo de S. Ferreira
Lucas Viana Machado
Luiz Henrique Gebrim
Manoel J B C Girão
Marcio Corrêa Mancini
Marcos Felipe Silva de Sá
Maria Celeste Osório-Wender
Nilson Roberto de Melo
Pedro Giavina-Bianchi
Ricardo Mello Marinho
Ronald Perret Bossemeyer
Rui Alberto Ferriani
Vera Lucia Szejnfeld

COORDENADORES

Altamiro de Araújo Campos
Antonio Jorge Salomão
Fernando Freitas
Francisco Prota
Geraldo Rodrigues de Lima
Ivis Bezerra
Laurival A de Luca
Nilson Roberto de Melo
Ronald P. Bossemeyer
Rosaly Rulli Costa
Sebastião Freitas de Medeiros
Sergio Peixoto

PARTICIPANTES

Antonio Eugênio M. Ferrari
Ben-Hur Albergaria
César Galhardo
Douglas Collina Martins
Eliana Aguiar Petri Nahás
Eliano Arnaldo José Pellini
Hugo Maia Filho
Ione Cristina Barbosa
José Maria Soares Jr.
Lucia Helena de Azevedo
Lucia Helena S. Costa Paiva
Luciano Melo Pompei
Marco Aurélio Albernaz
Mauro Abi Haidar
Mônica Leite Grinbaum
Rogério Bonassi Machado

ESTRATÉGIAS DE SAÚDE PARA A MULHER CLIMATÉRICA

A Organização Mundial de Saúde define o idoso como o indivíduo de 65 anos ou mais. Nos países em desenvolvimento, são considerados idosos os indivíduos acima de 60 anos. Entretanto, somente após os 75 anos é que uma porção significativa dos idosos apresentará o declínio da saúde e complicações clínicas.

Existe um limite biológico da vida que é a idade máxima atingida por uma espécie, que é fixa, constante e determinada geneticamente. O que está mudando, contudo, é a expectativa de vida, ou seja, o número de anos vividos. A expectativa de vida não pode ultrapassar o limite biológico, mas pode aproximar-se dele. No Brasil, a expectativa de vida atual das mulheres, segundo o IBGE, é de 72,4 anos.

O grande impacto deste aumento da sobrevida reflete-se nas áreas sociais e econômicas modificando também o perfil das pacientes que procuram os serviços de saúde e nossos consultórios. Nos países avançados, estima-se que clínicos e ginecologistas gastam a maior parte do seu tempo no atendimento de pessoas acima de 65 anos, particularmente mulheres viúvas.

O progresso da medicina, aliado a fatores sócio-econômicos, reduziram drasticamente o número de mortes prematuras. As doenças cardiovasculares e o câncer são atualmente as principais causas de morte e isto deve-se, não ao aumento da incidência destas patologias, mas à maior longevidade e principalmente, ao controle e eficácia dos medicamentos na eliminação das doenças infecciosas. Os principais fatores que afetam o risco saúde, hoje em dia, são as doenças crônicas determinadas por problemas genéticos, estilo de vida, meio ambiente e ao próprio envelhecimento.

É hora, portanto, de concentrar nossa atenção nos últimos anos de vida das nossas pacientes. O objetivo é aumentar o número de idosos saudáveis e independentes, capazes de manter as funções físicas e mentais até próximo à morte. O novo desafio são as condições crônicas ligadas ao envelhecimento, tais como doença de Alzheimer, osteoartrite, osteoporose, obesidade e incontinência urinária. Os programas de saúde no futuro deverão ser avaliados pelo seu impacto sobre os anos livres de doenças e incapacidade e não sobre a mortalidade. As doenças estão sendo vistas hoje como algo não necessariamente tratadas por medicamentos ou cirurgia, mas pela prevenção, ou mais

especificamente, pelo adiamento ou retardo da sua manifestação. Adiar a doença, segundo Fries, significa “compressão da morbidade”. Nós deveríamos viver uma vida relativamente saudável e comprimir nossas doenças em um curto período de tempo logo antes da morte.

Voltado para o atendimento integral da mulher, o ginecologista, por força de sua própria formação, encontra-se numa posição privilegiada para exercer a medicina preventiva.

A partir da infância e dos anos reprodutivos da mulher temos a possibilidade de intervir e prepará-la para uma vida mais saudável, produtiva e com menor morbidade quando atingir o climatério e a senectude. Para tanto, devemos adotar princípios e estratégias de cuidados preventivos e manutenção da saúde que deverão ser dirigidas particularmente a cada paciente.

Fatores pessoais, sociais e ambientais determinarão o estado de saúde destas mulheres, seus riscos de doenças, incapacidades físicas e mortalidade prematura.

Fatores pessoais

A saúde individual, comportamento e estilo de vida são variáveis importantes que afetam a saúde. Fumo, excesso de álcool e drogas, nutrição, atividade física, resposta ao estresse e higiene pessoal estão incluídas neste item.

Fatores sociais

Um grande número das mulheres brasileiras vive em condições sociais adversas e é incapaz de suprir as necessidades mínimas para uma vida com dignidade. Pobreza e saúde debilitadas estão intimamente relacionadas devido à desnutrição, condições de vida precárias, estresse constante e falta de acesso aos serviços de saúde pública.

Fatores ambientais

Aos fatores socioculturais acrescentam-se as diversas condições e influências sob as quais a pessoa vive e se desenvolve. O meio ambiente contém o alimento que ingerimos, o ar que respiramos, a água que bebemos, os diversos patógenos e toxinas aos quais estamos expostos, a região geográfica e suas condições climáticas e a estrutura da comunidade em que vivemos. Também envolve os serviços de saúde disponíveis, as medidas preventivas e as potenciais consequências iatrogênicas dos tratamentos e tecnologias empregados.

Prevenção das doenças

Doenças cardiovasculares

Englobam a doença coronariana, a doença vascular cerebral, a hipertensão e a doença vascular periférica, a maioria delas resultante da aterosclerose. Este processo é complexo, envolvendo a proliferação da musculatura lisa das artérias e a deposição de gordura na camada íntima formando uma placa e provocando o estreitamento da luz arterial.

Dentre os principais fatores de risco para as doenças cardiovasculares estão: idade, obesidade, tabagismo, hipertensão arterial, dislipidemias, diabetes mellitus, história familiar, estresse e sedentarismo.

Durante os anos reprodutivos, o risco da doença coronariana é baixo. Os níveis elevados do HDL-colesterol, uma ação atribuída aos estrogênios, certamente contribuem para esta proteção. Após a menopausa, o risco da doença coronariana dobra, aproximando progressivamente dos índices verificados nos homens.

A hipertensão acomete mais de dois terços das mulheres acima de 60 anos e o risco da doença cardiovascular está diretamente relacionado com os níveis da pressão sanguínea acrescidos de outros fatores de risco.

A hipercolesterolemia está intimamente relacionada com o desenvolvimento da doença cardiovascular. O HDL-colesterol mostra uma forte associação inversa com a incidência da doença cardiovascular. Níveis abaixo de 50mg/dl e elevados de triglicérides são preditores independentes de risco de morte por doença cardiovascular. Mulheres com colesterol total acima de 265mg/dl têm índices de doença coronariana três vezes maior que as normocolesterolêmicas. O poder desta associação entre níveis de colesterol e doença cardiovascular diminui com o envelhecimento e aos 80 anos, o custo-benefício pode não mais justificar uma intervenção sobre o colesterol.

Os triglicérides são fatores de risco importantes, contudo, o risco aumentado é observado somente quando a hipertrigliceridemia encontra-se associada ao HDL baixo. O risco é substancialmente elevado se os triglicérides estiverem acima de 400mg/dl e o HDL abaixo de 50mg/dl. Os triglicérides elevados podem estar associados à obesidade, fumo e sedentarismo.

Tabagismo

Entre todos os fatores de risco, o tabagismo é a causa mais passível de modificação para prevenir a morte prematura. Sua relação com as doenças cardiovasculares, doença pulmonar obstrutiva crônica, cânceres do trato respiratório, rim, bexiga, pâncreas, gastrointestinal, além de inúmeras outras doenças crônicas, como a osteoporose, estão bem documentadas. Parar de fumar diminui rapidamente o risco de doença coronariana, mas serão necessários 10 anos para retornar ao risco das não fumantes. O risco de derrame cerebral iguala-se ao das não fumantes após 2 a 4 anos.

Atividade física

Existe uma relação direta entre atividade física na pós-menopausa e níveis de HDL-colesterol, sendo que a resposta é maior nas pacientes com baixos níveis de HDL que nas pacientes com níveis normais ou elevados.

A frequência cardíaca máxima durante um exercício físico de uma pessoa sedentária pode ser calculada pela equação $FC_{max} = 198 - (0,63 \times idade)$. O limiar mínimo para um exercício efetivo é de 60% da FC_{max} . Para obter-se um benefício cardiovascular e prevenção da osteoporose, o exercício deve ser praticado pelo menos três vezes por semana. Uma caminhada efetiva deve percorrer 4 a 6 quilômetros a uma velocidade média de 1 km em 10 minutos. Contudo, uma caminhada mais lenta pode produzir também efeitos favoráveis como redução da gordura corpórea e aumento do HDL-colesterol. Portanto, a caminhada, qualquer que seja, vale a pena ser incorporada aos hábitos da vida cotidiana.

Obesidade

A obesidade é fator de risco para o diabetes mellitus, baixos níveis de HDL, hipertensão, doença coronariana, artrite degenerativa e colecistopatia. A relação cintura/quadril é uma maneira prática de estimar o grau de gordura central (andróide) em relação à gordura ao nível do quadril (ginecóide). A razão é obtida medindo-se os perímetros no nível do umbigo e da crista ilíaca anterior. Uma relação maior que 0,85 está associada com um aumento do risco cardiovascular. Também, a simples medida da circunferência abdominal, com valores acima de 80 cm indica risco aumentado.

O índice de massa corpórea (IMC = peso dividido pela altura ao quadrado) deverá ser obtido a cada

consulta. Ele deverá idealmente situar-se entre 20 e 25.

Câncer

Os cânceres do pulmão, mamas, colono-retal, uterino (colo e corpo), pele - incluindo o melanoma - e ovário são, por ordem de frequência e importância, aqueles com os quais devemos objetivamente nos preocupar, pois alguns (colon, útero e pele) são preveníveis e os demais dependem de um diagnóstico precoce para aumentar as chances de cura ou sobrevida.

Estima-se que a metade dos cânceres na mulher estejam relacionados com o estilo de vida, tais como, tabagismo, bebidas alcoólicas, doenças infecciosas, dieta e comportamento sexual.

As medidas gerais que devem ser tomadas para prevenir ou reduzir as chances de um câncer estão abaixo relacionadas:

- Desestimular o tabagismo;
- Restringir bebidas alcoólicas;
- Evitar a exposição a carcinogênicos (drogas, radiação, ultravioleta e toxinas);
- Individualizar a necessidade, o tipo, o esquema e a via da reposição hormonal;
- Usar o condom como proteção contra doenças sexualmente transmissíveis;
- Promover uma dieta pobre em carnes vermelhas e rica em fibras, frutas frescas e vegetais;
- Estabelecer o peso ideal e discutir os meios adequados para atingi-lo e mantê-lo.

Doenças infecciosas

As doenças infecciosas são responsáveis por 30% da mortalidade total nos idosos. O declínio dos mecanismos naturais de defesa tornam os indivíduos mais susceptíveis às infecções. Os sinais e sintomas de uma infecção podem apresentar-se de uma maneira mais discreta e vaga. Sintomas como confusão mental, fraqueza, perda de apetite, diminuição da performance ou desinteresse geral podem indicar a presença de uma infecção. Quando um idoso encontra-se doente e não há uma causa aparente, devemos considerar a possibilidade de uma infecção. As infecções mais frequentes são as pneumonias, gripe, tuberculose, hepatite B e infecções cutâneas.

Acidentes

São responsáveis pela quinta causa mais frequente de morte no idoso, metade das quais provocada por quedas. Estas podem ser devido a acidentes ambientais tais como escadas, tapetes, pisos escorregadios, uso de chinelos, iluminação deficiente, bem como doenças neurológicas crônicas, arritmia cardíaca, uso de medicamentos que deprimem o sistema nervoso central ou causam hipotensão. Mais da metade das quedas pode ser prevenida com medidas profiláticas apropriadas, especialmente no ambiente doméstico.

Iatrogenia

As formas mais comuns de iatrogenia incluem uso inadequado de medicamentos, permanência de catéteres e sondas por tempo prolongado, perda de condicionamento físico devido a repouso prolongado na cama e dependência social exagerada, tão frequentemente estimulada por familiares.

A imensa maioria dos idosos (80 a 90%) usa medicamentos. Em média, entre 2 e 5 medicamentos prescritos por médicos, acrescidos de outros 2 a 3 sob forma de automedicação ou sugeridos por leigos. Um quarto dos idosos toma 4 ou mais drogas diferentes por dia, quanto mais drogas tomam, maiores as chances de apresentarem efeitos colaterais.

Hipotireoidismo

Ocorre em 5% a 7% das mulheres na pós-menopausa. Os sintomas são geralmente discretos (forma subclínica). Para tanto, uma avaliação do TSH é recomendada a cada dois anos ou quando na presença de sintomas sugestivos.

Conclusão

Os fatores de risco para muitas doenças e incapacidades físicas podem ser detectados precocemente e o tratamento adequado ou a sua prevenção podem diminuir a mortalidade, prolongar a vida e permitir uma melhor qualidade de vida.

Comportamentos prejudiciais à saúde são responsáveis pela maioria das morbidades e mortalidade prematura dos idosos. Os médicos e particularmente os ginecologistas têm a possibilidade e, mais que isto, a obrigação de desenvolver estratégias para auxiliar nossas pacientes a modificarem seus hábitos de vida. A identificação de um compor-

tamento de risco não é difícil. Difícil e muitas vezes frustrante é a tentativa de modificá-los. Esta tarefa somente terá uma possibilidade de êxito se nós conseguirmos estabelecer um forte vínculo na relação médico-paciente.

EPIDEMIOLOGIA DO CLIMATÉRIO

Apesar de ser reconhecida há séculos, a menopausa é considerada um fenômeno essencialmente moderno. O envelhecimento da população mundial constitui um processo relativamente recente na história da humanidade e este crescimento da

população “constritiva” (maior número de pessoas com mais idade) é definido como “retangularização” da sociedade moderna. Este processo de transição demográfica ou epidemiológica trouxe um conceito novo: “a expectativa de envelhecer”.

No século XVII, 28% das mulheres viviam o suficiente para alcançar a menopausa e somente 5% sobreviviam mais de 75 anos. Atualmente em muitos países desenvolvidos, 95% das mulheres atingem a menopausa e 50% delas ultrapassam os 75 anos de idade. Nos dias atuais, 10% da população mundial têm mais de 50 anos. No Brasil, a população de mulheres com 50 anos ou mais, no ano de 2000, foi de 14.508.639, com algumas diferenças de acordo com a região. (Figuras de 1 a 9)

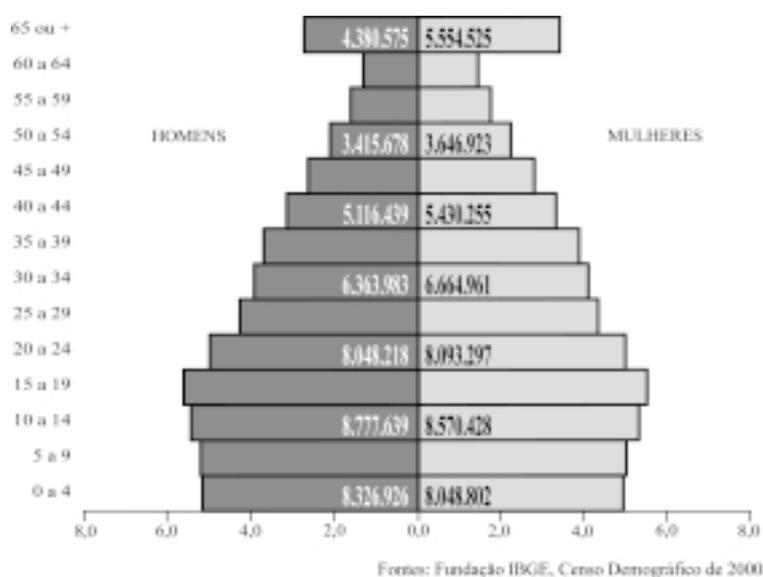


Figura 1. População por grupos de idade segundo sexo. Brasil, 2000.

Fonte: IBGE, Censo Demográfico de 2000

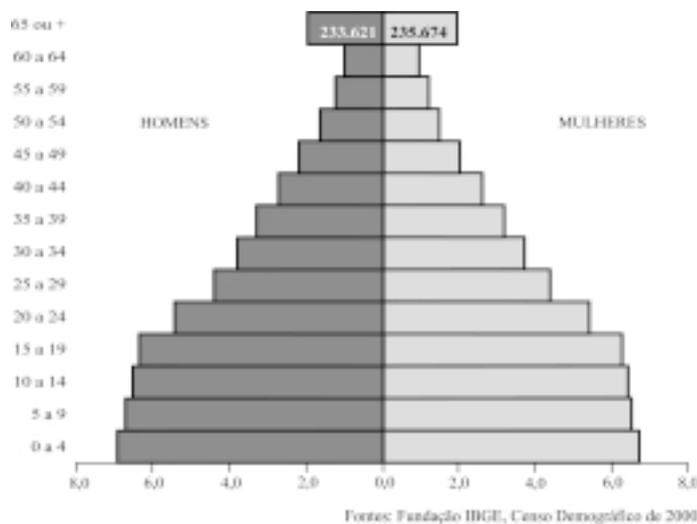


Figura 2. População por grupos de idade segundo sexo. Região Norte, 2000.

Fonte: IBGE, Censo Demográfico de 2000

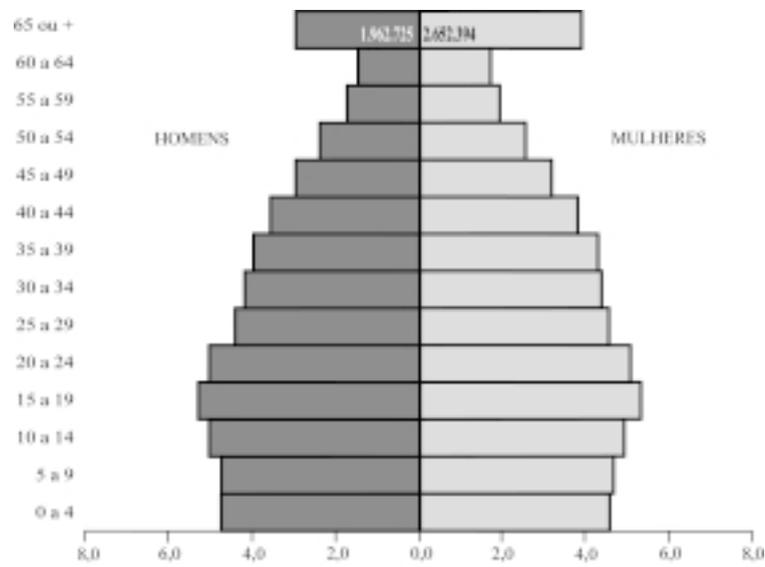


Figura 3. População por grupos de idade segundo sexo. Região Sudeste, 2000
 Fonte: IBGE, Censo Demográfico de 2000

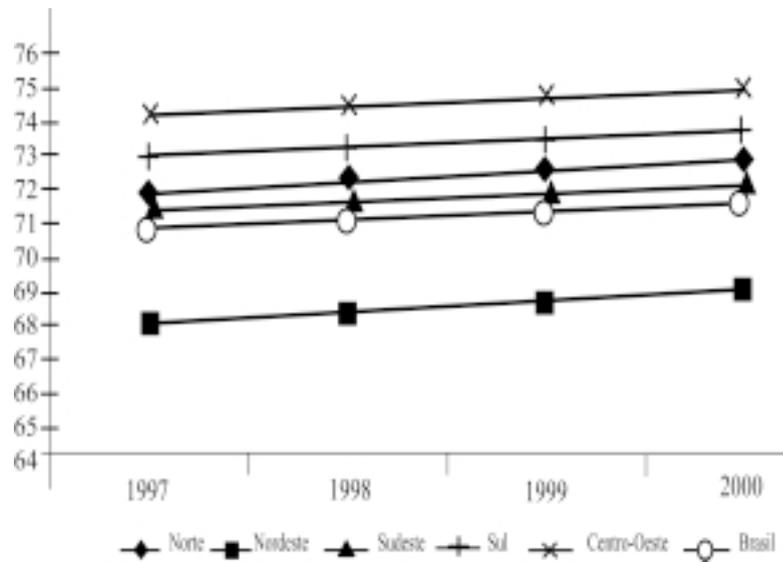


Figura 4. Esperança de vida ao nascer das mulheres no período de 1997 a 2000.
 Fonte: DATASUS, 2002. Acesso em www.datasus.gov.br.

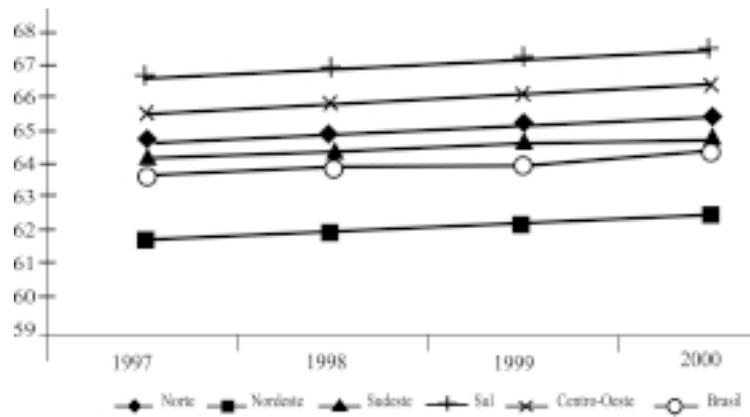


Figura 5. Esperança de vida dos homens ao nascer no período de 1997 a 2000.
 Fonte: DATASUS, 2002. Acesso em www.datasus.gov.br.

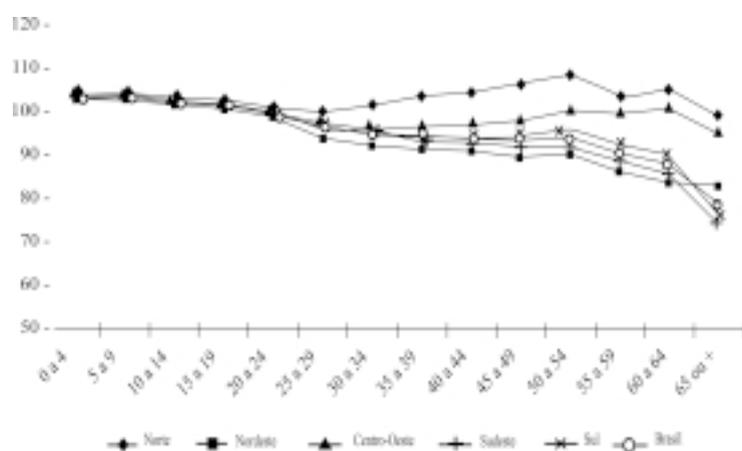


Figura 6. Razão de Sexos da População brasileira e grandes regiões no ano de 2000.
Fonte: IBGE, Censo Demográfico de 2000

População	Anos		Taxa de Crescimento (% a.a.) 1991/2000
	1991	2000	
Total	146.815.807	169.799.170	1,63
Homens	72.478.179	83.576.015	1,60
Mulheres	74.337.628	86.223.155	1,66
Mulheres			
40 a 49 anos	7.157.489	9.935.378	3,71
50 a 64 anos	6.807.608	8.954.114	3,09
65 anos ou mais	3.853.915	5.554.525	4,14
40 anos ou +	17.819.012	24.444.017	3,57

Figura 7. Taxas de crescimento (% a.a.). Brasil, 1991/2000.
Fonte: Fundação IBGE, Censos Demográficos de 1991 e 2000.

Grandes Regiões	Mulheres				Prop de 40 ou + na População Feminina
	40 a 49	50 a 64	65 ou +	Total	
Brasil	40,2	38,2	21,6	100,0	24,0
Norte	45,0	36,7	18,3	100,0	16,5
Nordeste	38,7	37,6	23,7	100,0	22,0
Centro-Oeste	46,3	37,4	16,3	100,0	19,7
Sudeste	39,8	38,7	21,5	100,0	26,5
Sul	40,5	38,4	21,1	100,0	25,8

Figura 8. População feminina total e de 40 anos ou mais. Brasil e grandes regiões, 1991.
Fonte: Fundação IBGE, Censo Demográfico de 1991.

Grandes Regiões	Mulheres				Prop de 40 ou + na População Feminina
	40 a 49	50 a 64	65 ou +	Total	
Brasil	40,6	36,6	22,7	100,0	28,3
Norte	45,0	35,9	19,1	100,0	19,4
Nordeste	38,1	37,5	24,4	100,0	25,7
Centro-Oeste	45,6	36,7	17,8	100,0	24,5
Sudeste	40,9	36,2	22,9	100,0	31,3
Sul	40,9	36,8	22,4	100,0	31,2

Figura 9. População feminina total e de 40 anos ou mais. Brasil e grandes regiões, 2000.
Fonte: Fundação IBGE, Censo Demográfico de 2000.

Conclusão

O aumento da expectativa de vida (71,7 anos em 1997 passando a 72,5 anos no ano 2000) e o crescimento proporcional de mulheres de 40 anos ou mais no período de 1991 a 2000, faz com que os profissionais e os sistemas de saúde preocupem-se e preparem-se para o atendimento desta importante parcela da população, para que as mulheres possam ter não só mais anos de vida e sim mais vida com qualidade e saúde.

FALÊNCIA OVARIANA PREMATURA - DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Introdução

A falência ovariana prematura (FOP) pode ser definida como a perda da função gonadal, temporária ou definitiva, antes dos 40 anos de idade, caracterizada por amenorréia, hipoestrogenismo e níveis elevados de gonadotrofinas. Também pode ter outras denominações como amenorréia hipergonadotrófica, menopausa precoce ou climatério precoce.

Tem uma incidência de 1% na população em geral, correspondendo de 6 a 10% das causas de amenorréia. Em 4% das pacientes existe história familiar. Ela pode apresentar-se como amenorréia primária em 10 a 15% dos casos.

A falência precoce da função ovariana pode ocorrer por: a) diminuição das células germinativas durante a embriogênese; b) aceleração dos processos normais de atresia; c) destruição pós-natal das células germinativas; d) bloqueio da maturação folicular. Estes processos podem ter origens em diversas causas:

Hereditárias/genéticas

As de origem genética podem ser desencadeadas pela redução do número de células germinativas, aceleração da atresia folicular ou falha na migração das células germinativas para a formação dos ovários. No caso da deficiência do número de células germinativas pode se citar como exemplo a disgenesia gonadal pura 46XX onde ocorre um defeito na migração daquelas células germinativas e o processo já estaria, portanto, instalado nas primeiras seis semanas pós-fertilização. Já na

Síndrome de Turner encontramos aceleração no processo de atresia. Sabe-se que são necessários dois cromossomos X intactos e ativos para assegurar uma função ovariana normal e se evitar uma atresia acelerada. Trabalhos têm sugerido a presença de um gene POF1, localizado no braço longo do cromossomo X que pode ser importante na definição da função ovariana. Outro gene, POF2, também localizado no braço longo do X tem sido descrito. Assim existiria uma região crítica no braço longo do cromossomo X necessária para a manutenção de uma função ovariana normal.

De um modo geral as pacientes que têm FOP de origem genética desenvolvem a amenorréia antes dos 30 anos. Tal fato tem importância fundamental na propedêutica, como veremos adiante.

Defeitos Enzimáticos

Alguns defeitos enzimáticos podem alterar a síntese de estrogênios levando à puberdade tardia, amenorréia primária hipergonadotrófica. São conhecidas as deficiências da colesterol-desmolase, 17-20 desmolase, aromatase e 17 alfa-hidroxilase.

Causas Físico-Químicas

Dentre as causas físico-químicas vale destacar alguns agentes quimioterápicos, a radioterapia e as cirurgias pélvicas utilizadas com muita frequência no tratamento de certos tipos de câncer ou de doenças auto-imunes que acometem mulheres jovens.

Tem-se valorizado, cada vez mais, a possibilidade de que toxinas ambientais possam destruir oócitos. Mulheres fumantes têm, em média, menopausa dois anos mais cedo que as não fumantes.

Agentes Infecciosos

Inúmeros agentes infecciosos têm, potencialmente, possibilidades de causar danos ovarianos. O mais conhecido é o vírus da parotidite (caxumba), sendo citados ainda a varicela, o citomegalovírus, malária e outros.

Doenças Auto-imunes

O conceito de auto-imunidade como causa de falência ovariana é baseado em dois pontos: o encontro de anti-corpos anti-ovarianos e a frequente associação da FOP com outras doenças auto-imunes (Quadro 1).

São descritos anticorpos anti-ovarianos (AAO - anti-receptores de gonadotrofinas, anti-zona pelú-

*Quadro 1. Falência Ovariana Prematura
Doenças auto-ímmunes associadas*

Alopecia
Anemia (hemolítica e primária)
Doença de Crohn
Hepatite crônica
Diabetes mellitus
Doença de Addison
Hipoparatiroidismo
Hipofisite
Púrpura trombocitopênica
Artrite reumatóide juvenil
Ceratconjuntivite
Síndrome de mal-absorção
Miastenia gravis
Cirrose biliar primária
Imunoglobulinopatias
LES
Doença de Graves
Tireoidite
Vitiligo

cida, anti-células da granulosa etc.), em pacientes com FOP. Não se sabe ao certo o quanto estes AAO são patogênicos ou se são secundários à liberação de antígenos após dano celular. Anticorpos interferindo com os receptores de LH e FSH podem causar dificuldades na interação destas gonadotrofinas com o folículo ovariano, levando à FOP.

O exame histopatológico dos ovários nestas condições mostra, em algumas ocasiões, infiltrado linfocitário perifolicular, que é um achado comum nas pacientes com a chamada Síndrome dos Ovários Resistentes (SOR) ou Síndrome de Savage, o que têm levado os estudiosos a supor que esta última seja um estágio inicial da FOP causada por doenças auto-ímmunes.

Aplasia do Timo

Mulheres com aplasia do timo podem desenvolver FOP.

Secreção Anormal de Gonadotrofinas

Tem sido descrito que algumas pacientes com FOP rotulada como idiopática podem secretar formas anormais de gonadotrofinas, FSH ou LH. As moléculas destas gonadotrofinas podem estar alteradas o suficiente para reduzir sua potência biológica, o que representa uma dificuldade para a estimulação da função folicular.

Idiopática

É um diagnóstico de exclusão embora, no presente momento, a maioria dos casos de FOP

não tenha uma etiologia definida. Certamente à medida que melhor formos reconhecendo novas causas da doença haverá redução das chamadas FOP idiopáticas.

Desta forma, considerando as suas etiologias, tem sido proposto que a FOP seja sub-dividida em duas categorias: pacientes com depleção folicular ou com disfunção folicular (Quadro 2). No primeiro grupo se incluirão aquelas que ou tinham uma deficiência inicial do número de folículos primordiais ou aceleração nas taxas de atresia e apresentarão esgotamento folicular (depleção) rapidamente.

Diagnóstico

Para o diagnóstico da FOP ainda vale os critérios tradicionais, quais sejam, idade menor que 40 anos, amenorréia e FSH com níveis superiores a 40 mUI/ml em pelo menos duas dosagens com intervalo de 30 dias (amenorréia hipergonadotrófica).

Para a investigação mais completa da FOP, procurando chegar nos seus aspectos etiológicos, deve-se iniciar o processo com uma anamnese dirigida a antecedentes importantes como cirurgias pélvicas (ooforectomia total ou parcial), radioterapia, infecções virais (caxumba, varicela, rubéola etc.).

Para as pacientes em que a FOP incidiu antes dos 30 anos há grandes possibilidades de causa genética e portanto o cariótipo é indispensável.

Considerando a alta incidência da associação FOP com doenças auto-ímmunes deve-se pesquisar obrigatoriamente a presença destas por meio de uma abordagem multidisciplinar.

*Quadro 2. Falência Ovariana Prematura
Classificação histológica com base na sua etiologia*

Depleção folicular	Disfunção folicular
Genéticas	Defeitos enzimáticos
Físico-químicas	Fatores imunológicos
Agentes infecciosos	Secreção anormal de gonadotrofinas

A medida dos volumes ovarianos e/ou presença de folículos avaliados por ultra-sonografia transvaginal é útil para diferenciar depleção (volume ovariano reduzido-folículos ausentes) da disfunção folicular (volume ovariano normal-folículos presentes).

Tratamento

As pacientes com FOP têm sido consideradas como candidatas formais à Terapia de Reposição Hormonal (TRH) para alívio dos sintomas de hipostrogenismo e prevenção da osteoporose. Recomenda-se o uso de estrogênios naturais complementados com progestagênios, visando a proteção endometrial.

Quanto mais específico o diagnóstico etiológico melhor se pode planejar o tratamento. Assim, identificando-se uma doença auto-imune, o uso de corticóides ou plasmaferese poderia ser indicado, associados às medidas terapêuticas cabíveis para o tratamento da doença de base.

A terapia atualmente recomendada para se obter gravidez, com alta probabilidade de sucesso, em pacientes com FOP, é a doação de oócitos.

A gonadectomia está indicada nas pacientes que apresentam indicativos da presença do cromossomo Y no cariótipo ou pela técnica de biologia molecular (Quadro 3).

A PERIMENOPAUSA - CONCEITO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Conceito

O conceito baseia-se principalmente no comportamento do processo ovulatório. Quando normal, a paciente encontra-se no menacme, com plena

capacidade reprodutiva. Ao iniciar-se a disfunção ovulatória, ocorre a diminuição da capacidade reprodutiva e alterações menstruais. A transição menopausal corresponde a este período.

A definição de perimenopausa passou por várias reavaliações e deve ser considerada o período que se inicia alguns anos antes da menopausa (quando as alterações do ciclo menstrual se apresentam, com ou sem sintomatologia vasomotora) e termina doze meses após a menopausa.

A idade de começo da perimenopausa é variável e, para muitas mulheres, este período dura aproximadamente 4 anos. Apenas para um pequeno número de mulheres a menstruação cessa abruptamente sem experimentarem, previamente, irregularidade menstrual (transição menopausal).

A perimenopausa corresponde ao período em que algumas mulheres chamam de “estar na menopausa” ou “passando pela menopausa”.

Em 2001, a Sociedade Norte-americana de Menopausa (NAMS) patrocinou um grupo de estudo denominado “Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW)” com a finalidade de normatizar a nomenclatura dos vários estágios por que passa a mulher nos seus últimos 10 a 15 anos de vida reprodutiva (Figura 10).

Assim, a outra forma de classificar a perimenopausa é considerar o período correspondente entre o estágio -2 (pré-menopausa) até o primeiro ano do estágio +1 (pós-menopausa).

Fisiologia

A mulher nasce com 1 a 2 milhões de folículos primordiais e, ao tempo da menopausa, restam apenas algumas centenas ou poucos milhares. A perda folicular resulta, principalmente, da atresia e não da ovulação.

Quadro 3. Falência Ovariana Prematura - Conduta.



Estágios	U.M.							
	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Terminologia	IDADE REPRODUTIVA			TRANSIÇÃO MENOPAUSAL		PÓS-MENOPAUSA		
	Inicial	Pico	Tardia	Inicial	Tardia	Inicial	Tardia	
				PERIMENOPAUSA				
Duração do Estágio	VARIÁVEL			VARIÁVEL		1 ano	4 anos	Até à morte
Ciclos Menstruais	Regular ou variável	Regular		Duração dos ciclos variável >7 dias diferente do normal	>2 ciclos alternados e intervalo de amenorréia >60 dias	(a)	AMENORRÉIA	
Endócrino	FSH normal		FSH ↑	FSH ↑		FSH ↑		

Figura 10. Estágios/nomenclatura do envelhecimento normal da mulher
Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). Climateric, 4(4): 267, 2001.

(a) -12 meses de amenorréia

Durante os anos da vida reprodutiva da mulher, apenas cerca de 480 folículos ovulam, sendo que a taxa de perda é linear até a idade de 35 a 38 anos, seguida por uma perda progressiva e vertiginosa até a menopausa.

Ao redor dos 40 anos, os ovários começam a diminuir de tamanho, fenômeno este mais lento durante a perimenopausa, terminando 5 a 10 anos após a menopausa. Este decréscimo do volume ovariano reflete alterações no tecido de suporte.

Na perimenopausa, o número de folículos ovarianos diminui substancialmente, e os remanescentes respondem mal ao FSH e ao LH. Como resultado, ocorrem ciclos irregulares por conta da ovulação errática.

Como o desenvolvimento folicular declina, as flutuações nos níveis de estrogênio e progesterona não acontecem, e os níveis circulantes destes hormônios diminuem. Pouco antes da menopausa, a velocidade com que os folículos tornam-se atresícos aumenta, provavelmente devido ao aumento dos níveis de FSH.

Estas alterações podem preceder a menopausa por um período de até 10 anos. Podemos detectar um aumento no nível de FSH na fase folicular inicial de ciclos regulares ou uma diminuição do nível circulante de inibina B. A elevação do FSH acelera a depleção folicular. Na perimenopausa tardia, os níveis de estradiol e inibina A também diminuem, os níveis de inibina B permanecem baixos e o FSH marcadamente alto.

Apenas a inibina B é o fator preditivo independente da elevação do FSH. Na medida em que o número de folículos diminui, os níveis de inibina B caem, permitindo a subida do FSH. As concentrações de estrogênio no meio do ciclo podem estar normais ou mesmo elevadas. Os androgênios podem estar normais ou diminuídos. Durante a perimenopausa tanto valores normais quanto diminuídos de progesterona já foram encontrados.

Diagnóstico

O diagnóstico da perimenopausa deve-se basear essencialmente na sintomatologia, somente sendo necessária a utilização do laboratório quando esta ocorrer muito precocemente, ou em casos excepcionais, quando se utiliza a dosagem de FSH.

Irregularidade menstrual

Cada mulher tem um padrão regular para seu período menstrual, ainda que este padrão possa ser

diferente para cada mulher. O padrão irregular, sangramento disfuncional do endométrio, reflete a disfunção ovulatória.

Antes da menopausa, aproximadamente 90% das mulheres experimentam de 4 a 8 anos de mudanças no ciclo menstrual. Estas alterações menstruais podem ser súbitas e podem apresentar padrões variados: sangramento leve ou forte, sangramento por poucos ou muitos dias, ciclos curtos ou longos, períodos de amenorréias ou mesmo nenhuma alteração.

A função menstrual também pode ser afetada por drogas: antidepressivos, antipsicóticos, anti-hipertensivos, hormônios, terapias anticâncer e tabagismo.

Sintomas vasomotores

Denominados fogachos, são sensações transitórias, repentinas, que vão desde aquecimento até calor intenso. Durante os fogachos, a temperatura da pele eleva-se, assim como o fluxo sanguíneo. A temperatura pode aumentar entre 1 e 7° C. Uma súbita onda de calor espalha-se por todo o corpo, particularmente na parte superior do corpo e face. O fenômeno que se segue é de grande transpiração, fazendo com que a mulher sinta frio logo após uma onda de calor. Também pode ocorrer quando a mulher dorme e provocar suores noturnos.

Os fogachos são o segundo sintoma mais frequente da perimenopausa, experimentado por cerca de 75% das mulheres e são considerados a marca registrada da perimenopausa. A sua frequência não segue um padrão, podendo ser diário, semanal ou mesmo mensal. O período de duração dos fogachos é de 3 a 5 anos. Existe uma tendência a que os fogachos que se seguem à menopausa cirúrgica sejam sempre mais severos.

O cessar dos fogachos irá acontecer, na maioria das vezes, sem que qualquer tratamento seja feito, entretanto, algumas mulheres irão experimentar estes desconfortos por vários anos após a menopausa.

Tratamento

O tratamento depende, essencialmente, do momento em que as alterações ocorrem e qual sintomatologia é mais evidente.

1. Paciente na perimenopausa, com irregularidade menstrual, sem sintomas vasomotores ou carenciais de estrogênio.

Tratamento: o racional aponta para a administração de progestagênios, ciclicamente, como forma de correção das irregularidades menstruais e também como prevenção dos quadros de hiperplasia e mesmo de câncer do endométrio. Este tratamento deve continuar até que, apesar da administração de progestagênios, não ocorra sangramento. Isto indica que os níveis de estrogênios são tão baixos que não são capazes de induzir proliferação no endométrio.

2. *Paciente na perimenopausa, com irregularidade menstrual e com sintomas vasomotores ou carenciais de estrogênio.*

Tratamento: deve-se iniciar a terapêutica com progestagênios e aguardar até três meses para verificar se a sintomatologia vasomotora desaparece. Se isto não ocorrer, estariam indicados também os estrogênios.

Os sintomas carenciais de estrogênio devem ser corrigidos com a utilização de estrogênios isolados (nas pacientes histerectomizadas) ou em combinação com os progestagênios, nas menores doses necessárias e suficientes, tanto para aliviar a sintomatologia, quanto para a prevenção de doenças.

DISTÚRBIOS URINÁRIOS NO CLIMATÉRIO

A incontinência urinária representa um dos principais problemas que acometem as mulheres na pós-menopausa, revestindo-se de grande impacto social, psicológico e econômico, sendo muitas vezes incapacitante; sua freqüência é influenciada por vários fatores, tais como: paridade, idade, critério diagnóstico, entre outros. Estima-se que tenha alto custo com o seu diagnóstico e tratamento.

Muitas mulheres na pós-menopausa acreditam que a incontinência urinária é inerente à idade, não sendo passível de tratamento. Outras sentem-se constrangidas pela afecção e omitem seus sintomas dos familiares e dos médicos. É causa freqüente de internação em casas de repouso, onde se constata a incidência de 40% a 55%, contra 10% a 20% entre idosas não institucionalizadas.

Em pacientes previamente incontinentes, ocorre nítida piora dos sintomas com a queda na produção estrogênica, à qual acentua as distopias existentes. Assim, as lesões do assoalho pélvico podem permanecer ocultas até que a deficiência de estrogênios e o envelhecimento associem-se ao relaxamento

das estruturas de sustentação e suspensão dos órgãos pélvicos.

A infecção do trato urinário e a bacteriúria assintomática são mais freqüentes na pós-menopausa; decorrem das alterações na flora vaginal (diminuição de lactobacilos e aumento do pH) e de provável deficiência imunológica local e de maior aderência bacteriana ao urotélio.

O Comitê de Terapia Urogenital e Hormônio da I.U.G.A. (Sociedade Internacional de Uroginecologia - 2001) publicou revisão sistematizada sobre estrogênios em pacientes com infecção urinária recorrente. Descreveram que a administração de estrogênios, em especial por via vaginal, é efetiva na prevenção dos episódios de recidiva em mulheres na pós-menopausa. Assinalaram não haver dados suficientes para estabelecer qual o melhor estrogênio, assim como não ser possível ainda estabelecer os efeitos dos fitoestrogênios e dos SERMS (moduladores seletivos de receptores de estrogênio).

A existência de receptores hormonais, tanto de estrogênio quanto de progesterona, no trato urinário baixo foi descrita por vários pesquisadores.

Os efeitos da deficiência estrogênica assumem grande relevância ao envolverem vários elementos responsáveis pela continência urinária, tais como a mucosa uretral, os receptores alfa-adrenérgicos da uretra, o colágeno do assoalho pélvico e os vasos peri-uretrais.

O tecido colágeno desempenha papel fundamental na continência urinária, pois participa da formação dos ligamentos e fâscias responsáveis pela sustentação e suspensão dos órgãos pélvicos, representando 30% do total protéico do organismo, sendo assim, a proteína mais comum do corpo humano.

A influência estrogênica sobre o tecido conjuntivo pode ser diferente nos vários órgãos e sistemas, como por exemplo: reduz a produção de colágeno pelas células mesangiais do rim, e sua síntese e acúmulo na parede vascular de ratas e coelhas.

Sabe-se que a perda da complacência vesical pode determinar várias alterações urinárias como urgência, incontinência, refluxo vésico-ureteral, hidronefrose, entre outras. Ocorre por alteração na matriz extracelular da lâmina própria da bexiga, com aumento do colágeno. A deposição de fibras colágenas no detrusor altera a contratilidade da bexiga, acarretando sintomas urinários.

Demonstrou-se que em ratas castradas, a reposição estrogênica isolada diminui a quantidade de

colágeno e aumenta o número de fibras musculares no detrusor e na camada muscular da uretra. A associação estrogênio-progestogênio diminui o colágeno e aumenta as fibras musculares no detrusor. Extrapolando esses resultados para mulheres, sugere-se que a reposição hormonal melhore a atividade uretral.

Quanto à atividade alfa-adrenérgica no trato urinário e no assoalho pélvico, os estrogênios aumentam o número e a sensibilidade dos receptores alfa-adrenérgicos, assim como o potencial de membrana e bloqueiam a recaptção extraneuronal de catecolaminas, elevando, dessa forma, o tônus do esfíncter uretral.

A mucosa uretral também contribui para a continência pela sua coaptação, ao produzir um efeito selante na uretra. Sabe-se, contudo, que as mucosas vesical e uretral, à semelhança da vaginal, sofrem influência estrogênica. A propósito, diversos pesquisadores descreveram alterações no epitélio do trato urinário baixo consoante ao estado hormonal.

A rede vascular da uretra é importante para manter a continência urinária, pois responde por cerca de um terço da pressão uretral; ademais sofre marcante influência estrogênica, sobretudo em sua porção proximal.

Pela avaliação dos vasos peri-uretrais em mulheres na pós-menopausa e no menacme, com e sem incontinência urinária de esforço, pela dopplervelocimetria, pode-se notar que o número de vasos, a diástole mínima e o pico sistólico são menores nas mulheres incontinentes na pós-menopausa, sugerindo a importância do efeito estrogênico nestes parâmetros.

A investigação da paciente inicia-se, obviamente, pela anamnese e pelo exame ginecológico, que fornecem informações indispensáveis para o correto diagnóstico.

A anamnese deve conter o início dos sintomas, sua duração, intensidade e outras condições associadas e que possam ter precipitado o quadro clínico.

Aspecto muito importante a ser pesquisado é o uso de fármacos (diuréticos, bloqueadores alfa e beta-adrenérgicos e medicamentos com ação colinérgica) em especial nas pacientes de maior faixa etária, pois muitos deles influenciam a atividade fisiológica da bexiga e da uretra, e este fato pode fazer com que as mulheres procurem seu ginecologista pela queixa gênito-urinária.

Lembrar que algumas doenças neurológicas podem se manifestar, inicialmente, por perda do controle vesical. Cerca de 20 a 30% de pacientes

com esclerose múltipla ou doença de Parkinson têm queixas iniciais de perda urinária.

O estado mental, a marcha e o equilíbrio devem ser notados; a análise da força e dos reflexos dos membros inferiores e da sensibilidade perineal é importante.

No exame ginecológico; deve-se avaliar os sinais de atrofia pelo hipoestrogenismo, tais como, mucosa fina e friável, carúncula uretral, estenose dos fôrnices vaginais e diminuição da rugosidade.

A integridade da musculatura do assoalho pélvico deve ser, obrigatoriamente, examinada. Deve-se pesquisar a força de contração voluntária dos músculos do assoalho pélvico, o tônus do esfíncter do ânus e eventuais distopias genitais. A função do assoalho pélvico pode ser avaliada por exame digital ou com perineômetros.

O exame urodinâmico ocupa lugar de realce na propedêutica, pois permite o registro das pressões vesical, abdominal e uretral durante o enchimento e esvaziamento da bexiga.

A terapêutica estroprogestativa de mulheres na pós-menopausa com incontinência urinária de esforço promove melhora clínica significativa em cerca de 60%, com aumento da capacidade vesical, do fluxo urinário médio e da pressão máxima de fechamento uretral.

O plexo vascular peri-uretral também sofre influências do estrogênio, que aumenta o aporte sanguíneo às células uretrais epiteliais e sub-epiteliais, como também da pulsação arterial.

Por fim, cumpre mencionar que apesar de vários estudos apontarem os efeitos benéficos da reposição hormonal no trato urinário, são poucos e por vezes controversos os trabalhos prospectivos, duplos-cegos e aleatorizados. No futuro; talvez se possa determinar quais mulheres mais se beneficiarão desta terapêutica e qual o melhor momento para iniciá-la, levando-se em conta a progressiva diminuição do número de receptores causada pela deficiência estrogênica.

TRANSTORNOS DERMATOLÓGICOS - FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Mecanismos fisiopatológicos

Em virtude da significativa mudança dos níveis e da fonte de estrogênio, é possível que o grau de afinamento que ocorre na pele com a idade possa

estar diretamente relacionado aos baixos níveis estrogênicos, já que existem receptores para este hormônio na pele.

Conseqüências na pele e fâneros advindas do hipostrogenismo:

- pele com aspecto envelhecido, com perda da textura normal;
- perda da elasticidade da pele;
- pele ressecada;
- unhas apresentando diminuição na taxa de crescimento;
- cabelos apresentando diminuição na taxa de crescimento, com encurtamento da fase anágena.

Alterações tegumentares

Vulvovaginite Atrófica

As alterações atróficas locais desencadeadas pela deficiência estrogênica levam ao ressecamento vulvovaginal. O tratamento inespecífico baseia-se no emprego de anti-histamínicos (em caso de prurido) e lubrificantes. O específico com emprego da Terapia de Reposição Hormonal - tópica e/ou sistêmica.

Líquen Escleroso e Atrófico (LEA)

Nas mulheres, seu surgimento pode ocorrer tanto em meninas na pré-puberdade, como na menopausa ou perimenopausa, sugerindo pelo menos alguma correlação hormonal com a dermatose. Além disso, outros fatores etiológicos podem estar envolvidos, como: genéticos, auto-ímmunes (associação com tireoidopatias, vitiligo, alopecia areata e, mais raramente, com diabetes mellitus), infecciosas e traumáticas.

O LEA afeta a região genital em mais de 90% dos casos, apresentando-se como máculas ou placas róseo-esbranquiçadas, tendendo à coloração marfim-pálido, com aspecto apergaminhado e atrófico. Normalmente assintomático, o LEA pode, em algumas pacientes, causar prurido, sensação de ressecamento, disúria ou dispaurenia.

Parece haver associação entre o LEA e o aumento da incidência de carcinoma espinocelular (CEC) da vulva, embora não necessariamente implique em causalidade. De qualquer forma, é recomendável que as pacientes com LEA sejam acompanhadas periodicamente.

Tratamento

- uso tópico de corticosteróide de alta potência,

como o dipropionato de clobetasol;

- utilização de cremes de testosterona 2%.

Nos casos com prurido resistentes associar:

- anti-histamínicos sedantes (cloridrato de hidroxizina 25mg/dia) e anti-depressivos tricíclicos.

Em casos extremos:

- corticosteróides sistêmicos;
- etretinatos;
- vulvectomia (atipia celular instalada), crioterapia, laserterapia.

Keratoderma Climactericum

Este termo vem sendo usado para descrever a aparência de hiperkeratose das palmas e plantas na mulher pós-menopausada. Há espessamento da camada córnea, principalmente nas áreas de pressão, como nos calcanhares. A maioria das pacientes relatadas são obesas, e achados similares têm sido encontrados tanto em mulheres, quanto em homens de outras idades. Pode ser, assim, que a associação entre Keratoderma Climactericum e menopausa não seja específica. Substâncias ceratolíticas e emolientes são úteis, mas há relatos do emprego satisfatório de etretinato.

Alterações nos fâneros

Unhas e cabelos

As unhas podem apresentar-se ressecadas, com aspecto frágil, quebradiço e sem brilho.

Os cabelos ficam mais finos e com distribuição esparsa.

Nas mulheres pós-menopausadas com alopecia androgenética, o uso da finasterida parece não ter trazido os mesmos benefícios que ocorrem nos homens com o mesmo padrão de alopecia. Contudo, há controvérsias.

Foi descrita uma variante de Líquen Planopilar, chamada Alopecia Cicatricial Frontal, que acomete mais as mulheres na pós-menopausa. A base para a reação liquenóide nos folículos pilosos da região frontal do couro cabeludo permanece desconhecida.

Os pêlos axilares e pubianos parecem ter um rápido declínio no crescimento a partir dos 30 anos, fato este que se intensifica na pós-menopausa. Já na pele facial, algumas passam a apresentar hirsutismo.

Efeitos benéficos da Terapia de Reposição Hormonal (TRH)

O tratamento com estrogênios aumenta a vascularização da pele, levando a alteração no tecido conectivo dérmico. Ocorre um aumento no *turn over* de ácido hialurônico, incrementando a retenção dérmica de água. A atrofia epidérmica diminui após curto período de estrogenerioterapia. Da mesma forma, o decréscimo de colágeno na pele pode ser prevenido ou restaurado.

O uso tópico de estradiol aumenta a quantidade de colágeno na pele e tal fato deve-se ao aumento da síntese desta substância e não à redução da sua degradação.

O tratamento com estrogênio não aumenta o risco de câncer da pele, embora saiba-se que aumenta a fotossensibilidade.

A reposição hormonal diminui a queda difusa dos cabelos, pois aumenta a vascularização tanto cutânea, quanto do couro cabeludo, além de prolongar a fase anágena do ciclo e crescimento dos cabelos.

Complicações cutâneas da Terapia de Reposição Hormonal (TRH)

Algumas das alterações cutâneas vistas na gestação também ocorrem durante ou após a TRH: desenvolvimento de nevo nevocelulares, ceratoses seborréicas, acrocórdons, lesões vasculares (spiders), hiperkeratose dos mamilos e acantose nigricante. Outras complicações merecem destaque:

Lupus Eritematoso Sistêmico (LES)

Estudos têm mostrado que a administração de estrogênios pode influenciar nos processos autoimunes, enquanto que a terapia com andrógenos os suprime. Foram encontrados receptores para estrogênios nas células envolvidas na resposta imunitária: macrófagos e células endoteliais.

Sensibilidade aos hormônios sexuais

Mulheres sob TRH podem apresentar hipersensibilidades aos hormônios, que se refletem como prurido e lesões urticariformes.

Porfiria Cutânea Tarda (PCT)

Trata-se de dermatose rara causada por desordem no metabolismo das porfirinas. Existe marcada fotossensibilidade, com formação de bolhas, aumento da fragilidade cutânea, hipertricose, alterações na pigmentação, alopecia cicatricial e placas esclerodermiformes.

O mecanismo pelo qual o estrogênio pode induzir a PCT ainda é especulativo.

Desordens pigmentares

A ação hormonal influencia a melanogênese. A hipófise produz hormônios com potencial atividade melanotrófica.

No melasma, por exemplo, que é uma hiper-melanose caracterizada pela presença de máculas acastanhadas localizadas principalmente na fronte, malar e mento, a fotoexposição em pacientes predispostas e usuárias de TRH pode ser um fator desencadeador.

Considerações finais

Para a manutenção de uma pele saudável é importante:

- Uso freqüente do filtro solar (FPS \geq 15);
- Uso adequado de ácidos específicos para o tratamento do fotoenvelhecimento;
- Consumo de água em abundância (2 litros/dia);
- Alimentação adequada rica em proteínas;
- Uso de emolientes adequados;
- Evitar o fumo e álcool;
- Realizar atividades físicas.

ALTERAÇÕES ÓSSEAS - FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Introdução

A osteoporose é uma síndrome que se caracteriza por fragilidade esquelética, baixa massa óssea e qualidade óssea alterada. A apresentação clínica dessa doença, freqüentemente, associa-se a fraturas de coluna, quadril ou punho, embora uma redução importante da densidade mineral óssea, mesmo sem qualquer sintomatologia óssea, seja também considerada como osteoporose. No entanto, ainda que a importância da massa óssea seja reconhecida, o consenso mais recente do NIH definiu a osteoporose como sendo uma doença caracterizada por resistência óssea comprometida e risco aumentado de fratura. O conceito de resistência óssea também foi alterado, integrando as medidas tradicionais de quantificação óssea (densidade) com outros compo-

nentes da qualidade óssea, como por exemplo, arquitetura e remodelação (Tabela 1).

Fisiopatologia

Durante a vida, o osso está em contínua renovação, com o osso velho sendo removido e depositado osso novo. Esse processo é denominado de

remodelação óssea e consiste, basicamente, de dois estágios diferentes: reabsorção e formação ósseas. Cerca de 30% de nosso esqueleto está em constante remodelação óssea, sendo mais evidente no osso trabecular (coluna e terço distal do rádio). Quando o osso removido pela reabsorção é completamente substituído, a resistência óssea é mantida. Na

Tabela 1. Componentes da resistência óssea.

QUANTIDADE ÓSSEA	QUALIDADE ÓSSEA
Massa	Macroarquitetura
Densidade mineral	Microarquitetura
	• <i>conectividade</i>
Tamanho	Remodelação óssea
	• <i>reabsorção</i>
	• <i>formação</i>
	Propriedades materiais
	• <i>mineralização</i>
	• <i>microdanos (microfraturas)</i>
	• <i>ligações colágenas</i>

osteoporose, muito osso é removido e pouco é formado, levando à perda óssea e menor resistência.

A fisiopatologia da redução da densidade óssea e qualidade óssea comprometida é multifatorial e resulta, na maior parte dos casos, de um processo relacionado à aquisição do pico de massa óssea e/ou à perda de osso mineral adulto. Fatores genéticos associados a determinantes hormonais e ambientais definem a magnitude da aquisição do pico de massa óssea durante a adolescência. Provavelmente, existem vários genes que, individualmente ou em conjunto, contribuem para a aquisição do pico de massa óssea, entre os quais incluem-se fatores hereditários que regulam tanto a formação como a reabsorção óssea. Além disso, ficou provado, a partir de estudos realizados em animais e em humanos, que o pico de massa óssea no osso trabecular e cortical ocorre segundo programas genéticos distintos.

A perda de massa óssea durante o período adulto representa um processo que contribui para a fragilidade óssea, especialmente, em uma fase mais tardia da vida. Tanto a formação, como a reabsorção, pode ser alterada por fatores ambientais, hormonais e nutricionais, contribuindo para maior perda de massa e alteração da integridade da arquitetura óssea.

Importância dos estrogênios na fisiopatologia das alterações ósseas

Inúmeros estudos demonstraram a presença de receptor de estrogênio em cultura de osteoblastos, por isso, esta célula tem sido considerada como célula-alvo da resposta estrogênica. Embora os receptores de estrogênio estejam, predominantemente, nos osteoblastos, a principal atuação desse esteróide, bem como, dos moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERM), reside na inibição da reabsorção. Parece que os esteróides sexuais (androgênios e estrogênios) e os SERMs promovem a apoptose dos osteoclastos, por mecanismos não genômicos via receptor de membrana celular. É possível que a ligação dos estrogênios ao receptor presente nos osteoblastos regule, indiretamente, a função dos osteoclastos, propiciando uma interação célula-a-célula. A ligação das citocinas nos receptores osteoblásticos libera fatores solúveis que agem diretamente sobre a linhagem osteoclástica, regulando o seu recrutamento e a sua atividade. Os estrogênios parecem inibir a liberação de fatores estimuladores dos osteoclastos ou aumentar seus fatores inibitórios. Estudos atuais sugerem que a principal influência do estrogênio sobre a

remodelação óssea ocorre mediante o controle da síntese de citocinas pelos osteoblastos e osteoclastos, de forma autócrina ou parácrina.

Diagnóstico clínico

A osteoporose é conhecida como uma doença “silenciosa” pois as primeiras manifestações ocorrem apenas quando houve perda de 30 a 40% da massa óssea. As primeiras manifestações são as fraturas, que ocorrem mais frequentemente nas vértebras, terço distal do rádio, fêmur, úmero e pequenos ossos periféricos (metatarsos). Quando ocorrem nas vértebras aparecem dores agudas, algumas vezes, acompanhadas por raquialgia. Ao longo do tempo, com o aparecimento de uma ou mais vértebras com fraturas começam a surgir deformidades esqueléticas características da osteoporose tais como: acentuação da cifose dorsal, conhecida como “corcunda da viúva”, acentuação da lordose cervical e retificação da lordose lombar. Essas alterações facilitam a ocorrência de infecções das vias aéreas superiores e quadros de obstipação intestinal crônica, frequentemente encontradas nesses pacientes. Além disso, a perda de dentes pode estar associada à redução da densidade óssea maxilar. Enfim, a osteoporose, não tratada, não diagnosticada precocemente, pode tornar-se uma doença extremamente dolorosa, desfigurante, incapacitante, com importante repercussão sobre a qualidade de vida dos pacientes. Alguns pacientes podem, até mesmo, evoluir para a morte, quando ocorrem as fraturas de quadril, em que 12% dos pacientes morrem três meses após uma fratura de quadril, 50% morre após um ano e os 50% dos pacientes que se recuperam podem perder o bem maior da humanidade - sua liberdade, tornando-se dependentes de seus familiares ou do Estado.

A suspeita clínica de perda de massa óssea é possível por meio da pesquisa dos fatores de risco, que podem ser didaticamente divididos em modificáveis e não modificáveis (Tabela 2).

Diagnóstico laboratorial

Laboratorialmente, os exames são pedidos muito mais no sentido de descartar a presença de outras doenças que também podem evoluir com osteoporose, que para confirmar a doença propriamente dita. Recomenda-se realizar hemograma, provas de atividade inflamatória, eletroforese de proteínas, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e cálcio na urina de 24 horas.

Tabela 2. Fatores de risco para osteoporose.

NÃO MODIFICÁVEIS
Feminino Mais de 65 anos Familiar positiva Baixa estatura Caucasóides e orientais
MODIFICÁVEIS
Deficiência estrogênica Baixa ingestão de cálcio Sedentarismo Consumo excessivo de álcool Tabagismo
OUTRAS CONDIÇÕES
Medicamentos (corticóide, barbitélicos) Doenças osteopenizantes

Os marcadores bioquímicos da remodelação óssea são indicados apenas para a monitoração terapêutica. Não possibilitam o diagnóstico de osteoporose. Por motivos técnicos e alguns biológicos seu coeficiente de variação varia entre 20 e 40%.

Diagnóstico radiológico

Em presença de história de fratura, após mínimo trauma, o estudo radiológico da região acometida permite confirmar o diagnóstico de osteoporose. A única região do esqueleto que pode fornecer o diagnóstico de osteoporose mesmo na ausência de história de fratura é a coluna dorsal e lombar. Os principais sinais radiológicos encontrados na coluna dorsolombar são: redução difusa da densidade óssea, acentuação das corticais ósseas dos corpos vertebrais, acentuação do trabeculado ósseo vertical e alterações das formas dos corpos vertebrais - vértebras bicôncavas, achatadas, acunhadas ou por compressão (*crush vertebrae*), que refletem diferentes graus de fraturas. Podem ser únicas ou múltiplas.

O diagnóstico de osteoporose realizado pela avaliação das alterações radiográficas é tardio, pois quando as manifestações radiológicas estão presentes já houve perda de 30 a 40% da massa óssea.

Diagnóstico pela densitometria óssea

O diagnóstico de osteoporose, utilizando a densitometria óssea (DXA), segue os critérios propostos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que se baseia na comparação da medida da densidade mineral óssea (DMO) de um determinado indivíduo com a de adultos jovens saudáveis. Estas comparações são expressas em T escores e representam o número de desvios padrão que a massa óssea medida em um determinado exame difere da média do pico de massa óssea de um adulto jovem saudável (Tabela 3).

As principais indicações em mulheres, nas suas diferentes fases da vida, e em homens estão relacionadas no Quadro 4.

A densitometria óssea só deve ser indicada quando seu resultado for influenciar a decisão clínica.

As medidas de massa óssea não estão indicadas em mulheres saudáveis na pré-menopausa, homens jovens saudáveis, mulheres na pós-menopausa que estejam recebendo terapia adequada para osteoporose e em mulheres idosas com múltiplas deformidades ósseas.

De um modo geral, a densitometria óssea não deve ser repetida mais que uma vez por ano ou a

Tabela 3. Diagnóstico de osteoporose de acordo com os valores obtidos na densitometria óssea.

VALORES DOTESCORE	DIAGNÓSTICO
T escore > -1	Normal
T escore entre -1 e -2,5	Osteopenia
T escore < -2,5	Osteoporose
T escore < -2,5 + fratura atraumática	Osteoporose estabelecida

cada dois anos. Repetições mais frequentes são sugeridas nos pacientes com possibilidade de apresentar perda óssea acelerada, como ocorre naqueles com corticoterapia.

Tratamento

Medidas gerais no tratamento da osteoporose

Cálcio

Tanto para a prevenção como para o tratamento da osteoporose recomenda-se dieta rica em cálcio que varia dependendo da fase de desenvolvimento que a mulher se encontra da seguinte forma:

- Mulheres na pré-menopausa: 1.000 mg por dia;
- Mulheres na pós-menopausa recebendo terapia de reposição hormonal: 1.000 mg por dia;
- Adolescentes e mulheres na pós-menopausa sem terapia de reposição hormonal: 1.500 mg por dia.

O cálcio pode ser encontrado em várias fontes alimentares. Leite e seus derivados contêm a maior proporção de cálcio biodisponível e bem absorvido

embora outras fontes também possam ser utilizadas. Os suplementos de cálcio são disponíveis em vários tipos de sal. O mais utilizado na prática clínica é o carbonato de cálcio que fornece 40% de cálcio elementar. Para melhor absorção do cálcio, recomenda-se que não se administre mais que 500 mg por dose tomada e após as refeições, quando o pH do estômago fica mais ácido, facilitando a absorção do cálcio.

Vitamina D

Pode ser obtida pela exposição solar, durante 15 a 20 minutos por dia, ou pela ingestão de alimentos ricos em vitamina D. A suplementação de vitamina D com 400 a 800 UI por dia, deve ser feita apenas nas mulheres que não alcancem um nível exposição solar ou ingesta adequada.

Atividade física

Exercícios contra a gravidade são muito importantes. Caminhadas de 40 a 50 minutos por dia, 4 a 5 vezes por semana, é o mínimo necessário para a manutenção da densidade óssea. A musculação também deve ser recomendada.

Quadro 4. Indicações para densitometria óssea

MULHERES NA PRÉ-MENOPAUSA
<ul style="list-style-type: none"> ■ Presença de qualquer condição médica que possa estar associada à perda de massa óssea <ul style="list-style-type: none"> • Amenorréia secundária • Anorexia ou bulimia • Excesso de exercício • Síndrome de mal absorção • Hiperparatireoidismo primário • Insuficiência renal crônica ■ História de cirurgia que possa provocar perda de massa óssea <ul style="list-style-type: none"> • Ressecção gástrica ou intestinal. • Ooforectomia • Transplante de órgãos ■ Terapia crônica com drogas que sabidamente causem perda óssea <ul style="list-style-type: none"> • Corticosteróides • Ciclosporina A. • Heparina • Tiroxina • Agonistas GnRH ■ Fraturas inexplicáveis por fragilidade óssea <ul style="list-style-type: none"> • Fraturas de estresse • Fratura vertebral encontrada ao acaso
PRIMEIROS ANOS APÓS A MENOPAUSA (0 – 5 ANOS)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Qualquer uma das indicações acima ■ Indecisão quanto à terapia de reposição hormonal ■ Deformidade vertebral na radiografia
MUITOS ANOS APÓS A MENOPAUSA (> 65 ANOS)
Todas as mulheres
MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA RECEBENDO PREVENÇÃO OU TRATAMENTO PARA OSTEOPOROSE
<ul style="list-style-type: none"> ■ Monitorização terapêutica
HOMENS
<ul style="list-style-type: none"> ■ Presença de qualquer condição clínica ou cirúrgica que possa se associar à perda de massa óssea ■ Fraturas por fragilidade óssea

Tratamento preventivo da osteoporose

As drogas aprovadas e mais utilizadas para a **PREVENÇÃO** da osteoporose são as seguintes:

- Estrogênios: doses mínimas
- Raloxifeno: 60 mg/dia
- Alendronato: 5 mg/dia
- Risedronato: 5 mg/dia ou 35 mg por semana

As drogas atualmente aprovadas para o **TRATAMENTO** da osteoporose são:

- Estrogênios: doses mínimas
- Calcitonina: 200 UI spray nasal todos os dias
- Alendronato: 10 mg/dia ou 70 mg/semana

- Risedronato: 5 mg/dia ou 35 mg/semana
- Teriparatida (PTH): 20 µg/dia SC por um ano e meio a dois.

Quando indicar cada um dos medicamentos disponíveis*Terapia de Reposição Hormonal*

É recomendada em mulheres após a menopausa que tenham osteopenia e/ou osteoporose na coluna e/ou fêmur, com ou sem história de fratura. Embora

a TRH possa ser utilizada em qualquer momento após a menopausa, é mais eficaz quando ministrada a mulheres mais jovens nos primeiros anos após a menopausa quando ainda não ocorreu grande perda da densidade óssea.

Raloxifeno

É recomendado em mulheres após a menopausa com osteopenia e/ou osteoporose da coluna, sem qualquer redução da densidade óssea do fêmur, com ou sem fraturas na coluna, que não tenham outras indicações para TRH ou que não desejem receber TRH.

Bisfosfonatos

São recomendados em mulheres após a menopausa com osteopenia e/ou osteoporose na coluna e/ou fêmur, com ou sem história prévia de fraturas, que não tenham outras indicações para TRH ou que tenham contra-indicação ou não desejem receber terapia de reposição hormonal.

Calcitonina

É recomendada em mulheres após a menopausa, com osteopenia e/ou osteoporose de coluna, sem qualquer redução da densidade óssea do fêmur, com ou sem fraturas de coluna, que tenham apresentado intolerância aos bisfosfonatos ou à terapia de reposição hormonal.

Teriparatida

É recomendada para mulheres idosas que tenham osteoporose importante e a presença de, pelo menos, uma fratura após mínimo trauma em qualquer local do esqueleto e que não tenham respondido à nenhuma das medicações anteriores.

ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES: CONCEITO, FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

A Organização Mundial de Saúde define doença coronariana ou cardíaca isquêmica como a incapacidade cardíaca, aguda ou crônica, causando a redução ou a interrupção no suprimento sanguíneo ao miocárdio em associação com doença que se processa no sistema coronariano.

Estes processos incluem aterosclerose das artérias coronarianas e fenômenos correlatos, tais como a ruptura da placa ateromatosa e trombose. A doença coronariana manifesta-se clinicamente como angina

pectoris (dor torácica ao esforço, reversível) infarto do miocárdio (dor no tórax, alterações eletrocardiográficas e elevação nos níveis das enzimas do músculo cardíaco), falência cardíaca, arritmias e/ou morte súbita, usualmente relatada como arritmia aguda.

A doença coronariana é a principal causa de morte nos EUA e na maioria dos países desenvolvidos, seguido no primeiro país pelas neoplasias malignas, doença cerebrovascular e acidentes automobilísticos. A mortalidade cardiovascular tem-se reduzido menos nas mulheres que nos homens.

A maioria das doenças cardiovasculares resulta da aterosclerose nas grandes artérias. Os principais fatores de risco são a hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade, hipercolesterolemia, tabagismo, estresse e sedentarismo.

A doença coronariana pode ser resultado de múltiplas alterações metabólicas, que interagem entre si, tais como:

- Alterações adversas no perfil lipídico;
- Oxidação da LDL, que pode causar lesão e disfunção endotelial diminuindo a produção de óxido nítrico e prostaciclina;
- As citocinas e fatores de crescimento podem interferir na migração e nas funções dos macrófagos e na proliferação das células musculares lisas, tornando-se a fonte da matriz de tecido conjuntivo na lesão aterosclerótica, originando a placa fibrosa;
- Vasoconstrição e eventos trombogênicos;
- A ausência do aumento compensatório do diâmetro da coronária, conseqüente à formação da placa, tentando manter o fluxo sanguíneo.

Várias evidências mostram que a redução da função ovariana no climatério associa-se ao aumento do risco de doença coronariana e que isso se deve provavelmente ao hipoestrogenismo.

Os principais mecanismos protetores do estrogênio no aparelho cardiovascular são:

- Impacto favorável do perfil lipídico, com redução do colesterol total e LDL-C e aumento na HDL-C;
- Aumento da prostaciclina e óxido nítrico causando vasodilatação e dificultando a agregação plaquetária;
- Vasodilatação por mecanismos independentes do endotélio;
- Ação inotrópica direta no coração e grandes vasos;
- Diminuição da resistência insulínica;
- Atividade anti-oxidante;
- Impacto favorável na fibrinólise;

- Inibição do crescimento e migração do músculo liso vascular, impedindo o espessamento na íntima da artéria;
- Proteção contra lesões nas células endoteliais;
- Inibição da transformação dos macrófagos em células espumosas;
- Diminuição nos níveis da enzima de conversão de angiotensina e renina;
- Redução nos níveis de homocisteína.

Por outro lado, existem alguns efeitos cardiovasculares adversos relacionados ao estrogênio. Dentre eles destacam-se: aumento da coagulabilidade, dos triglicérides e da proteína C reativa.

Vários estudos observacionais utilizando a estrogênio terapia mostraram ao redor de 50% de redução no risco de doença coronariana, assim como, mais de 30 metanálises, evidenciando diminuição de 35 a 50% nos eventos coronarianos. No entanto, estes estudos podem apresentar vieses tais como, seleção de pacientes (usuárias saudáveis) e de aderência ao tratamento.

Realizaram-se alguns estudos prospectivos, multicêntricos, randomizados, placebo controlados, de longa duração, com casuística grande, envolvendo a TRH. Assim, surgiu “The Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study (HERS)” que utilizou a associação de 0,625 mg de estrogênios equínos conjugados com 2,5 mg de acetato de medroxi-progesterona, ambos de forma contínua, durante 4,1 anos em mulheres cuja média etária era de 67 anos, com o objetivo de prevenção secundária da doença cardiovascular, que não mostrou redução no risco dessa enfermidade. Deve-se ressaltar, que a análise deste trabalho sugeriu maior risco de eventos coronarianos no primeiro ano da pesquisa, com redução no risco do terceiro ao quinto ano, por este motivo houve a extensão deste estudo por período adicional de 2,7 anos, perfazendo um total de 6,8 anos, a isto se denominou HERS II, que também não mostrou benefício da TRH na doença cardiovascular.

O estudo “*Women’s Health Initiative*” (WHI) utilizando a mesma dose e esquema terapêutico do estudo HERS, durante o período de 5,2 anos, objetivando a prevenção primária cardiovascular, encontrando aumento no risco desta doença (RR 1,29).

Deve-se ressaltar que o objetivo da prevenção primária é inibir a progressão da aterosclerose na coronária, ou seja, impedir a formação, o crescimento e a instabilidade da placa aterosclerótica. Várias evidências mostram que o estrogênio pode exercer este papel.

No estudo WHI, 2/3 das mulheres tinham mais de 60 anos, com média etária de 63,2 anos sem nunca antes terem recebido a TRH. Nessa faixa etária é provável que a coronária já tenha placas ateroscleróticas e as evidências mostram que iniciar a TRH nessas mulheres pode causar efeito deletério na coronária.

Apesar das recentes publicações, é possível, com base na plausibilidade biológica e nos estudos observacionais que os estrogênios possam ter papel importante na prevenção primária na doença cardiovascular quando iniciados precocemente.

Os resultados do estudo WHI são válidos para a associação estroprogestativa administrada para as mulheres com as características demográficas e médicas da pesquisa em questão. Estes resultados, porém não são válidos para a utilização de hormônios por outras vias de administração, para baixas doses e para outras associações estroprogestativas. Portanto, a TRH deve ser personalizada.

ALTERAÇÕES GASTROINTESTINAIS - FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

No climatério, apesar de prevalecerem as repercussões vasomotoras e genitourinárias, queixas relacionadas ao trato gastrointestinal estão presentes podendo prejudicar a qualidade de vida.

“Síndrome da boca dolorosa”

É o desconforto na língua ou mucosa oral, sem evidência clínica ou histológica de lesão, com maior incidência no climatério, principalmente quando tabagismo e/ou uso de antidepressivos estão associados. Sua fisiopatologia é pouco conhecida e o diagnóstico é de exclusão, devendo investigar-se alterações na secreção salivar e lesões na orofaringe. O tratamento consiste nas medidas comportamentais, como aumento da ingestão hídrica e uso de gomas de mascar que estimulam a produção de saliva. Não há evidência de melhora com a reposição hormonal.

Doença do refluxo gastroesofágico

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) decorre do fluxo retrógrado de conteúdo gástrico para o esôfago e/ou órgãos adjacentes, acarretando sintomas esofageanos e/ou extra-esofageanos, associados ou não a lesões teciduais.

No climatério, devido à idade e obesidade concêntrica ocorre incompetência gradativa do esfíncter esofágico inferior, além da diminuição do clareamento esofageano decorrente da salivagem insuficiente, acarretando aumento na incidência da DRGE nesse período. Não há evidência de que o hipoestrogenismo esteja diretamente relacionado com a fisiopatologia desta doença.

Pirose e regurgitação ácida são os principais sintomas; as manifestações atípicas são representadas por laringite, asma, tosse e dor torácica. A endoscopia digestiva alta (EDA) deve ser sempre realizada, porém, na presença de disfagia e odinofagia a investigação deve ser iniciada pelo exame radiológico contrastado. Por outro lado, a pH metria está indicada apenas em pacientes com sintomas típicos sem resposta ao tratamento clínico e pacientes com manifestações atípicas sem esofagite.

O tratamento consiste em medidas comportamentais, substituição de medicamentos que agravam o refluxo e uso de medicações anti-secretoras gástricas. Nas pacientes sem esofagite ou esofagite leve, é utilizado bloqueador de receptor H2 de histamina e, naquelas com esofagite moderada ou grave, inibidores de bomba de prótons (IBP) por 8 a 12 semanas. O tratamento cirúrgico está indicado em pacientes que não respondem satisfatoriamente ao tratamento clínico e nos que apresentam complicação.

Lesões esofágicas

Estão mais relacionadas às medicações. O alendronato, freqüentemente utilizado no climatério, lesa a mucosa na dependência do tempo que permanece em contato com a mesma. Acredita-se que as moléculas de bisfosfonatos alteram a camada de fosfolípidos que protege as células epiteliais. A maioria das lesões ocorre em pacientes sem problemas prévios na deglutição ou na motilidade esofágica.

A história clínica sugere o diagnóstico. A EDA revela desde esofagite leve até ulcerações, podendo encontrar-se restos do comprimido.

Em relação aos casos não complicados, os sintomas e a inflamação epitelial resolvem-se em 1 a 6 semanas após a interrupção da medicação.

Dispepsia

É definida como dor ou sensação de desconforto no abdome superior, podendo estar associada à

pirose, náuseas, vômitos e empachamento pós-prandial.

Dispepsia funcional

É caracterizada na ausência de patologia orgânica. A fisiopatologia é pouco compreendida, mas atribui-se à hipersensibilidade visceral e motilidade gastroduodenal anormal.

No climatério, a realização de EDA é obrigatória para descartar doenças graves.

O manejo da dispepsia funcional continua sendo um desafio e inclui: boa relação médico-paciente, orientação dietética e uso de bloqueadores H2, IBP ou pró-cinético a curto prazo, porém há alta probabilidade de recorrência dos sintomas após o término do tratamento.

Dispepsia orgânica

Úlcera Péptica

A incidência de úlcera péptica aumenta com a idade, com prevalência até 2,5 vezes maior acima de 50 anos, podendo ser atribuída ao maior consumo de anti-inflamatórios (AINEs) e associações. A queixa mais freqüente é a epigastralgia; o despertar noturno pode ser sintoma de úlcera péptica. A EDA deve ser sempre realizada.

Orienta-se a diminuição ou suspensão do uso do AINE, se possível. Indica-se o uso de IBP e bloqueadores H2, sendo que o primeiro tem melhor resposta nas úlceras gástricas.

Lesões Induzidas por Bisfosfonatos

O uso de bisfosfonatos, isoladamente, pode causar úlcera gástrica e, quando associado ao uso de AINEs, essa incidência aumenta 4,6 vezes.

O tratamento profilático consiste na observação adequada da dose e administração. O tratamento da úlcera por bisfosfonatos é semelhante aos de outra etiologia.

Colelitíase

O sexo feminino é o fator de risco mais proeminente e a prevalência aumenta com a idade, acometendo 25 a 30% das mulheres acima de 40 anos. A partir da sexta década, a incidência é semelhante em homens e mulheres, possivelmente pela queda das taxas hormonais no climatério.

A TRE aumenta a incidência de cálculos em mulheres no climatério, principalmente quando utilizado pela via oral, pois aumenta a secreção de colesterol na bile e atua no esfíncter de Oddi, inibindo sua motilidade levando à estase biliar e contribuindo para a formação de cálculos. A obesidade é outro fator de risco conhecido para colelitíase que pode estar presente na mulher climatérica independente da TRH.

O ultrassom de abdome (USG) é o padrão ouro para o diagnóstico com 95% de sensibilidade e especificidade.

A colecistectomia é o tratamento definitivo para a colelitíase sintomática e suas complicações como colecistite aguda e enfisematosa, pancreatite biliar, síndrome de Mirizzi e “vesícula em porcelana”. Em pacientes assintomáticos, o tratamento é conservador.

Esteatose hepática não-alcoólica (EHNA)

A EHNA é uma desordem hepática com alterações histológicas degenerativas do tipo esteatose, semelhantes as que ocorrem na hepatite alcoólica. A importância dessa entidade é o risco de evolução para doença hepática crônica atingindo 15 a 20% dos pacientes. Na mulher climatérica, a obesidade, diabetes e hiperlipidemia são importantes fatores de risco.

A patogênese não está bem estabelecida, mas acredita-se que seja o resultado final de uma série de agressões moduladas por citocinas e fator de necrose tumoral (TNF), ocorrendo lipogênese em desproporção com a lipólise, lesando o tecido hepático. O declínio da função ovariana está associado com o aumento desses moduladores.

Como a maioria das pacientes é assintomática, geralmente o diagnóstico é feito por exames de rotina associados a fatores de risco. A anormalidade mais freqüente é o aumento de transaminases. A exclusão de ingestão alcoólica superior a 20 g/dia assim como a realização de sorologias para hepatites virais são relevantes. Exames de imagem auxiliam no diagnóstico diferencial de doenças hepáticas e das vias biliares. A biópsia define o diagnóstico e auxilia no seguimento da paciente, mas há controvérsias em relação a sua indicação e ao melhor momento de realizá-la.

O tratamento consiste na modificação dos fatores de risco. Alguns estudos demonstraram que o uso de antioxidantes, entre eles a vitamina E, melhoram a fibrose hepática por agir sobre as citocinas.

Pancreatite aguda

É um processo inflamatório agudo do pâncreas causado por colelitíase e álcool (75 % dos casos) e, raramente, por dislipidemia e uso de estrogênios.

Há poucos relatos publicados de pancreatite causada por estrogênios e a maioria deles enfatiza o papel da dislipidemia associada, considerando que a administração de estrogênios leva ao aumento da produção de triglicérides.

O diagnóstico é realizado pelas dosagens de amilase e lipase séricas e a tomografia computadorizada é útil na suspeita de complicações.

O tratamento consiste em afastar a causa, suporte clínico e acompanhamento da evolução.

Doenças intestinais

As alterações no hábito intestinal podem ser de origem orgânica ou funcional. A síndrome do intestino irritável (SII) é comum no climatério, porém o estudo de patologias intestinais orgânicas é obrigatório, dada sua maior incidência nesta faixa etária.

A SII é uma desordem funcional caracterizada por dor ou desconforto abdominal associado à alteração no hábito intestinal e na defecação. A fisiopatologia não está bem estabelecida e os mecanismos que têm sido propostos incluem motilidade gastrointestinal alterada e aumento da sensibilidade visceral, além de fatores psicossociais, intraluminais e inflamações prévias do intestino. O diagnóstico é de exclusão, pressupondo a ausência de sinais de alarme ou de história familiar para neoplasia do TGI, devendo ser instituída a investigação a partir dos 40 anos por meio de pesquisa de sangue oculto nas fezes, colonoscopia, retossigmoidoscopia e/ou enema opaco dependendo da experiência médica e do grau de suspeita de doença intestinal orgânica. Descartadas as patologias orgânicas, alguns estudos são necessários para diferenciar entre as doenças funcionais, com destaque para a disfunção do assoalho pélvico e para a constipação por trânsito lento na mulher climatérica.

As principais doenças orgânicas consideradas no diagnóstico diferencial são: doença inflamatória intestinal e neoplasia de cólon, além de malabsorção, doenças infecciosas e metabólicas.

O tratamento da SII consiste em estabelecer boa relação médico-paciente e utilização de terapêutica adequada. Apesar de uma boa abordagem, muitos doentes permanecem sintomáticos ou apresentam recorrência, talvez por não se atuar diretamente na causa.

O tratamento medicamentoso deve ser feito somente enquanto o paciente estiver sintomático. Vários estudos questionaram a eficácia de fibras, agentes anticolinérgicos e anti-espasmódicos. Entre as medicações recentemente disponíveis, os agonistas parciais da serotonina 4 (5HT-4) representado pelo tegaserode, têm alcançado bons e rápidos resultados em pacientes com SII-constipação.

ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS

No desenvolvimento da resposta imune, destaca-se a interação dos sistemas nervoso, imune e endócrino, que se comunicam por neurotransmissores, neuropeptídeos, hormônios e citocinas.

É difícil coletar evidências e comprovar quais seriam as alterações imunológicas e qual o seu impacto na mulher no período do climatério. Primeiro, porque existem múltiplos fatores envolvidos na resposta imune que interagem entre si e torna-se difícil isolar apenas o aspecto hormonal nas pesquisas. Segundo, porque, por ocasião do climatério, o processo de imunossenescência pode já estar ocorrendo, dificultando a distinção entre os efeitos decorrentes do envelhecimento e aqueles ocasionados pela ausência de estrogênio.

Neste contexto, trabalhos duplos-cegos randomizados comparando mulheres no climatério que recebem e que não recebem reposição hormonal são os mais indicados para tentar responder perguntas científicas sobre as alterações da resposta imune após a menopausa.

Alterações imunológicas no climatério

Tem-se verificado que o sistema imune pode ser alterado não só pela presença ou ausência de estrogênio, mas também pela dose do hormônio e pelo tempo de exposição ou de falta deste. Sendo assim, tanto a ausência do estrogênio durante o climatério, como o seu excesso, poderia desencadear um estado de imunodepressão.

A maior parte dos trabalhos têm demonstrado que a atividade das células NK, envolvidas na defesa contra infecções virais e tumores, diminui após a menopausa. Observou-se também diminuição dos linfócitos T, principalmente dos CD4+ (auxiliares), da produção de IFN- γ e de linfócitos B.

Ademais, a deficiência estrogênica pode acarretar o aumento da síntese de citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , IL-6 e TNF- α com subsequente

ativação de todo sistema inflamatório e imune. O aumento da IL-6 também estimula os linfócitos B e os hepatócitos, com aumento da produção de anticorpos e de proteínas inflamatórias de fase aguda, respectivamente.

Os estudos com a adição de 17 betaestradiol mostraram aumento da síntese de imunoglobulinas pelos plasmócitos, da atividade das células NK e da proliferação blástica em culturas de linfócitos de mulheres no climatério estimulados com mitógenos. Este hormônio também estimula as funções fagocítica e de apresentação antigênica dos macrófagos.

Observou-se expressão de receptores para estrogênio nos macrófagos, linfócitos B e linfócitos T CD4+ e CD8+.

Osteoporose e aterosclerose

No climatério, com a deficiência de estrogênio, ocorre o aumento da prevalência de algumas doenças como a osteoporose e a aterosclerose. Dados da literatura têm demonstrado que, pelo menos em parte, estes processos estão relacionados com a disfunção da resposta imune decorrente da ausência do estrogênio.

As citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6 e TNF- α) aumentadas após a menopausa, estimulam a reabsorção óssea promovendo a osteoporose e são mediadoras da aterogênese. Demonstrou-se que a produção de IL-6 pelos osteoblastos e células do estroma ósseo é inibida pelos estrogênios e androgênios.

Também se observou que o nível sérico da IL-6 é maior após a menopausa e que a concentração desta citocina pode predizer o grau de perda óssea. Já o TGF- β 1, que é produzido por osteoblastos e desencadeia apoptose de osteoclastos diminuindo a reabsorção óssea, estaria diminuído em pacientes na pós-menopausa.

Em relação à aterosclerose, o fator estimulador de colônia granulocítica (M-CSF), que diminui a concentração sérica de colesterol, inibe a formação de células espumosas e previne a doença aterosclerótica, está diminuído na pós-menopausa, podendo aumentar em condições de reposição hormonal.

Imunodeficiência

Mulheres estariam mais susceptíveis à neoplasias após a menopausa, ainda que os mecanismos pelos quais os estrogênios estariam envolvidos na fisio-

patogênese dos tumores, inclusive na indução, ou promoção destes, não sejam plenamente conhecidos.

Observa-se também um aumento da susceptibilidade a infecções neste período, a exemplo do observado com as infecções urinárias, que possivelmente não se devam unicamente a alterações da resposta imune, mas sim em decorrência de múltiplos fatores, muitos dos quais são locais. Os estrogênios podem ser eficazes na prevenção destas infecções.

Alergia

Verificou-se que a prevalência de asma é maior nas mulheres antes da menopausa e nas que fazem reposição hormonal após a menopausa que nas pacientes que estão no climatério e não usam hormônio. Foi demonstrada a presença de receptores de estrogênio e progesterona em mastócitos das vias aéreas.

É importante salientar que o estrogênio administrado é uma droga e que pode desencadear reações de hipersensibilidade no organismo. A aplicação transdérmica do estrogênio (“patch”) pode provocar dermatite de contato, reação de hipersensibilidade celular tardia. Na maioria das vezes, a substância responsável pela reação está no veículo (etanol, hidroxipropilcelulose etc.), embora sensibilização ao próprio hormônio também possa raramente ocorrer.

Com o uso de estrogênio, a paciente também pode manifestar reação de hipersensibilidade tipo I, mediada pelo anticorpo IgE, apresentando principalmente urticária.

Auto-imunidade

As doenças auto-imunes são multi-fatoriais e existem evidências de que os hormônios são um dos fatores que participam da fisiopatogênese destas. Observa-se que as doenças auto-imunes do tecido conectivo são mais prevalentes no sexo feminino que no masculino, durante a fase fértil e que esta susceptibilidade maior desaparece após a menopausa.

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) tem sua prevalência e gravidade diminuída após a menopausa ou nas mulheres ooforectomizadas. Entretanto, deve-se salientar que outros fatores, como a evolução natural da doença e a eficácia da terapêutica, podem estar contribuindo para a diminuição do número de crises no climatério. Por outro lado, a artrite reumatóide (AR) tem uma prevalência maior após a menopausa. Provavelmente o comportamento diferente deve-se à fisiopatogênese distinta

entre as doenças auto-imunes, o LES apresentando um padrão de resposta imune mais padrão Th2 (humoral) e a AR mais Th1 (celular).

Aspectos relevantes

A maioria das disfunções do sistema imune que podem ocorrer durante o período do climatério não são diagnosticadas pelos exames laboratoriais disponíveis para a clínica diária.

Neste contexto, o principal papel do médico é estar informado sobre as doenças que têm a prevalência aumentada após a menopausa em decorrência das alterações do sistema imune. Sendo assim, os processos infecciosos e neoplásicos devem ser prontamente diagnosticados e tratados.

Quando houver a suspeita de uma doença imunológica importante, a paciente deve ser encaminhada a um especialista.

A prescrição do estrogênio pode corrigir as alterações imunes que ocorrem após a menopausa.

A reposição hormonal em pacientes com LES pode ser feita em casos selecionados, após criteriosa avaliação dos riscos e benefícios.

Em relação a pacientes com asma brônquica, embora exista um risco de piora do quadro pulmonar, há o benefício da prevenção da osteoporose nestas mulheres que frequentemente utilizam corticosteróide. Caso se opte pela administração do estrogênio, a função pulmonar deve ser acompanhada.

Mulheres com mais de 60 anos, ou de qualquer idade com doenças crônicas, devem ser vacinadas contra influenza e pneumococo.

Até o momento, não existem evidências na literatura que justifiquem a administração de qualquer droga que tente manipular o sistema imune para melhorar sua função.

ENDOCRINOPATIAS - FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O declínio do sistema hormonal contribui para alguns processos relacionados com o envelhecimento e dois eixos parecem ser importantes em tal declínio: o eixo do hormônio do crescimento (GH) e do fator do crescimento símile à insulina (IGF-1) e o sistema adrenal-gonadal representado pela deidroepiandrosterona.

As alterações na composição corporal que ocorrem no envelhecimento lembram o quadro clínico do déficit de hormônio do crescimento tais como: aumento da massa adiposa, diminuição da

massa magra e óssea, piora no perfil lipídico e intolerância à glicose. Alguns indivíduos não apresentam este quadro atingindo a senilidade com bons parâmetros de envelhecimento chamado de bem sucedido (bom nível cognitivo e aptidão física). Os indivíduos chamados de frágeis são aqueles com um maior comprometimento físico e mental. Estudos mostram que não existe correlação direta de níveis hormonais com melhor ou pior envelhecimento. Porém o cortisol parece causar dano à córtex cerebral lesando neurônios do hipocampo e levando à uma piora do nível de cognição. A confirmação da deficiência de GH é feita por testes funcionais.

Entre as doenças que ocorrem após os 40 anos temos o hiperparatireoidismo primário (HPP) causado por excesso de hormônio paratireoideano, afecção prevalente e importante, pois leva à acentuada perda óssea. Sua importância é que a faixa etária sobrepõe-se à da osteoporose da menopausa podendo causar um retardo no diagnóstico; portanto a dosagem de cálcio sérico deve ser incluída nos exames de rotina da avaliação de perda de massa óssea. Após a cirurgia, tratamento de escolha para o HPP, ocorre uma rápida recuperação na massa óssea.

A doença de Basedow Graves constitui a causa mais comum de tirotoxicose, com pico de incidência entre 20 a 40 anos, mais freqüente em mulheres. Tem etiologia auto-imune, com relação, na raça branca com o HLA-DR3 e o DQA1*0501. Em idosos, o quadro clínico pode ser oligossintomático e o bócio pode estar ausente em 20% dos casos. A dosagem do hormônio hipofisário estimulador da tireóide (TSH) por meio do ensaio ultra-sensível, tornou-se o único e o melhor *screening* para diagnóstico de hiper e hipotireoidismo. É o teste mais sensível para detectar situações clínicas de excesso ou deficiência leve do hormônio tireoideano. As opções terapêuticas para a doença de Graves incluem: iodo radioativo (tratamento de escolha), drogas antitireoideas (recidivas freqüentes), tireoidectomia (indicada em grandes bócios).

O hipotireoidismo primário é um problema médico comum, ocorrendo em aproximadamente 1 a 3% da população geral, sendo mais freqüente em mulheres pós-menopáusicas. A principal causa é a tireoidite auto-imune crônica ou tireoidite de Hashimoto. O diagnóstico é feito pela medida sérica do TSH, tiroxina livre e anticorpos antitireoideanos, positivos em 95% dos pacientes com tireoidite auto-imune.

O hipotireoidismo sub-clínico caracterizado por elevação do TSH, com T4 livre normal, está

presente em 65% da população, principalmente feminina, acima dos 65 anos.

Nódulos tireoideanos são incomuns na tireoidite crônica e estão associados em 5% a câncer da tireóide. Um aumento súbito da tireóide num paciente com tireoidite pode sugerir linfoma. O tratamento clássico para o hipotireoidismo clínico consiste na reposição com levotiroxina, estabelecido individualmente, em média utiliza-se a dose de 1,6µg/kg de peso por dia.

O câncer tireoideano é a mais comum das neoplasias malignas das glândulas endócrinas (excluindo os ovários), com prevalência entre 0,1 a 2,7%. Atinge mais mulheres (3:1), raro em crianças e aumenta com a idade, especialmente após os 55 anos. Pode ser dividido em diferenciado e não diferenciado. O diferenciado, responsável por 80% dos casos, divide-se em papilífero (60-70%) ou folicular (15-20%). O indiferenciado, mais raro, pode ser carcinoma medular, em 5 a 10% do total de cânceres (derivado de células C), carcinoma anaplásico, em 1% (derivado de células foliculares), além de, mais raramente, linfoma não Hodgkin, câncer de células escamosas, fibrossarcoma e teratoma. A tireóide também pode apresentar-se como sítio de metástases de carcinomas primários de pulmão, mama, rim, melanoma e linfoma.

A grande maioria apresenta-se sob a forma de nódulo solitário, que, durante a investigação, descobre-se ser maligno. O papilífero em 1/3 dos casos já se apresenta com metástase ganglionar, fato que não piora o prognóstico em jovens (<45anos). Dez por cento apresenta-se com invasão extra tireoideana e 7,5 % com metástase à distância.

O câncer folicular apresenta-se como nódulo de crescimento lento, com metástase extratireoideia em 25% dos casos, ganglionares em 5-10% e, a distância em 10 a 20%. A mortalidade é maior que no papilífero, atingindo 10 a 50% em 10 a 15 anos após o diagnóstico.

O diagnóstico pré-operatório é feito por punção aspirativa com agulha fina (PAAF). O uso de imunocitoquímica com anticorpo monoclonal MoAb-47 na biópsia (PAAF) tem melhorado a sensibilidade e a especificidade; em relação ao câncer folicular, para 100 e 87% respectivamente.

Os nódulos menores de 1,5 cm, unicêntricos, sem metástases ou invasão local, em pacientes entre 20 e 45 anos, são considerados de baixo risco, exceto, para o câncer papilífero oculto (<1cm), no qual se pode realizar lobectomia e istmectomia, todos os carcinomas papilíferos de baixo alto risco devem ser

tratados com tireoidectomia total; isto porque 20 a 80% desses carcinomas em estágio I são multicêntricos, com taxa de recorrência contralateral de 6%. Após a cirurgia deve-se iniciar a reposição com hormônio tireoideano e suspê-la após quatro semanas para realização da cintilografia de corpo inteiro com I^{131} . Na ausência de metástases, mas com captação na tireóide >1%, recomenda-se fazer ablação com I^{131} . Em seguida, repõe-se tiroxina, para manter TSH suprimido (< 0,3µU/ml).

O seguimento deve ser feito com T4 livre, TSH e tireoglobulina a cada seis meses. É fundamental a pesquisa de anticorpos antitireoglobulina, pois a sua presença invalida a dosagem, podendo haver resultados falso-positivos e falso-negativos.

Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus é uma doença metabólica caracterizada por altos níveis sanguíneos de glicose devidos à deficiência de insulina (tipo1) ou à resistência à insulina e diminuição da regulação da secreção de insulina (tipo2). As complicações ocorrem como resultado do mau controle metabólico e desenvolvem-se ao longo dos anos. Podem ser macrovasculares (doença cardiovascular) e microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia).

A confirmação diagnóstica é feita pela glicemia de jejum > 126mg/dl em duas dosagens, uma glicemia casual >200mg/dl ou teste oral de tolerância à glicose (TOTG) > 200mg/dl após duas horas.

A hemoglobina glicosilada não deve ser usada para diagnóstico, apenas para monitorização do tratamento.

Classificação Etiológica

- I - Tipo 1
- II - Tipo 2
- III - Outros tipos específicos
 - A- Defeitos genéticos da função das células beta
 - B- Defeitos genéticos na ação da insulina
- IV - Diabetes Gestacional

O DM-tipo2 é responsável por cerca de 90% dos diabéticos e caracteriza-se por hiperglicemia associada a vários graus de resistência à insulina e disfunção da célula beta.

Tratamento

O objetivo principal do tratamento do diabetes mellitus é controlar a glicemia para reduzir o risco

de complicações. Um programa baseado em dieta e exercícios tem sido associado a um retardo no aparecimento do diabetes e a uma potencialização das intervenções farmacológicas, quando estas fizerem-se necessárias.

A insulina exógena é necessária para tratamento do DM-tipo1, enquanto nos pacientes com DM-tipo2 a insulinoterapia está reservada, para casos com níveis de glicose que não são controlados com dieta, exercício e drogas hipoglicemiantes orais, bem como nos pacientes, nos quais se deseja diminuir a produção hepática de glicose como aumentar sua captação e diminuir a lipólise (esquema “bed time”).

Atualmente dispomos de agentes orais que podem ser indicados de acordo com os mecanismos fisiopatológicos do diabetes tipo 2:

- Aumentam a secreção de insulina (secretagogos): sulfoniluréias, nateglinidas e repaglinidas;
- Aumentam a ação da insulina (sensibilizadores): biguanidas (metformina) e tioglitazonas;
- Inibem a absorção de glicose (inibidores da alfa-glicosidase): acarbose e miglitol.

A função da célula beta pancreática pode deteriorar durante o curso do diabetes tipo 2, e os secretagogos podem, eventualmente, tornar-se inefetivos. Nesse estágio, a insulinoterapia faz-se necessária.

Metas do tratamento: Hemoglobina Glicosilada < 7%; Pressão Arterial < 130/80 mmHg; LDL < 100.

Menopausa e Diabetes Tipo 1

Mulheres jovens portadoras de DM-tipo1 têm menarca tardia, maior incidência de ciclos menstruais irregulares que as não diabéticas. Das diabéticas, 30% referem problemas como amenorréia, poli ou oligomenorréia durante a menacme. A menopausa também ocorre mais precocemente nas mulheres com diabetes tipo 1, diminuindo em 17% os anos de vida reprodutiva. Diversos estudos têm sugerido que a menopausa precoce é de etiologia auto-imune. Aproximadamente 20 a 40% das mulheres com falência prematura dos ovários são portadoras de outras doenças auto-imunes, particularmente tireoideopatias. São bem documentadas as associações entre a região HLA do cromossomo seis e o risco de DM-tipo1, os fatores genéticos que aumentam o risco de doenças auto-imunes podem também influenciar a idade da menopausa. Tem sido documentado que os genes ligados ao sistema HLA contribuem para os níveis de hormônios sexuais nos homens e, a idade da menarca na mulher. Também tem sido observada associação

entre a falência ovariana prematura e HLA-DR3 e HLA-DR4, a qual confere susceptibilidade ao diabetes tipo 1. O DM-tipo2 parece não afetar a idade da menopausa.

Menopausa e Diabetes Tipo 2

Nas mulheres com DM-tipo2, as alterações nos níveis dos hormônios sexuais, gordura abdominal e metabolismo da insulina, que acompanham a menopausa, podem representar um impedimento adicional para o bom controle glicêmico. Existem evidências de que o estrogênio exógeno pode reduzir alguns desses efeitos adversos. No PEPI *trial*, mostrou-se que o estrogênio sozinho ou em combinação com a progesterona, diminuiu os níveis da glicemia de jejum, quando comparado ao grupo placebo, e a associação estroprogestativa aumentou os níveis da glicemia pós prandial.

Num estudo tipo coorte de 15.435 mulheres com DM-tipo 2, o uso de TRH foi significativamente associado com o decréscimo dos níveis de Hb1c, independente da idade, peso, duração do diabetes, exercício ou o tipo de hipoglicemiante usado. Em mulheres não diabéticas, na pós-menopausa, o estrogênio exógeno melhora a sensibilidade da insulina, medida pelo teste de tolerância à insulina, e, aumenta a *clearance* hepático da mesma. Em diabéticas, a estrogenoterapia aumentou a sensibilidade hepática da insulina, resultando numa diminuição da produção hepática de glicose mediada pela insulina. Em adição, tem-se sugerido que o estrogênio pode melhorar o controle glicêmico em menopausadas com DM-tipo2 por redução do hiperandrogenismo. Níveis menores de andrógeno podem melhorar a sensibilidade da insulina no músculo esquelético, que é o maior tecido responsável pelo depósito de glicose insulino dependente no jejum.

OBESIDADE PÓS-MENOPÁUSICA - FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Obesidade está se tornando cada vez mais prevalente na maioria das sociedades. Dados de estudos epidemiológicos indicam que o pico máximo de IMC ocorre entre as idades de 50 e 59 anos.

A perimenopausa e a menopausa oferecem alguma base para o ganho de peso. O estrogênio pode regular o acúmulo de gordura e sua distribuição pela redução da lipase lipoprotéica nos tecidos.

Macacos e roedores submetidos à ooforectomia demonstraram aumento do consumo de alimentos. Esses dados apontam para uma propensão a ganho de peso durante a menopausa e a ganho de gordura na região abdominal, de maneira oposta à região glúteo-femoral (distribuição ginóide pré-menopausa).

Existe uma tendência a uma distribuição mais visceral de gordura em idade mais avançada. Tipicamente, as mulheres após a menopausa desenvolvem um padrão mais andróide de distribuição de tecido adiposo e o aumento dos fatores de risco cardiovasculares clássicos está associado à esta mudança de distribuição de gordura.

É necessário cautela em relação à recomendação generalizada de perda de peso no sentido de aumentar a expectativa de vida, particularmente em indivíduos de faixa etária bastante elevada. Isso é amplamente ilustrado no estudo de coorte realizado em Tampere, Finlândia, com 674 homens e mulheres acima de 85 anos, dos quais apenas sete ainda eram fumantes. Após correção para sexo e idade, uma diminuição consistente na mortalidade correlacionou-se com valores crescentes de IMC. As diferenças eram marcantes: em indivíduos com IMC >28 kg/m², a taxa relativa de sobrevivência foi 1,5; em indivíduos com IMC <20 kg/m², o valor correspondente foi 0,6. Os autores chegam a especular que nessa faixa etária, um sobrepeso moderado pode ser um sinal de boa saúde. Esses dados receberam esteio em um estudo de coorte muito maior, com 17.159 mulheres finlandesas, com idade que variou de 25 a 79 anos, com uma média de seguimento de 12 anos. A mortalidade variou pouco com o IMC em mulheres acima de 65 anos, mas a magreza pareceu um fator preditor de morte por neoplasia. Esses autores concluem que, enquanto ambos, baixo peso e sobrepeso são prejudiciais à longevidade de mulheres não fumantes de meia idade inicialmente saudáveis, o IMC não é um fator preditor importante de mortalidade em mulheres mais idosas.

Sem dúvida um fator de viés clássico nesse tipo de estudo é que os indivíduos estudados representam um grupo selecionado e que aqueles que sobreviveram ao excesso de adiposidade até os 65 anos de idade podem comportar-se diferentemente de outros grupos de indivíduos obesos.

Porém, deve-se sempre ter em mente a importância da história clínica relacionada ao peso corporal quando da tentativa de estabelecer riscos, já que uma mulher obesa durante toda sua vida adulta pode apresentar aumento do risco de doença coronariana

em idade mais avançada, enquanto que uma mulher que inicia sua obesidade em idade avançada pode não apresentar o mesmo risco.

Na prática clínica, o cálculo do índice de massa corpórea (IMC ou *BMI*, de *body mass index*), também conhecido por Índice de Quetelet, que é o peso (em kg) dividido pelo quadrado da altura (em m) é ainda o mais utilizado. O IMC tem cálculo simples e rápido, apresentando boa correlação com a adiposidade corporal. Além de não distinguir gordura central de gordura periférica, o IMC não distingue massa gordurosa de massa magra, podendo superestimar o grau de obesidade em indivíduos musculosos.

Mais recentemente, a medida isolada da circunferência da cintura tem mostrado ser suficiente para estabelecer risco associado a obesidade visceral, sendo considerados os limites normais a circunferência <95 cm para homens e <80 cm para mulheres. O risco de existir pelo menos um fator clássico de risco coronariano aumenta substancialmente quando a medida em homens ultrapassa 104 cm (*odds ratio*: 4,6) e em mulheres ultrapassa 88 cm (*odds ratio*: 2,6).

Vários estudos epidemiológicos fornecem evidências para conexão de obesidade a diversas comorbidades, destacando-se outros fatores de risco cardiovascular (além da obesidade *per se*), como: hipertrofia ventricular esquerda, com ou sem insuficiência cardíaca, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia (aumento de colesterol total, de triglicérides e de colesterol LDL e redução de colesterol HDL), diabetes mellitus ou intolerância à glicose, hiperinsulinemia, hipercoagulabilidade e hipofibrinólise (aumento da apolipoproteína B, do inibidor do ativador do plasminogênio PAI-1 e fibrinogênio), hiperuricemia com ou sem gota, que podem levar à doença aterotrombótica e doença coronariana precoces. Entre as doenças digestivas, destacam-se a colelitíase e a esteatose hepática. A esteatose pode levar a alterações histopatológicas importantes, elevação de transaminases, gama-glutamil transferase e alteração de função hepática, com cirrose. Estudos populacionais mostram aumento do risco de neoplasia relacionado à obesidade, particularmente neoplasia de mama, neoplasia de endométrio e neoplasia de vesícula biliar.

O tratamento da obesidade deve dirigir-se objetivando melhora do bem estar e da saúde metabólica do indivíduo, diminuindo os riscos de doença na vida futura. Embora com frequência a obtenção de resultados cosméticos seja parte das

expectativas do paciente, isto não é o objetivo primário do tratamento. A idéia de sucesso no tratamento da obesidade tem sido profundamente influenciada por evidências acumuladas de que perdas modestas de peso podem produzir ganhos significantes para a saúde. Perdas da ordem de 5 a 10% podem melhorar a pressão arterial, as alterações das lipoproteínas, o número de apnéias e hipopnéias durante o sono e o diabetes.

Depreende-se da literatura médica, que pareça haver pouco suporte de que a redução de peso para homens e mulheres após os 65 anos prolonga a vida. Não obstante, é possível que a perda de peso nestes indivíduos possa ser benéfica por outras razões:

- Redução da necessidade de medicamentos para controlar as conseqüências metabólicas da obesidade, com redução de efeitos secundários potenciais e eventualmente redução do custo para a sociedade;
- Melhora de comorbidades relacionadas aos aspectos mecânicos da obesidade, como artroses de articulações que sustentam peso (joelhos, quadril e coluna vertebral);
- Melhora do perfil psicológico e da auto-estima.

Perda de massa óssea é um achado comum em mulheres climatéricas. Vários estudos avaliaram os fatores de risco para osteoporose e fraturas, e listas de fatores de risco, bem como de fatores protetores foram delineados. Entre os fatores protetores foram delineados. Entre os fatores protetores, geralmente encontra-se a obesidade, mas a maioria da discussão sobre os aspectos nutricionais da osteoporose está focada na ingestão de cálcio, proteína e outros minerais, e não na importância do aumento generalizado na ingestão de nutrientes. Como a maioria desses estudos baseou-se na informação de mulheres que sofreram fraturas, a relação imediata com a obesidade não é clara. Não há dados suficientes para concluir se um programa de perda de peso que reduza a carga de tecido adiposo sobre o esqueleto e sobre as articulações de sustentação possa ou não ter efeitos deletérios em relação à massa óssea a longo prazo.

Um número maior de informações está disponível em relação aos efeitos da atividade física em mulheres dessa faixa etária. Há efeitos positivos bem documentados da atividade física sobre os fatores de risco relacionados ao peso corporal (tais como hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipoproteinemias) comumente observados em indivíduos obesos idosos, mesmo que não seja perdida uma fração substancial do peso.

Uma recente mesa-redonda discutiu o papel da atividade física na prevenção e tratamento da obesidade e suas comorbidades, elaborando uma diretriz que também estende-se ao papel da atividade física em populações de idade mais avançada. O painel conclui que treinamento aeróbico reduz a massa adiposa sem modificar a massa livre de gordura e que o treinamento de resistência reduz a massa adiposa, e também aumenta a massa livre de gordura. Os estudos nos quais se basearam essas conclusões foram realizados em indivíduos acima de 55 anos.

Em relação à distribuição de tecido adiposo, com referência particular às mudanças desse padrão, de ginóide (típico da pré-menopausa) para andróide (mais comum no climatério), uma revisão extensa sugere que mulheres fisicamente ativas são menos propensas a ganhar peso (gordura corporal total), bem como gordura abdominal.

Estudos sobre a TRH na pós-menopausa demonstraram a possibilidade de prevenir ou limitar o aumento na gordura corporal mantendo sua distribuição da gordura corporal. Desta forma, podemos tranquilizar nossas pacientes quanto a crença de que o aumento de peso deva-se ao uso da TRH e explicar a tendência das modificações corporais no climatério e suas possibilidades de prevenção.

Vários ensaios clínicos evidenciam que a TRH com estrogênio isolado ou associação estrogênio-progestogênio, não provoca nas usuárias aumento de peso estatisticamente significativo.

No grupo de drogas que afetam a absorção de nutrientes, encontram-se os inibidores de lipases (orlistat), que atuam a nível gastrointestinal, diminuindo a absorção de gordura. Poder-se-ia vislumbrar que um medicamento como orlistat (que não possui efeito sistêmico ou ação central, agindo a nível do tubo gastrointestinal diminuindo em 30% a absorção de gordura) pudesse ser particularmente benéfico em mulheres climatéricas. Os medicamentos anorexiantes com ação simpatomimética levam a aumento do tônus noradrenérgico e/ou dopaminérgico. Os efeitos secundários são decorrentes do estímulo do sistema nervoso central (SNC) (insônia, irritabilidade, agitação psicomotora, sudorese) e dos efeitos cronotrópicos (notadamente taquicardia). O uso de agentes anorexiantes catecolaminérgicos (dietilpropiona, femproporex e mazindol) tem sido substituído por agentes com menos efeitos secundários e melhor tolerabilidade, que serão discutidos a seguir. A sibutramina, um

agente com mecanismo serotoninérgico e noradrenérgico, age pela inibição da recaptação de noradrenalina e serotonina, levando à redução de peso por diminuição da ingestão de alimentos (aumento da saciedade) e por aumento da atividade termogênica.

Os programas de tratamento cirúrgico para obesidade grau 3 (obesidade mórbida, $IMC \geq 40$ kg/m²) costumam estabelecer um ponto de corte para a idade acima do qual os pacientes não são elegíveis para o procedimento. Esse ponto de corte é em geral em torno dos 60 anos, mas baseia-se na experiência do cirurgião podendo variar entre os serviços.

ALTERAÇÕES DO HUMOR E DA COGNIÇÃO: FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Importância

No Brasil, o aumento da expectativa de envelhecer é um fenômeno relativamente novo. A expectativa de vida aumentada ocorre devido aos avanços médicos profiláticos e terapêuticos. Segundo dados do Censo de 2000, do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a expectativa de vida é de 64,8 anos para os homens e 72,6 anos para as mulheres, dentro de uma média de 68,6 anos para a população geral. Se considerarmos a população acima de 40 anos, incluindo muitas mulheres na perimenopausa, os números são expressivos: 28,3% das mulheres ou 14,3% da população total do país-24.429.864 de mulheres. Daí a importância de focalizarmos o diagnóstico e tratamento dos quadros psíquicos que podem incidir neste período, objetivando melhorar a qualidade de vida das climatéricas.

Sintomas Psíquicos no climatério

Os sintomas psíquicos climatéricos variam na frequência e intensidade, de acordo com os grupos etário e étnico, havendo também interferência dos níveis sócio-econômicos e educacionais. Nas culturas onde as mulheres de meia-idade são valorizadas e nas quais elas possuem expectativas positivas em relação ao período do climatério, o espectro sintomatológico é menos abrangente e intenso.

Os sintomas psíquicos climatéricos são:

- Tristeza, desânimo, cansaço, falta de energia;
- Humor depressivo, ansiedade, irritabilidade;
- Insônia, déficits de atenção, concentração e memória;
- Pensamentos de conteúdo negativo, anedonia (perda do prazer ou interesse), diminuição da libido.

Os fatores de risco para a síndrome depressiva climatérica incluem história psiquiátrica anterior, antecedentes de disforia pré-menstrual e depressão pós-parto e grande desconforto físico causado pelos fogachos (efeito dominó).

Hipóteses fisiopatológicas dos transtornos psíquicos no climatério

Estrogênios e SNC

O papel da deprivação estrogênica na fisiopatologia dos transtornos psíquicos no climatério baseia-se em estudos observacionais em pacientes sob TRE e experimentações animais *in vitro* e *in vivo*.

As múltiplas ações do estrogênio sobre SNC ocorrem através da interação com receptores nucleares e de membrana.

Por outro lado, os resultados de alguns ensaios clínicos são controversos por causa das definições imprecisas do *status menopausal*, heterogeneidade metodológica e falha na caracterização dos sintomas climatéricos.

A relação entre falência ovariana e sintomas psíquicos parece não ser direta. Deve ser considerada o histórico de síndrome depressiva como fator de risco para a intensidade dos sintomas físicos (fogachos) e das alterações hormonais perimenopáusicas. A influência de fatores extrínsecos (alimentação, exercício físico, atividade ocupacional, etc) e aspectos sócio-culturais podem determinar as diferenças sintomatológicas psíquicas.

Doença de Alzheimer

No período do climatério, a frequência é de 1,5 a 3 vezes maior nas mulheres.

A queda do estrogênio, levando à diminuição de serotonina e acetilcolina, não protegeria os neurônios contra o estresse oxidativo e neurotoxicidade do peptídeo β -amilóide, implicados na patogênese da doença de Alzheimer.

No entanto, os resultados encontrados entre os diversos ensaios clínicos metodologicamente adequados, ainda são contraditórios.

Outro fator causador de confusão é que os quadros depressivos são frequentes nesta população de pacientes (50%) e são subestimados. As alterações cognitivas iniciais podem ser decorrentes da síndrome depressiva em si.

Andrógenos e SNC

Estudos animais e evidências clínicas demonstraram que os andrógenos têm atividade neuroprotetora e desempenham um papel significativo na organização e programação de circuitos neuronais.

Alguns estudos clínicos controlados têm demonstrado que o tratamento de reposição hormonal com testosterona melhora significativamente o humor, a ansiedade e a libido, além do bem-estar geral destas mulheres.

A vulnerabilidade da perimenopausa

A flutuação hormonal característica desse período pode determinar maior incidência de síndrome depressiva e alterações cognitivas. Os sintomas mais comuns são: irritabilidade, choro fácil, humor lábil, ansiedade, desânimo, perda de energia, diminuição da atenção e insônia.

Tratamento dos quadros psíquicos do climatério

As principais diretrizes são as seguintes:

- TRH isolada quando há predomínio de sintomas físicos;
- Síndrome depressiva leve pode melhorar apenas com a reposição estrogênica;
- Quadros moderados e graves da síndrome depressiva exigem antidepressivos;
- Considerar os possíveis efeitos negativos dos progestagênios, a depender de sua natureza, dose, via de administração, regime terapêutico e tempo de uso;
- Suporte psicoterápico tem papel complementar importante;
- Não há padronização da TRH para melhora da doença de Alzheimer ou funções cognitivas deterioradas e não demenciadas.

Conclusão

Além da deprivação estrogênica, vicissitudes de vida da mulher e fatores psicossociais devem ser avaliados cuidadosamente, na gênese dos quadros psíquicos do climatério.

SEXUALIDADE - FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

A sexualidade é definida como um dos pilares da qualidade de vida, sendo cada vez mais valorizada sua abordagem quando se propõe tratar pacientes climatéricas. Não podemos mais deixar de questionar as nossas pacientes a este respeito, pois estaremos negligenciando uma área que tanto contribui para o desenvolvimento do bem-estar geral. Para este progresso reconhecemos como fundamental a contribuição do casal Masters e Jonhson, com uma avaliação crítica e descritiva do mecanismo da resposta sexual.

Todas as alterações que ocorrem em função da diminuição dos esteróides sexuais podem ter repercussões sobre a sexualidade.

Com relação aos androgênios, perduram ainda controvérsias. Porém, sabemos que muitas mulheres climatéricas, já na pré - menopausa, apresentam níveis séricos de testosterona diminuídos, sendo esta mais significativa na menopausa cirúrgica. Parece que na mulher o desejo sexual, o auto-erotismo (masturbação) e as fantasias sexuais são androgênio-dependentes.

Fisiopatologia

O climatério por si só não diminui o interesse da mulher pelo sexo nem seu potencial de reação sexual, se sua saúde geral for boa. Não podemos confundir capacidade reprodutiva com desejo sexual. Com relação à função sexual, o que muda na mulher climatérica é o tipo da resposta sexual (fase de excitação), que se torna mais lenta e menos intensa em consequência da diminuição de estrogênio, mas nem por isso menos prazerosa ou satisfatória.

O desenvolvimento das mudanças fisiológicas na resposta sexual de seu parceiro faz com que, erroneamente, algumas mulheres climatéricas, pensem que diante de um comportamento de fracasso/evitação sexual dele, deve-se à não atratividade, desamor, infidelidade, rejeição, etc. Por outro lado, muitos homens quando notam que sua ereção está mais lenta e demorada acreditam estar ficando impotentes. O medo da impotência gera ansiedade que pode inibir de fato a ereção, resultando em uma disfunção erétil psicogênica. A sua parceira também deve estar ciente dessas modificações para que não as interprete erroneamente. O ginecologista, à medida que é um médico não só da mulher, mas também do casal, deve ter conhecimento das

modificações da resposta sexual do homem com a idade, assim como a origem de seus problemas e tratamento, recorrendo ao especialista (sexólogo e/ou urologista) nos casos mais complicados.

Do ponto de vista da fisiopatologia, temos que destacar com relação aos aspectos biológicos, dois pontos fundamentais: o hipoestrogenismo e o hipoandrogenismo, sendo este um tema ainda controverso. Com relação aos aspectos psicológicos, múltiplas causas (mitos, repressão sexual, problemas vinculares, etc.) podem estar presentes na gênese da disfunção sexual no climatério.

Os achados de Kaplan e Owett, em 1993, descrevendo a Síndrome da Deficiência Androgênica Feminina - FADS (Kaplan HS, Owett T. The female androgen deficiency syndrome. *J Sex Marital Ther* 1993; 19: 3-24.), foram decisivos no esclarecimento de que a baixa de androgênios na mulher está associada a um significativo decréscimo no desejo sexual ou libido. A insuficiência androgênica feminina pode ser definida como aquela que apresenta padrões de sintomas clínicos (fadiga, disfunção sexual e alteração do humor) na presença de decréscimo de testosterona total e livre, e status estrogênico normal, fisiológico ou pós-terapia de reposição hormonal (TRH).

A observação clínica leva-nos a pensar que frente a um caso de hipoandrogenismo existe comprometimento também nas outras fases da resposta sexual, como a excitação e o orgasmo. Do ponto de vista prático, uma mulher menopausada cirurgicamente, por quimioterapia citotóxica ou irradiação, ou com níveis séricos de testosterona baixos ou no limite inferior, podem ser favorecidas com a adição de androgenioterapia.

A ausência de informações, assim como suas distorções (tabus e mitos) constituem a grande causa de disfunções sexuais em nosso meio.

Visando à prática clínica diária, encontramos com maior frequência a inapetência sexual ou desejo sexual inibido devido à monotonia conjugal, à habituação e dispareunia por deficiência de estrogênio. A grande maioria das mulheres no climatério perde o interesse sexual por problemas psicossociais e não por deficiência hormonal, porém, não podemos relegar a condição hormonal a um segundo plano.

O papel dos medicamentos na gênese da disfunção sexual deve ser considerado. Entre eles: antidepressivos (tricíclicos, inibidores da MAO, fluoxetina, paroxetina, sertralina), antihipertensivos (de ação central, betabloqueadores), diuréticos, antiul-

cerosos (inibidores de H2), tranqüilizantes (ansiolíticos) e barbitúricos.

Diagnóstico

Importante que se pergunte se estamos realmente diante de uma disfunção sexual. Algumas mulheres apresentam um discurso que pode ser interpretado como de uma outra demanda (afetiva/relacional, etc.) mais significativa que a sexual. É fundamental detectar qual fase da resposta sexual está comprometida (desejo, excitação e orgasmo). Deve-se classificar as disfunções em: primária, se a disfunção sempre existiu; secundária, com história anterior de bom desempenho; global, quando ocorre em todas as situações ou com todos os parceiros; situacional, quando só ocorre em algumas situações ou com alguns parceiros, permanente e transitória, quando apresenta períodos de desempenho normal e anormal. Essas considerações são imprescindíveis quando se trata de se colher uma história sexual.

No diagnóstico da queixa da diminuição da libido global é imprescindível a avaliação clínica e laboratorial, no sentido de pesquisar a presença ou não de hipoandrogenismo. Existem sinais e sintomas que nos levam a suspeita de hipoandrogenismo, e que devem ser confirmados pela dosagem laboratorial de testosterona total e livre. Dentre os possíveis efeitos da insuficiência androgênica feminina no climatério, destacamos:

- Perda global do desejo sexual; ausência de fantasias e sonhos;
- Diminuição da sensibilidade à estimulação sexual sobre o clitóris;
- Diminuição da capacidade orgástica;
- Diminuição da energia vital, bem-estar geral;
- Diminuição do tônus muscular.

Mais raramente:

- Adelgaçamento e perda de pêlos pubianos;
- Atrofia genital não responsiva a estrogênios;
- Pele e cabelos secos.

Tratamento

O tratamento das disfunções sexuais nessa faixa etária pode ser preventivo ou curativo. As mulheres climatéricas devem comunicar aos seus parceiros sobre suas necessidades e problemas sexuais, bem como serem instruídas sobre as mudanças fisiológicas e anatômicas que ocorrem com o avançar da idade. Nesse momento é importante estar atento a mudanças nas atividades sexuais propriamente ditas, não considerando o coito como a única expressão de

sexualidade e fazendo uso de hormônios e lubrificantes vaginais, quando necessários.

Em nosso meio, podemos lançar mão da administração oral de testosterona - metiltestosterona 1,25 a 2,5 mg/dia ou undecanoato de testosterona 40 mg/dia. Com relação ao primeiro preparado temos que pedir para ser manipulado. As formas de administração IM, tópica ou implantes têm o benefício de não causarem alterações maiores sobre as lipoproteínas. Pode-se utilizar o propionato de testosterona 2% a veículo (30g) sob a forma de creme ou petrolatum. Este deve ser passado ao deitar, de 2ª às 5ª feiras na região do clitóris. Outra opção seria o uso IM de 10 a 30 mg de propionato ou enantato de testosterona (também manipulados).

Quando os problemas forem de origem emocional, podemos tentar resolvê-los por meio do estímulo ao diálogo e da proposição do sexo descompromissado com o coito. Educação sexual, psicoterapia sexual e aconselhamento constituem também armas efetivas, quando as pessoas não resolvem por si só. Se os problemas forem de origem psicológica, o acompanhamento pelo sexólogo pode ajudar na resolução do caso.

ASPECTOS REPRODUTIVOS NO CLIMATÉRIO

O climatério representa o período de transição da fase reprodutiva da vida da mulher para a senilidade. Ao longo deste extenso período de tempo, ocorrem modificações biopsicossociais que se instalam de maneira insidiosa e de forma variável, as quais configuram, em seu conjunto, a passagem do menacme para a senilidade. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), este teria início aos 65 anos (WHO, 1996). A menopausa ocorre em geral aos 50 anos de idade. Seu diagnóstico clínico é feito de forma retrospectiva, quando a amenorréia atinge 12 meses.

A produção de esteróides sexuais e a fertilidade da mulher são dependentes dos folículos ovarianos. Ao redor de 40 a 45 anos encontra-se nos ovários tão somente de 8.000 a 10.000 folículos (Block, 1952). Conseqüentemente, ocorrerá desaparecimento dos compartimentos endócrinos mais especializados na síntese destes hormônios. Ao mesmo tempo, os folículos tornam-se progressivamente menos sensíveis ao estímulo gonadotrófico, acarretando em imperfeição da ovulação ou até em anovulação. Portanto, poderá haver irregularidade menstrual relacionada com a deficiência da fase lútea e a

diminuição dos níveis de progesterona. Assim, os ciclos menstruais podem ser hiper, hipo, poli ou proiomenorréicos. Há também declínio da capacidade reprodutiva (50% menor entre 40 e 45 anos do que entre 35 e 39 anos); diminui a probabilidade de gravidez e aumenta a de abortamentos (50% após os 40 anos) (Rodrigues de Lima & Baracat, 1995).

Com a diminuição de folículos, recrutamento insuficiente e demora na sua maturação, há queda dos níveis de estrogênios, tanto durante a fase proliferativa como na lútea. As pacientes podem apresentar quadro de sangramento uterino disfuncional devido aos baixos níveis de estrogênio.

Fertilidade no climatério

Calcula-se que, após os 30 anos, a probabilidade da mulher ter filhos saudáveis diminui 3,5% ao ano. Desse modo, as mulheres com 35 anos têm menos chances de gerar filhos perfeitos do que aquelas com 25 anos. Além disso, as com 35 a 39 anos são duas vezes mais inférteis que as com 30 a 34 anos.

Programas de reprodução assistida também demonstraram a queda da fertilidade, com o passar dos anos. Observa-se declínio progressivo das taxas de concepção e de nascimento após os 37 anos de idade.

Além da diminuição da fertilidade, com o passar dos anos, há aumento exponencial na incidência de aneuploidias. Estas anomalias estão relacionadas à não disjunção cromossômica durante a meiose, que é dependente da idade da paciente. Portanto, o porcentual de abortamentos espontâneos e de anomalias fetais é significativamente maior durante o climatério.

É também fato comprovado que, com a aproximação da menopausa, os oócitos são de má qualidade, o que acarreta diminuição da taxa de fertilização. Deve-se ressaltar que não é só o fator ovariano o responsável pela queda da fertilidade, mas também o uterino, traduzido pelas baixas taxas de implantação com o avançar da idade. Haveria, pois, diminuição da capacidade dos órgãos genitais de apresentarem respostas satisfatórias aos estímulos hormonais e mecânicos próprios da gestação. Neste particular, nota-se que a taxa de implantação após fertilização *in vitro*, cai de 20% por embrião transferido em pacientes com menos de 30 anos, para 9% naquelas com mais de 36. Acreditam que, com a queda estrogênica, ocorram alterações fibróticas na parede das artérias uterinas com modificações fisiológicas que interfeririam na implantação embrionária.

Em estudos de mulheres submetidas à inseminação artificial, encontrou-se taxa de sucesso em 74% nas com menos de 30 anos, caindo para 54% nas com mais de 35 anos e 14,7% naquelas acima de 40 anos.

Gestação no climatério

A gravidez nas mulheres acima dos 35 anos tem maior risco quando comparada com as mais jovens. Enquanto o risco relativo de complicações entre os 15 e 19 anos é de 1,0; entre os 35 e 39 anos eleva-se para 4,9; entre 40 e 44 anos, sobe para 8,3 e, finalmente, alcança o índice de 22,2 aos 45 anos de idade.

Os principais riscos maternos associados à gravidez e ao parto incluem: maior prevalência de hipertensão arterial (duas a quatro vezes maior); diabetes mellitus (8 a 10% mais frequente); prematuridade e rotura prematura de membranas (duas a três vezes maior); abortamento espontâneo (duas a quatro vezes maior) e parto cesáreo. Quanto aos riscos para o lado fetal, citaríamos as anomalias cromossômicas, como por exemplo a trissomia do 21, que aos 35 anos é de 1,3%; aos 40 anos de 1,9% e acima dos 40 anos de 9,5%.

Anticoncepção no climatério

A anticoncepção deve ser mantida no climatério enquanto existe função folicular e possibilidade de ovulação. A presença de sintomas de hipoes-trogenismo e/ou principalmente níveis plasmáticos elevados de FSH podem atestar a falência ovariana, devendo-se interromper a anticoncepção quando ocorrer amenorréia de pelo menos 12 meses.

Os métodos comportamentais não são estimulados nessa época; já os de barreira apresentam eficácia maior. O dispositivo intra-uterino (DIU) é boa escolha contraceptiva para mulheres acima dos 35 anos. Os DIUs de cobre podem permanecer *in situ* por um longo período sem alterar a sua eficácia; sua desvantagem é aumentar a frequência de menorrágia em uma fase da vida da mulher na qual as alterações menstruais são uma constante. O DIU com progestogênio, em vista da sua ação local, tem grande indicação na mulher climatérica.

Os anticoncepcionais hormonais injetáveis combinados mensais, com baixa dose de estrogênio, podem ser usados na mulher climatérica desde que observadas as suas contra-indicações. Os progestagênios injetáveis são também aceitáveis para as mulheres nesta faixa etária pela grande eficácia e proteção endometrial, observando-se de igual modo as contra-indicações. Após a injeção inicial, o endométrio torna-se em geral atrófico,

particularmente em mulheres anovulatórias com endométrio sob efeito estrogênico não antagonizado pela progesterona, ocorrência extremamente comum durante o climatério.

O anticoncepcional hormonal combinado oral (AHCO) pode ser utilizado em mulheres acima de 35 anos, devendo ser empregado os que contêm desogestrel, gestodeno ou drospirenona, com até 30 mcg de etinilestradiol (EE). O tabagismo em mulheres acima dos 35 anos constitui contra-indicação para os AHCO. Atualmente, em mulheres saudáveis não tabagistas, o uso dos AHCO de baixa dosagem é aceitável até a menopausa.

Os anéis vaginais e os anticoncepcionais transdérmicos seguem os princípios da contracepção oral com baixas doses.

A minipílula ou o emprego isolado de progestagênios, por via oral, tem elevada eficácia, apesar de inferior à dos anticoncepcionais hormonais combinados orais.

O implante subdérmico com progestogênio constitui-se em alternativa pela sua eficácia e proteção endometrial.

CÂNCER DE MAMA - SUA IMPORTÂNCIA E O SEU RASTREAMENTO

O câncer de mama representa a principal causa de morte por câncer nas mulheres brasileiras, desde 1980, apresentando curva ascendente com tendência à estabilização nos últimos anos. Dados estimados pelo Ministério de Saúde do Brasil, para o ano de 2003, mostram que o câncer de mama é o primeiro em incidência, antecedendo o câncer de pele, com uma taxa de 36,47 por 100.000 mulheres, ou 33.590 casos novos neste ano.

As etapas da carcinogênese são complexas e iniciam-se logo após a adolescência. São vários os estudos epidemiológicos realizados com intuito de identificar eventuais fatores que pudessem explicar a maior incidência nas mulheres ocidentais. O sedentarismo parece ser um importante fator que acentuaria essas etapas. Com relação aos hábitos alimentares, revisão sistemática de estudos de coorte não encontrou evidências da associação entre consumo de gordura de origem animal na dieta e risco de câncer de mama.

Quanto ao consumo de álcool, observou-se que o risco relativo crescia linearmente com o aumento do consumo de álcool. O risco atingiu 1,41 para a faixa de consumo entre 30 a 60 gramas de álcool.

O tipo de bebida alcoólica não teve influência significativa nas estimativas de risco (Tabela 4).

Tabela 4. Principais fatores relacionados com o risco de câncer de mama.

Fator de Risco	Efeito
Atividade física	Redução
Consumo de gordura de origem animal	Nenhum
Consumo de frutas e vegetais	Nenhum
Consumo de álcool (moderado)	Aumento
Aleitamento materno	Redução
Uso de anticoncepcional hormonal oral	Aumento
Terapia de Reposição Hormonal	Aumento

O aleitamento materno associa-se a uma pequena, porém significativa, redução do risco de câncer de mama, mais evidente para as mulheres na pré-menopausa que haviam amamentado por período de tempo prolongado. O uso de contraceptivo hormonal combinado oral por mais de quatro anos antes da primeira gestação a termo, parece causar um discreto aumento no risco de câncer de mama na pré-menopausa, embora este aspecto ainda seja controverso. Os efeitos da TRH serão descritos em capítulo separado.

O risco deve-se a fatores individuais múltiplos que podem atuar cumulativamente com o aumento da faixa etária (Tabela 5).

Os achados decorrentes de uma biópsia de mama trazem dúvidas ao clínico quanto ao risco de carcinoma subsequente. Segundo consenso entre patologistas e as evidências científicas, pode-se enquadrar as seguintes categorias na Tabela 6.

Tabela 5. Principais fatores relacionados com alto e médio risco para câncer de mama.

Alto Risco	Risco Relativo
Ca de mama prévio	11,0
Ca de mama parente de 1º grau (<50anos)	3,0
Hiperplasia atípica	4,0 a 11,0
Médio Risco	
Ca de mama parente de 1º grau (>50anos) ou 2º grau	1,4 – 2,1
Menarca < 12 anos	1,2 – 1,5
Menopausa > 55 anos	1,5 – 2,0
Primiparidade > 30 anos	1,3 – 2,2

Tabela 6. Principais alterações histopatológicas e risco de câncer de mama.

NORMAL	
	Adenose (não esclerosante)
	Ectasia ductal
	Fibroadenoma simples
	Fibrose
	Mastite
	Hiperplasia sem atipia
	Cistos macro ou microscópicos
	Metaplasia apócrina simples sem hiperplasia ou adenose associada
	Metaplasia escamosa
DISCRETO AUMENTO DO RISCO (1.5 – 2.0 vezes)	
	Fibroadenoma complexo
	Hiperplasia sem atipia moderada ou florida
	Adenose esclerosante
	Papiloma solitário sem hiperplasia atípica
MODERADO AUMENTO DO RISCO (4.0 – 5.0 vezes)	
	Hiperplasia ductal atípica
	Hiperplasia lobular atípica

O risco associado à cada uma das lesões descritas, praticamente duplica, quando existe história familiar de câncer de mama.

Rastreamento, prevenção secundária ou detecção precoce

O câncer de mama é definido como precoce quando diagnosticado nos estádios clínicos *in situ*, I e II, podendo ser tratado com a conservação da mama, proporcionando a cura em torno de 75%, quando não houver comprometimento linfonodal axilar. Integram a detecção precoce, o auto exame, o exame físico e o rastreamento mamográfico, métodos estes que se complementam. Apesar das controvérsias sobre o impacto que cada um deles exerce sobre a mortalidade, existem benefícios em relação à sobrevivência, tratamentos menos mutiladores e melhor qualidade de vida.

Auto-exame

Considerando-se que a incidência do carcinoma mamário é desprezível nas duas primeiras décadas, recomenda-se a sua realização por todas as mulheres a partir dos 20 anos de idade. A periodicidade deve ser mensal, após o término do fluxo menstrual. Nas mulheres amenorréicas, deve-se fixar uma data para a sua realização. Trata-se de

um método que deve ser incentivado pela ausência de custo e sua abrangência, fazendo parte integrante do processo de conscientização feminina sobre a importância do câncer de mama.

Exame físico

Deve ser realizado a cada 6 meses. Sua eficácia depende da qualidade com a qual é realizado, mesmo que feito por pessoal paramédico. Pode detectar nódulos com até 1cm de diâmetro ou alterações cutâneas sutis, principalmente em mulheres mais jovens, ou naquelas com mamas radiologicamente densas, onde a mamografia tem menor acurácia.

Rastreamento mamográfico

Apesar de alguns países iniciarem o rastreamento a partir dos 40 anos de idade, a revisão das evidências induz a apoiar a triagem mamográfica de mulheres entre 50 e 69 anos com um intervalo nunca superior a dois anos, já que tal intervalo foi adotado na maioria dos ensaios clínicos e representou um impacto real sobre a mortalidade por câncer de mama. É razoável realizar a triagem em mulheres acima de 70 anos que tenham uma expectativa de vida favorável e condições clínicas que permitam a adequada realização do exame, já que a incidência do câncer de mama aumenta com a idade (Tabela 7).

Vale ressaltar que o ultra-som não deve ser realizado como rastreamento pelo alto número de casos falso-positivos e menor acurácia que a mamografia, e não há dados científicos que fundamentem esta conduta.

Procedimentos Invasivos

Esses procedimentos apresentam custo significativo e geram muita ansiedade às pacientes. Deve-se evitar superposição de exames buscando o uso racional dos mesmos.

Tabela 7. Recomendações para rastreamento mamográfico em mulheres de baixo risco.

Instituições	Início (anos)	Periodicidade
American Cancer Society	40	Anual / bianual
Radiol. Society (USA)	40	Anual
Canada/ Inglaterra	50	Bianual

Para os nódulos palpáveis, a punção aspirativa com agulha fina com o estudo citológico (nódulos sólidos) é a que possui maior acurácia, desde que realizada e interpretada por profissionais experientes, sendo que associada à mamografia, ultra-som e palpação, conhecido como tríplice diagnóstico, possui acurácia de 99% quando concordantes. Sendo cístico, além do diagnóstico, promove-se o esvaziamento de imediato, podendo-se desprezar o material quando não for hemorrágico, já que a citologia tem baixo valor preditivo, sem benefício real.

Para as lesões não palpáveis, adota-se a classificação em cinco categorias do Colégio Americano de Radiologia (*BI-RADS*).

Nas categorias 1 e 2 incluem-se os exames normais ou com alterações benignas. Classifica-se como *BI-RADS* 0, quando há necessidade de complementação propedêutica de alterações radiológicas mal definidas. As alterações que se enquadram na categoria 3 sugerem benignidade, mas há uma possibilidade remota de câncer (cerca de 2%), daí, a necessidade de controle durante 24 meses. As lesões classificadas como categorias 4 e 5 devem ser investigadas pela probabilidade de malignidade, respectivamente de 30 e 90%.

Na presença de nódulos sólidos não palpáveis (*BI-RADS* 3) isolados, de contornos regulares, o ultra-som diferencia a natureza (cístico ou sólido). Sendo cístico, não há necessidade de se fazer controle ultra-sonográfico, recomendando-se apenas mamografia anual. Nos sólidos, a conduta mais apropriada é o controle unilateral pelo ultra-som em 6 meses e mamográfico em 12 e 24 meses. Não havendo alterações, seguimento rotineiro.

Se o nódulo for hiperdenso, irregular, espiculado sugestivo de malignidade (*BI-RADS* 4), há necessidade de se excluir malignidade por biópsia percutânea ou convencional. Indica-se a core biopsy quando o nódulo for maior que 1cm por ter menor custo que a mamotomia. Esta última fica restrita a lesões menores que 1cm pela maior acurácia e pela possibilidade de poder remover por completo tais lesões, embora este método não deva ser utilizado com esse intuito. Vale ressaltar que, se for diagnosticada hiperplasia atípica ou carcinoma, por qualquer dos métodos percutâneos, são obrigatórios a reintervenção por biópsia clássica (ressecção ampliada) e estudo das margens.

Nas lesões suspeitas (*BI-RADS* 4) do tipo microcalcificações, pode-se indicar core (>1cm) ou mamotomia (<1cm). Em caso de benignidade (comprovando-se com RX dos fragmentos) deve-

se alertar a paciente para persistência de microcalcificações residuais que muitas vezes são classificadas da mesma forma pelo radiologista no exame subsequente.

Dependendo do grau de ansiedade da paciente, recomenda-se a biópsia excisional por localização estereotáxica indicada nos casos de distorção fibroglandular, densidade assimétrica, esclerose radial e lesões papilíferas pelo índice elevado de falso negativo das biópsias percutâneas.

Nas lesões fortemente suspeitas (*BI-RADS* 5), a biópsia excisional deve ser indicada pela alta probabilidade de se tratar de carcinoma, evitando-se manipulação excessiva do tumor. Entretanto, o cirurgião deve obedecer aos seguintes preceitos básicos para realizar uma biópsia excisional de mama, pois é grande a possibilidade de se tratar de carcinoma.

- Localização pré-operatória pela mamografia roll ou agulhamento (microcalcificações ou distorções) e ultra-som (nódulos);
- A peça não deve ser seccionada e precisa ser retirada em monobloco;
- A radiografia da peça cirúrgica deve ser encaminhada junto com a mesma para o patologista, o qual irá usá-la como orientação;
- O tecido removido (medial, lateral e mamilo) deve ser marcado com tinta para identificar e diferenciar cada uma das margens;
- Embora a eficácia diagnóstica do exame de congelamento também tenha sido comprovada para lesões menores de 1cm, recomenda-se evitá-lo principalmente nas microcalcificações sem nódulos associados.

Conclui-se que a detecção precoce é a mais importante forma de se reduzir a mortalidade por carcinoma. O sucesso dos programas de rastreamento mamográfico depende da qualidade técnica, do exame clínico e da realização de exames complementares, quando houver suspeita. A indicação de exames na população de mulheres mais jovens aumenta o número de encaminhamentos desnecessários aos serviços especializados, pela menor especificidade dos exames por imagem em mulheres com idade inferior a 50 anos. O uso abusivo do ultra-som deve ser evitado, principalmente, antes dos 40 anos e nas mulheres de baixo risco com mamas radiologicamente densas, sem alterações palpatórias. O médico deve prosseguir a investigação em nódulos persistentes ao exame físico, mesmo que os exames complementares forem negativos.

TERAPÊUTICA DE REPOSIÇÃO HORMONAL (TRH) - FUNDAMENTOS, XXII. RACIONALIDADE E REGIMES TERAPÊUTICOS

Na terapêutica de reposição hormonal no climatério são empregados os estrogênios, os progestagênios e, eventualmente, os androgênios. Diante dos inúmeros esquemas de administração e das diferentes formas de apresentação, cumpre ressaltar o fato de que a TRH deva sempre ser individualizada. Várias são as possibilidades terapêuticas. Pacientes hysterectomizadas dispensam o emprego de progestagênios, cuja função primordial em TRH é a prevenção dos estados hiperplásicos e do câncer endometrial. Nessa situação, os estrogênios podem ser empregados isoladamente e de forma contínua. Nos casos de pacientes tratadas de endometriose e de câncer de endométrio em seus estádios iniciais, quando indicada a TRH, esse regime terapêutico é o mais apropriado.

Nas mulheres que apresentam útero intacto, utilizam-se estrogênios em associação aos progestagênios. Estes, quando usados de maneira seqüencial (fase estrogênica livre/fase estroprogestativa) podem determinar fluxo menstrual regular, muitas vezes não aceito pelas pacientes, mormente

naquelas com maior tempo de pós-menopausa. Com objetivo de evitar o sangramento observado nestas circunstâncias, pode-se utilizar, diária e continuamente, os estrogênios em associação a doses reduzidas de progestagênios, no esquema denominado combinado contínuo. Nesse regime terapêutico, o uso contínuo de progestagênios propicia atrofia endometrial ao longo do tempo, estabelecendo amenorréia na maioria das usuárias. Uma variante do esquema combinado contínuo é representada pelo regime em que se empregam estrogênios continuamente e progestagênios em ciclos de três dias sim e três dias não, em um esquema terapêutico denominado de combinado intermitente, que, igualmente, ao longo do tempo, leva a atrofia endometrial e a amenorréia.

Os estrogênios são utilizados, em TRH, em doses capazes de aliviar os sintomas vasomotores, prevenir ou tratar a atrofia urogenital e a osteoporose. Podem ser administrados por via oral ou não-oral. Estas são representadas pelas vias: vaginal, nasal, transdérmica (adesivo ou gel) e implantes subcutâneos. A via vaginal não está indicada para a reposição hormonal sistêmica, podendo ser empregada na prevenção ou tratamento dos transtornos tróficos urogenitais.

A tabela 8 mostra os estrogênios utilizados em TRH, suas doses e vias de administração.

Tabela 8. Estrogênios: doses* e vias de administração.

Via oral	Dose
Estrogênios conjugados (EC)	0,3 – 0,45 – 0,625 – 1,25 mg/dia
17 betaestradiol micronizado (E ₂)	1 – 2 mg/dia
Valerato de estradiol (VE) 1 – 2 mg/dia	1 – 2 mg/dia
Hemisuccinato de estradiol (HE)	1,5 mg/dia
Estriol (E ₃)	2 – 6 mg/dia
Via transdérmica	
Estradiol transdérmico (E ₂)	25 – 50 – 100 µg/dia
Estradiol gel (E ₂)	0 – 5 – 1,0 – 1,5 – 3,0 mg/dia
Via nasal	
Estradiol intranasal (E ₂)	300 µg/dia
Via subcutânea	
Estradiol implante (E ₂)	25 mg cada 6 meses
Via vaginal	
Estrogênios conjugados (EC)	0,625 mg/dia
Estriol (E ₃)	1-2 mg/dia
Promestrieno	10 mg/dia

* Doses existentes no mercado farmacêutico. Devem ser ajustadas à indicação clínica e à resposta terapêutica.

Os progestagênios, face aos seus efeitos adversos físicos, psicológicos e metabólicos, devem ser adicionados à terapêutica estrogênica, nas doses mínimas que ofereçam proteção endometrial.

Os progestagênios empregados em terapêutica hormonal na pós-menopausa, com suas respectivas doses e vias, podem ser vistos na Tabela 9.

As doses necessárias para a reposição hormonal podem diferir de paciente para paciente e em função do tempo de pós-menopausa. Admite-se hoje a indicação de baixas doses, cujas principais formulações podem ser apreciadas na Tabela 10.

A tibolona, embora se classifique quimicamente como um progestogênio, possui ações teciduais específicas com atuação estrogênica, proges-

tagênica e androgênica, podendo por estas características ser indicada na dose de 2,5 mg/dia para alívio sintomatológico em mulheres na pós-menopausa. Mantém a quase totalidade das mulheres em amenorréia e apresenta bom efeito sobre a libido e massa óssea.

Os androgênios também podem ser empregados associados à terapêutica estrogênica ou estroprogestativa, especialmente nas pacientes ooforectomizadas e naquelas que apresentam indícios clínicos de deficiência androgênica (sintomas residuais com terapêutica estroprogestativa, fadiga e diminuição da libido). É importante, no entanto, ressaltar que o uso de altas doses de androgênios pode trazer efeitos colaterais indesejáveis.

Tabela 9. Progestagênios: doses* e vias de administração.

Via oral	Dose
Acetato de medroxiprogesterona (AMP)	1,5 – 2,5 – 5,0 - 10 mg/dia
Acetato de ciproterona (AC)	1-2 mg/dia
Noretisterona	0,35 mg/dia
Acetato de noretisterona (NETA)	0,35 – 0,5 – 0,7 - 1,0 mg/dia
Acetato de nomegestrol (ANG)	2,5 – 5,0 mg/dia
Didrogesterona	5,0 – 10 mg/dia
Dienogest	2,0 mg/dia
Norgestimato	90 µg 3/3 dias
Progesterona micronizada	100-200-300 mg/dia
Trimegestona	0,5 mg/dia
Via transdérmica	
Acetato de noretisterona (NETA)	140 – 170 - 250 µg/dia
Via vaginal	
Progesterona micronizada	100 -200 -300 mg

* Doses existentes no mercado farmacêutico. Devem ser ajustadas às doses de estrogênios administrados ao regime terapêutico formulado e à resposta terapêutica.

Tabela 10. Principais formulações* em TRH de baixa dose.

Via oral	
Estradiol micronizado 1mg/ acetato de noretisterona 0,5 mg	
Estradiol micronizado 1 mg/didrogesterona 5mg	
Estradiol micronizado 1 mg/norgestimato 90 µg (regime intermitente)	
Estrogênios conjugados 0,45 mg/acetato de medroxiprogesterona 1,5 mg	
Estradiol 1mg/trimegestona 0,5mg	
Via transdérmica	
Estradiol 25 µg	
Estradiol 25 µg/noretisterona 125 µg	

* Formulações existentes no mercado farmacêutico.

TERAPÊUTICA DE REPOSIÇÃO HORMONAL (TRH) E RISCO DE CÂNCER

Introdução

Os benefícios da TRH já são bastante conhecidos, prevenindo ou tratando a sintomatologia decorrente da carência estrogênica a curto, médio e longo prazos. No entanto, apesar dos benefícios já comprovados, a aderência ao tratamento é muito baixa, principalmente em consequência do medo de câncer.

Devido ao grande aumento de usuárias de TRH na última década, existe a necessidade de se conhecer os efeitos da mesma sobre o risco de câncer genital e extra-genital em mulheres saudáveis como também o risco de recorrência e diminuição da sobrevida naquelas com a doença já tratada. As relações da TRH com o câncer de mama, pela sua relevância, serão tratadas em separado.

Câncer epitelial de ovário (CEO)

As evidências ligando a TRH ao CEO são muito inconsistentes, quando comparadas com o câncer de mama e de endométrio. Estudos observacionais e metanálises anteriores ao ano 2000 mostram tanto aumento do risco, como risco inalterado ou diminuído. Esta inconsistência nos resultados pode ser, em parte, devido a dificuldades na classificação histológica dos tumores (alguns estudos mostrando aumento do risco para tumores endometrióides e de células claras com o uso da TRH por mais de cinco anos e outros diminuição do risco).

Mais recentemente três importantes estudos epidemiológicos, com maior número de mulheres e maior tempo de seguimento, avaliaram a relação entre o risco de CEO e o uso da TRH. Um deles observou a associação entre uso de estrogênio e risco de mortalidade, tendo os autores concluído que houve aumento significativo da mesma com o uso de estrogênios isolados por um tempo igual ou maior que 10 anos, sendo que o aumento persistiu por até 29 anos após a sua interrupção (Rodríguez et al. JAMA, 2001; 285:1460-5). Os outros dois estudos avaliaram o risco de aparecimento de CEO em usuárias de TRH. Um deles, retrospectivo de caso-controle, revelou que o uso de estrogênio isolado ou com a adição cíclica de progestogênio, em média 10 dias por mês, estava associado com aumento significativo do risco de CEO, sendo elevados para

tumores serosos, mucinosos e endometrióides. O risco máximo, para todos os tipos histológicos combinados, ocorreu com mais de 10 anos de uso. Não houve aumento do risco com a adição de progestogênio em esquema combinado-contínuo (Riman et al. J Natl Câncer Inst, 2002; 94:497-504). O outro foi um estudo prospectivo de coorte que revelou que a utilização de estrogênio sem oposição por 10 ou mais anos estava associado com aumento significativo do risco de CEO. A adição de progestogênio não se associou com aumento do risco (Lacey et al. JAMA, 2002; 288:334-341).

Assim sendo, não seria prudente utilizar, principalmente em mulheres com alto risco, estrogênios isolados por tempo prolongado ($^3 > 10$ anos). Com a adição de progestagênios, à semelhança com o endométrio, não há aumento do risco, principalmente com esquemas combinado-contínuos, apesar de não haver consenso a respeito desta recomendação em mulheres sem útero.

Em relação às mulheres que vão iniciar a TRH com doença prévia tratada, dois importantes estudos avaliaram o risco de recorrência e a diminuição de sobrevida. Um deles, retrospectivo de caso-controle e o outro, um ensaio clínico randomizado e controlado. Em ambos não foram encontradas diferenças significantes no intervalo livre de doença ou na sobrevida total (Eales et al. BMJ, 1995, 302:259-262; Guidozi e Daponti. Câncer, 1999; 86:1013-8).

Os riscos teóricos de recorrência e diminuição de sobrevida são infundados e o antecedente de CEO previamente tratado não é uma contra-indicação absoluta à TRH, podendo ser utilizada principalmente nos casos de estádios iniciais em que a probabilidade de cura é grande. Deve-se obter um termo de consentimento livre e informado por escrito.

Câncer de trompa de falópio

À semelhança com o tumor de ovário cursa assintomático, por vários anos a sua sobrevida é baixa, de aproximadamente 30%, considerando-se todos os estádios em conjunto. Não existem relatos na literatura em relação à associação entre a TRH e o risco de câncer de trompas.

Câncer de útero

Adenocarcinoma endometrial

Os estudos epidemiológicos têm mostrado aumento da incidência desta neoplasia com o uso de estrogênios isolados a partir da década de 70.

Ultimamente, uma metanálise de mais de 30 estudos mostrou aumento do risco com estrogênios isolados de 2,3 vezes em relação a não usuárias, como também aumento de 9,5 vezes com o uso por mais de 10 anos. Mesmo após a interrupção da terapia, o risco ainda permanecia aumentado por vários anos (Grady et al. *Obstet Gynecol*, 1995, 85:304-313).

Nos dias atuais, os dados existentes, oriundos de estudos observacionais, são consistentes e apontam para uma associação entre estrogênios isolados e câncer endometrial com aumentos de risco de 3 a 4 vezes, em relação a não usuárias. Com a adição de progestagênios, os estudos mostram que o risco relativo desta neoplasia não só se mantém inalterado como possivelmente é reduzido abaixo da unidade. Devido a esses conhecimentos, passou-se a utilizar os estrogênios combinados aos progestagênios em mulheres com útero, com o intuito de impedir o aumento da incidência do adenocarcinoma de endométrio.

De fato a TRH combinada seqüencial, com a adição mensal de um progestogênio por 10 a 14 dias, promove uma diminuição do risco que chega aos patamares de mulheres não tratadas. Com a TRH combinada contínua, a proteção endometrial parece ser ainda maior do que com a seqüencial, mostrando riscos relativos menores do que 1, principalmente após 5 anos de uso. A sua eficiência foi confirmada mais recentemente pela análise de dois importantes estudos clínicos randomizados e controlados com placebo (HERS e WHI), tendo-se encontrado risco relativo de câncer endometrial, combinado para os dois estudos, de 0,76 (IC 95% = 0,45-1,31), o que vem comprovar que a TRH combinada contínua não aumenta o risco para esta doença (Beral et al. *Lancet*, 2002; 360:942-4). Os estudos ainda mostram que o tempo de administração do progestagênio é mais importante para a proteção endometrial do que propriamente a dose. Em virtude destes fatos, a utilização de estrogênios isolados não é recomendada à mulheres climatéricas com útero, devendo-se utilizar apenas esquemas combinados quer sejam sob a forma de TRH combinada seqüencial ou combinada contínua.

Em relação ao uso da TRH em mulheres com doença previamente tratada, existem três importantes estudos observacionais, retrospectivos de caso-controle, que avaliaram o risco de recorrência e de mortalidade em mulheres com estádios iniciais da doença (estádios I e II), não tendo os autores verificado diferenças significantes nestes parâmetros, quando comparadas às mulheres sem TRH. As evidências até o momento não a contra-indicam em mulheres previamente tratadas,

podendo ser utilizada, principalmente, nos estádios iniciais com receptor esteróide negativo ou receptor esteróide positivo com invasão miometrial mínima ou ausente, lavado peritoneal negativo e linfonódios negativos. Deve haver um período de latência de pelo menos 1 a 2 anos do ato cirúrgico (após o qual as possibilidades de recidivas são menores), existindo preferência para os esquemas combinados contínuos.

Câncer cervical

Apesar da existência de algumas evidências indicando que os estrogênios e alguns progestagênios podem aumentar a expressão genética do HPV16 no epitélio escamoso, em relação ao carcinoma cervical, existem estudos observacionais mostrando que não há aumento do risco de seu aparecimento com a TRH. No entanto, em relação ao adenocarcinoma do canal cervical, à semelhança com o endométrio, os estudos apontam para uma associação entre estrogênios isolados e aumento do risco para esta neoplasia (Lacey et al. *Gynecol Oncol*, 2000, 77:149-54; Urdl., 1998, 38:89-92). Conseqüentemente seria prudente, em mulheres com colo uterino remanescente após histerectomias sub-totais, a utilização de TRH em esquema combinado-contínuo, embora não exista unanimidade em relação a tal conduta.

Em mulheres previamente tratadas de tumores do epitélio escamoso, não há contra-indicação à TRH com estrogênios isolados. Nos casos de adenocarcinoma cervical, a TRH poderá ser utilizada, no entanto, seria prudente seguir as mesmas orientações em relação ao adenocarcinoma de endométrio.

Câncer de vagina e vulva

São tumores quase que exclusivamente do epitélio do tipo escamoso e não existem informações na literatura que mostrem um efeito deletério em relação ao aumento do risco em usuárias de TRH, como também em relação ao aumento de recorrência e diminuição da sobrevida em mulheres com a doença previamente tratada, podendo ser utilizada nessa situação.

TRH e câncer extragenital

Melanoma

Em relação ao risco de melanoma, os estudos apresentam resultados controversos. Aqueles que mostravam aumento não eram controlados para

exposição ao sol, um dos principais fatores de risco para este tumor. Apesar de 50% dos mesmos apresentarem receptores positivos para estrogênio e androgênio, mesmo assim, a sobrevida é melhor em mulheres do que em homens. Estudos *in vitro* e *in vivo* mostram que o estradiol inibe o crescimento de células do melanoma.

No que diz respeito ao uso da TRH em mulheres com melanoma previamente tratado, é assunto também controverso. Segundo alguns autores, a TRH poderia ser utilizada após dois anos de latência em relação ao tratamento primário, a depender da espessura do tumor, principalmente naqueles com mais de 1,5mm de espessura. Nos tumores com menos de 1,5mm, principalmente *in situ*, a TRH poderia ser instituída sem período de latência. Existe contra-indicação apenas nos casos de adenocarcinoma melanótico do útero, que são muito sensíveis à estimulação estrogênica.

Mais recentemente, apareceram estudos mostrando que o tamoxifeno, um modulador seletivo dos receptores de estrogênio (SERM), mostrou ter ações antiproliferativas nas células do melanoma *in vitro* e *in vivo*, as quais não seriam apenas devido à sua ação antiestrogênica. Portanto os SERMs, quando bem indicados, poderiam ser uma alternativa à TRH em mulheres com antecedentes da doença tratada.

Câncer colorretal

Há evidências de que os hormônios femininos tenham um efeito protetor, diminuindo o seu risco, principalmente pelo fato de existirem receptores para estrogênio e progestogênio tanto na mucosa normal como no adenocarcinoma do cólon e reto. Dos estudos observacionais que avaliaram o risco de câncer colorretal em usuárias de TRH, existe uma metanálise de 14 estudos mostrando redução de 20% do risco para qualquer tipo de uso e de 30% para usuárias atuais, portanto um efeito protetor.

As informações mais importantes derivam do estudo Women's Health Initiative (WHI), prospectivo, randomizado e controlado com placebo. Houve redução do risco de tumor colorretal da ordem de 37%. Esta diferença foi tempo dependente, tornando-se evidente após 4 anos de uso. Uma interessante re-análise combinada entre dois ensaios clínicos randomizados (HERS e WHI), mostrou também uma diminuição do risco da ordem de 36% (Writing Group for the WHI. JAMA, 2002, 288:321-333).

Com referência ao uso da TRH em mulheres previamente tratadas de câncer colorretal, embora não existam estudos a este respeito, pode-se deduzir, baseado nas evidências disponíveis, que não existe contra-indicação a mesma.

Linfoma

Na atualidade, existe um importante estudo prospectivo, de coorte, englobando 37.500 mulheres com seguimento de 13 anos, que avaliou o risco de linfoma não Hodgkin (LNH) e de leucemia linfocítica crônica (LLC) em usuárias de TRH convencional. Os autores concluíram que a TRH é um fator de risco para LNH do tipo folicular e não para os subtipos linfocíticos pequenos ou difusos e para a LLC. Este estudo, apesar de ser observacional, sugere que não se indique a TRH convencional para mulheres tratadas de LNH do tipo folicular, não havendo contra-indicação para aquelas com LNH de outros subtipos e para os casos de LLC.

Câncer de bexiga

Apesar da presença de receptores para estrogênios em tal órgão, não se conhece o efeito deste esteróide sobre o risco de tumor de células de transição da bexiga. Um estudo prospectivo de coorte não mostrou aumento do risco em usuárias de TRH. Existe ainda o relato de um estudo observacional em que se utilizou TRH combinada em mulheres com sangramento uterino após radioterapia para tratamento de carcinoma vesical, não tendo sido observada influência deletéria da mesma em relação a este tumor. Estes dados sugerem que a TRH pode ser indicada nestes casos.

Câncer da tiróide

Os receptores de estrogênios também já foram constatados na tiróide como também já foi observado que o estradiol pode estimular a proliferação de células tumorais com receptores estrogênicos positivos. Apesar disto, estudos epidemiológicos sugerem que o carcinoma diferenciado da tiróide tem pior prognóstico em homens do que em mulheres e também piora em mulheres após a menopausa. Um importante estudo prospectivo de coorte não mostrou diferenças no risco entre usuárias e não usuárias de TRH, sugerindo que a TRH não deveria ser contra-indicada em mulheres tratadas desta doença.

Outros tipos de câncer extra-genital

Os estudos existentes na literatura não dão respaldo suficiente no sentido de informar sobre a associação entre a TRH e o risco de câncer de pâncreas, hepato-biliar, ósseo, renal, pulmão e cérebro, bem como sobre a segurança do seu uso em mulheres previamente tratadas destas neoplasias.

TERAPÊUTICA DE REPOSIÇÃO HORMONAL (TRH) E CARCINOMA DE MAMA

A terapia de reposição hormonal (TRH) vem crescendo entre as mulheres climatéricas e seu efeito a longo prazo só agora vem se tornando aparente. As evidências recentes apontam para um discreto aumento do risco de carcinoma de mama em usuárias de TRH, o que tem gerado preocupações entre as usuárias.

Estrogênio e carcinogênese mamária

Os dados experimentais existentes na literatura quanto à carcinogênese mamária suportam a hipótese que o estrogênio e seus metabólitos estão relacionados tanto com a carcinogênese quanto com a carcinocinese do carcinoma de mama. Há várias evidências epidemiológicas que demonstram que o risco para carcinoma de mama está relacionado com cumulativa exposição do tecido mamário feminino ao estrogênio. Fatores genéticos e ambientais influenciam na homeostase estrogênica e na exposição tecidual ao estrogênio e seus metabólitos. Há relação direta entre número e tipo de receptores para estrogênio na mama e risco para carcinoma.

Progestogênio e carcinogênese mamária

A progesterona, em sinergismo com o estrogênios, parece ter efeito proliferativo na mama, e possivelmente, pró-carcinogênico. Os dados não estabelecem se o efeito *in vitro* predominante na mama é de estimulação ou inibição da proliferação celular. Estudos *in vivo* demonstram maior efeito proliferativo na segunda fase do ciclo menstrual de mulheres no menacme. Em mulheres na pós-menopausa, a adição de progestagênios na TRH foi responsável por aumento ainda maior do que o induzido pelos estrogênios sobre proliferação celular,

das unidades ducto-lobulares terminais e da massa glandular.

Marcadores de Exposição ao Estrogênio e Progesterona e Risco de Carcinoma de Mama

Níveis séricos endógenos elevados de estradiol na pós-menopausa são considerados fatores de risco para desenvolvimento do carcinoma de mama. TRH em mulheres menopausadas promove um aumento de 17 a 73% da densidade mamária e este pode ser um marcador de maior risco para carcinoma de mama. A TRH interfere tanto na sensibilidade quanto na especificidade do *screening* mamográfico.

A densidade mineral óssea (DMO) pode servir como marcador de exposição prolongada ao estrogênio. Mulheres menopausadas com baixa DMO e antecedente de fratura osteoporótica apresentam diminuição relativa no risco de carcinoma de mama. Por outro lado, mulheres climatéricas com maior DMO apresentaram maior risco para esta neoplasia.

TRH *versus* carcinoma de mama

Estudos observacionais, coletados em metanálise envolvendo dados de mais de 100.000 mulheres, mostram um aumento estatisticamente significativo no risco para carcinoma de mama em usuárias de TRH. O risco relativo de ter neoplasia maligna de mama aumenta em 2,3% para cada ano de uso, e torna-se significativo apenas após 5 anos de uso, com risco de 1.35 para 5 anos ou mais. Para mulheres entre 50 e 70 anos que nunca usaram hormônio, a prevalência de carcinoma de mama é de 45 casos para cada grupo de 1.000 mulheres. Ao tomar hormônio, o número de casos extras para cada 1.000 mulheres seria de 2 casos em 5 anos de uso, 6 casos em 10 anos de uso e 12 casos em 15 anos de uso. Apesar da incidência do carcinoma de mama aumentar com a TRH, não há aumento na mortalidade associada ao uso desta terapia. Não há elevação do risco em ex-usuárias, sendo que 5 anos após descontinuação do uso, o risco retorna aos níveis basais.

Os progestagênios associados à terapia estrogênica não conferem proteção contra o carcinoma. Estudos mais recentes reportam índices maiores em mulheres usando terapia estropro-

gestativa do que aquelas usando reposição estrogênica isolada. O aumento do risco relativo anual varia de 4 a 9% para preparados combinados, comparado com 1 a 3,3% para o estrogênio isolado. O risco excedente aos 5 anos foi maior, variando de 25 a 40% para estrogênio e progesterona combinados, comparando-se com 1 a 17% para os estrogênios isolados. Há dados que mostram que após 15 anos ou mais de uso, o risco relativo para desenvolver carcinoma de mama para TRH combinada é de 2,43 (IC=1,79 a 3,3).

Quanto aos regimes de TRH, dados dos últimos anos sugerem que o esquema combinado contínuo, após 5 anos de uso, implica maior risco que o esquema seqüencial.

O primeiro *trial* randomizado e controlado foi o “*Women’s Health Initiative Randomized Controlled Trial*” (WHI), com 16.608 mulheres menopausadas, com idade de 50 a 79 anos, as quais foram randomizadas para placebo (8.102 mulheres) ou para TRH contínua combinada com 0,625 mg de estrogênios equinos conjugados e 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona diários (8.506). Após 5,2 anos de seguimento, o estudo teve que ser suspenso, pois o número de casos de carcinoma de mama atingiu o limite pré-determinado do risco relativo, implicando riscos maiores que benefícios. O risco relativo para esta neoplasia foi de 1,26 (IC 95%=1,0-1,59), ou seja, para cada 10.000 mulheres usando estrogênio mais progestogênio, surgiriam 8 novos casos de carcinoma da mama por ano. Este risco não foi maior para pacientes com antecedente familiar de carcinoma de mama nem como outros fatores de risco, exceto pelo uso prévio de TRH combinada.

Houve aumento de 15% no risco relativo na incidência de carcinoma no grupo de estudo com TRH prévia por menos de 5 anos e 53% de aumento para as usuárias por mais de 5 anos. Isto pode sugerir um efeito cumulativo tempo dependente da reposição hormonal após a menopausa. O fato de o estudo ter sido interrompido antes do prazo previsto não permitiu avaliar o risco de morte por carcinoma de mama no grupo de estudo a longo prazo, embora no período de 5 anos não houve diferença na taxa de mortalidade. Outras formulações, vias e esquemas de TRH não foram avaliadas no WHI. Um grupo de pacientes utilizando somente a reposição estrogênica continua sendo avaliado, com término previsto para 2005 (8,5 anos de seguimento, conforme o planejamento inicial para todo o *trial*).

A maioria dos estudos evidenciou que o carcinoma de mama desenvolvendo na mulher sob TRH, clinicamente menos avançado e de prognóstico mais favorável que aquele surgido em mulheres sem TRH. Entretanto, isso pode ser reflexo de diagnóstico mais precoce.

Em relação ao efeito da tibolona sobre o tecido mamário, questiona-se sua ação. Estudos em humanos sobre a relação clara entre o desenvolvimento do carcinoma de mama e o uso de tibolona não são ainda disponíveis, mas a densidade mamária é estável na maioria das pacientes que utilizam este composto, a exemplo de um conhecido protetor mamário, o raloxifeno.

Frente às evidências supracitadas, o fato da TRH combinada estar envolvida no aumento do risco para carcinoma de mama limita o seu uso indiscriminado no climatério e reforça a importância de individualizar a reposição hormonal, levando-se sempre em consideração riscos versus benefícios. O tempo máximo de uso não está estabelecido, embora as evidências atuais sugerem segurança nos primeiros 5 anos. Entretanto, em mulheres de alto risco, deve haver maior cuidado. O uso de progestagênios permanece indicado apenas para conferir proteção endometrial.

TRH em pacientes com carcinoma de mama

Até o presente momento, não há estudos controlados randomizados que nos forneçam dados sobre TRH em pacientes com carcinoma de mama, previamente tratadas. Dada a compreensível relutância das pacientes a participarem destes *trials*, estes dados não estarão disponíveis por um longo período de tempo. Os dados atuais não são conclusivos quanto à possibilidade de recorrência de carcinoma de mama nas usuárias de TRH. A incerteza sobre recorrência tumoral e até aumento da mortalidade tem que ser relevada diante de intensos sintomas e sinais de hipostrogenismo, sem resposta a terapêutica não-hormonal.

A decisão sobre o uso de TRH deve ser feita conjuntamente com o especialista e necessitará de monitorização da recorrência da doença. A decisão será tomada juntamente com a paciente, levando-se em consideração riscos e benefícios. Nestes casos, deve-se optar por TRH de baixa dose.

PERSPECTIVA DA TERAPÊUTICA DE REPOSIÇÃO HORMONAL (TRH)

Embora os efeitos da Terapêutica de Reposição Hormonal (TRH) tenham sido extensivamente estudados, não há evidências suficientes capazes de avaliar adequadamente os efeitos dos hormônios empregados, nas doses, duração e esquemas atualmente praticados.

A TRH permanece complexa e controversa por vários motivos:

- Pelo crescente entendimento da bioquímica, fisiologia humana e da farmacologia;
- Pela diversidade de doses, formulações e vias terapêuticas;
- Pelas recentes publicações de estudos prospectivos, duplo-cegos aleatorizados, como HERS, HERS II e WHI;
- Pelas modernas abordagens dos moduladores seletivos dos receptores estrogênicos (Selective estrogen receptor modulators - SERMs), esteróides “tecido-específico” (como a tibolona) e, potencialmente, dos moduladores seletivos do receptor androgênico (selective androgen receptor modulators - SERMs).

O uso dos estrogênios vem se consolidando com o tempo. As perspectivas para o seu emprego no climatério concentram-se na progressiva redução das doses e na manutenção da individualização terapêutica.

O emprego dos progestagênios gera controvérsias, especialmente quanto ao tipo, tempo de uso, regime terapêutico, vias de administração e doses.

Frente ao exposto, as perspectivas são as seguintes:

- Aguarda-se maior clareza quanto algumas indicações e o tempo de uso da TRH;
- Melhor conhecimento dos efeitos metabólicos dos progestagênios;
- Introdução de progestagênios com melhor perfil metabólico;
- Emprego de novas vias de administração dos progestagênios (nasal, subdérmico, transdérmico, vaginal, intra-uterina);
- Associação da terapêutica de reposição estrogênica e SERMs;
- Novos regimes terapêuticos;
- Melhor conhecimento dos efeitos metabólicos dos androgênios para emprego no climatério;
- A administração de hormônio de crescimento (GH) em associação com a TRH pode

aumentar a massa magra e diminuir a massa gorda corporal.

Em conclusão, deve ser ressaltado que as pesquisas continuam na busca da molécula, combinação e/ou esquema ideal, ainda que no presente momento, a individualização dos casos ainda é a melhor opção.

MODULADORES SELETIVOS DOS RECEPTORES DE ESTROGÊNIOS (SERMs)

Os moduladores seletivos dos receptores dos estrogênios, ou SERMs, constituem uma classe de drogas que atuam de forma seletiva nestes receptores, exercendo efeitos agonistas ou antagonistas em diferentes tecidos-alvo, por mecanismos complexos que envolvem: tipos de receptores, a conformação que o receptor adquire após a ligação e a disponibilidade local de proteínas co-reguladoras. Os disponíveis para uso clínico, atualmente, são o raloxifeno e o tamoxifeno.

Raloxifeno

A ação no metabolismo ósseo é a atual indicação para o uso do raloxifeno na prática clínica. O principal estudo com a droga, MORE (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*), randomizado, duplo cego, placebo controlado e multicêntrico, envolveu mulheres na pós-menopausa com osteoporose e idade média de 66,5 anos, mostrou redução da reabsorção óssea e aumento de 2 a 3% na Densidade Mineral Óssea (DMO) na coluna lombar e no colo de fêmur. Após três anos, houve uma redução de 55% na incidência de fratura vertebral em mulheres sem fratura vertebral prévia e de 30% em mulheres com fraturas anteriores. Não foi observada diminuição na incidência de fratura de colo do fêmur e outras fraturas não vertebrais.

O Estudo Europeu de Prevenção mostrou também eficácia da droga na prevenção da perda de massa óssea na pós-menopausa.

O estudo MORE, desenhado para avaliar o efeito do raloxifeno nas fraturas ósseas, mostrou uma redução no risco de câncer de mama invasivo, fato a ser confirmado em estudos específicos.

O estudo STAR (*Study of Tamoxifen And Raloxifene*), ainda em andamento, objetiva avaliar 22.000 mulheres de alto risco para câncer de mama, com o uso de tamoxifeno ou raloxifeno e trará

contribuições substanciais ao tema. O estudo CORE (*Continuing Outcomes Relevant to Evista*), continuação do estudo MORE, tem como objetivo primário a prevenção do câncer de mama e deve ser concluído em 2003.

O raloxifeno, ainda no estudo MORE, esteve associado a efeitos benéficos em diversos parâmetros cardiovasculares como a redução do colesterol total e de LDL-colesterol.

Não obstante o mesmo estudo ter mostrado uma diminuição de 40% na incidência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais num subgrupo de mulheres com risco aumentado para doença coronariana, esses achados necessitam de confirmação.

O estudo RUTH (*Rationale and Overview of the Raloxifene Use for the Heart*), com aproximadamente 10.000 mulheres com alto risco cardiovascular, foi desenhado para avaliar os possíveis efeitos benéficos do uso de raloxifeno no risco de eventos cardiovasculares. Seu resultado é esperado para 2005 (7,5 anos de acompanhamento).

Por outro lado, o raloxifeno está associado com um aumento de 2 a 3 vezes no risco de doença tromboembólica. Aumenta a incidência de fogachos e câimbras em membros inferiores. O uso de raloxifeno não está associado ao aumento na incidência de hiperplasia ou câncer de endométrio.

Tamoxifeno

Sua ação mais importante é como adjuvante no tratamento do câncer de mama. Vários estudos demonstraram diminuição da incidência de câncer na mama contra-lateral, aumento do tempo livre de doença e diminuição de sua incidência em mulheres de alto risco.

Os dados de metabolismo ósseo foram obtidos nos estudos de tratamento e prevenção de câncer de mama, tendo efeito positivo sobre a massa óssea nas pacientes de pós-menopausa.

No sistema cardiovascular, o tamoxifeno está relacionado com efeitos positivos, como a diminuição do colesterol total, LDL-c e lipoproteína (a), sendo menor seu efeito sobre o HDL-c colesterol. O tamoxifeno está associado a aumento no risco de fenômenos tromboembólicos.

Sobre o útero, o tamoxifeno mostrou-se um agonista estrogênico, sendo este um importante efeito colateral. O aumento na incidência de hiperplasia e de carcinoma do endométrio é um complicador do uso da medicação em pacientes não hysterectomizadas.

FITOESTROGÊNIOS

Os fitoestrogênios são definidos como substâncias encontradas nas plantas, tendo afinidade estrutural com o 17β estradiol. Ligam-se aos receptores estrogênicos alfa e beta (com maior afinidade para o beta) e são capazes de produzir efeitos estrogênicos que foram documentados em animais e humanos. Há um crescente interesse no uso destas substâncias no tratamento de sintomas climatéricos. Resultados de estudos epidemiológicos em mulheres asiáticas mostram incidência de fogachos bem menor que em mulheres americanas e européias, o que foi atribuído ao grande consumo de fitoestrogênios (50 a 150 mg diários), principalmente a soja. Entretanto, desconhecemos se um aumento na quantidade de fitoestrogênios na dieta da mulher ocidental pode promover efeitos positivos na sua saúde, e esta é uma área de intensa pesquisa.

Os fitoestrogênios mais encontrados nas dietas humanas são as isoflavonas, lignanos e coumestanos. As isoflavonas são encontradas predominantemente nos produtos da soja e outros grãos e são basicamente de dois tipos: genisteína e dadzeína. Os lignanos estão presentes em cereais, sementes, frutas, vegetais e legumes. Os lignanos biologicamente ativos são o enterodiol e a enterolactona. Os coumestanos são encontrados nos brotos de grãos em germinação, principalmente na soja.

Devido à dificuldade de se promover modificações dietéticas, um grande número de preparados comerciais com várias concentrações de fitoestrogênios de diferentes origens têm surgido. A eficácia e segurança destes produtos precisam ser demonstradas. Estudos independentes sobre estes preparados comerciais mostraram haver uma grande variação no conteúdo de fitoestrogênios, até mesmo a ausência destes.

A presença do fitoestrogênio ativo nos preparados depende do cultivo, armazenamento e principalmente, do processo de industrialização ao qual foi submetido e também pode explicar parte das diferenças nos efeitos verificados em ensaios clínicos. As respostas biológicas também seriam potencialmente influenciadas por uma variabilidade na ativação pela flora intestinal.

Sintomas climatéricos

Estudos epidemiológicos indicam que menos de 25% das japonesas e 18% das chinesas referem fogachos, em comparação a 85% das americanas

e 70-80% das européias. Entretanto, os ensaios clínicos randomizados avaliando o efeito dos fitoestrogênios sobre a sintomatologia, apresentam resultados contraditórios.

Alguns estudos verificaram que os fitoestrogênios da dieta podem produzir efeitos estrogênicos leves como alterações na citologia vaginal e diminuição dos fogachos, e existem outros que não conseguem detectar estes resultados. Entre os estudos randomizados, com diferentes formas de apresentação (grão de soja, preparado de soja com proteína ou tabletes de isoflavona concentrada), verificam-se resultados discrepantes.

O efeito dos fitoestrogênios sobre os sintomas vasomotores e citologia vaginal ainda permanece obscuro; não se sabe quais os componentes realmente ativos ou as doses efetivas. As comparações entre os estudos são difíceis devido à dificuldade inerente de fazer uma medida objetiva dos fogachos, à variação entre as populações estudadas, tipo de produto de soja utilizado, delineamentos, duração da exposição e variabilidade na resposta. A maioria dos estudos aponta somente para um efeito modesto nos sintomas, e que desaparece em geral após 6 semanas. É notável que na maioria dos estudos os sintomas reduziram em ambos grupos, em até 50 a 60% com placebo ou fitoestrogênio. Portanto, novos estudos avaliando sintomatologia climatérica com o uso de dietas com soja, com a proteína da soja e com os extratos de isoflavona são necessários para verificar seus reais efeitos.

Osteoporose

A osteoporose e as fraturas dela decorrentes têm uma incidência menor na Ásia em comparação aos países ocidentais, e esse fenômeno é atribuído à alimentação rica em fitoestrogênios. Entretanto, as fraturas vertebrais são comuns na Ásia e a massa óssea das mulheres orientais é equivalente ou mais baixa que a das ocidentais. Há evidências de que a baixa incidência de fratura de quadril deva-se ao tipo de pelve.

Estudos em animais sugerem que os fitoestrogênios podem diminuir a perda óssea conseqüente à privação estrogênica. Entretanto, um estudo entre macacas castradas não demonstrou um efeito protetor de massa óssea por uma dieta à base de soja.

Os estudos de densidade óssea em mulheres têm resultados variados, assim como os efeitos dos fitoestrogênios sobre os marcadores séricos e urinários da remodelação óssea são inconsistentes.

A ipriflavona é um composto sintético derivado das isoflavonas, que parece ter uma especificidade maior para tecido ósseo. Em estudo controlado com placebo de 4 anos de duração, entre mulheres com osteoporose pós-menopáusicas, a ipriflavona não preveniu a perda de massa óssea e não demonstrou efeito na prevenção de fraturas.

Salientamos que os estudos com resultados positivos em modelos animais (ratos) empregaram doses equivalentes a cerca de dez vezes superiores às preconizadas às mulheres.

Há poucos estudos de longa duração com grande número de mulheres acompanhadas, tornando necessária a realização de estudos de melhor qualidade, avaliando os efeitos dos fitoestrogênios na massa óssea pós-menopáusicas.

Doença cardiovascular

Existem evidências epidemiológicas sugerindo a plausibilidade de uma relação inversa entre a ingestão de fitoestrogênio e doença cardiovascular. As baixas taxas de doença cardiovascular nas populações asiáticas sugerem um efeito benéfico dos fitoestrogênios. Contudo, na observação deste fenômeno epidemiológico, existe a possibilidade de múltiplos vieses, como a baixa ingestão de gordura nestas populações e a hereditariedade.

As evidências de que a ingestão de soja possa exercer um efeito benéfico sobre o perfil lipídico, conhecidas há trinta anos, originou uma metanálise que incluiu 38 artigos onde foram estudados, na sua maioria, adultos de ambos os sexos. A conclusão foi que a ingestão de soja está relacionada com redução do colesterol sérico e LDL colesterol. Ainda não está claro se o efeito hipocolesterolemizante deve-se às isoflavonas ou a outros componentes da soja. Em dois estudos em que as isoflavonas eram purificadas, este efeito desaparecia, levantando a hipótese de que a proteína da soja seja a responsável.

O mecanismo pelo qual a soja reduz o colesterol não é conhecido, mas provavelmente seja multifatorial. Outros mecanismos pelos quais a soja ou os fitoestrogênios possam reduzir o risco cardiovascular (propriedades antioxidantes, efeito direto na parede vascular, complacência vascular, redução da placa aterosclerótica) devem ser melhor estudados.

Ainda é preciso definir qual o composto ativo da soja (proteína, isoflavona ou outro componente), sua dose ideal, forma de administração, duração do

tratamento e as interações dos vários componentes da soja sobre os diversos fatores de risco cardiovascular. Apesar de estudos terem apontado efeitos positivos da soja sobre marcadores de risco cardiovascular, nenhum deles avaliou a associação de ingestão de fitoestrogênios (em alimentos ou suplementos) sobre morbidade ou mortalidade por doença cardiovascular.

Câncer

A incidência de carcinoma de mama, ovário e endométrio variam entre as populações, sendo mais baixa entre as orientais. Existem estudos associando a ingestão de soja com baixo risco para carcinoma de mama. Evidências em culturas celulares e em animais corroboram esta idéia.

Estudos *in vitro* detectam uma variedade de efeitos dos fitoestrogênios, dependendo da sua concentração, presença de estrogênios e de seus receptores. Embora existam efeitos dos fitoestrogênios aparentemente benéficos no risco de câncer de mama, existem autores fazendo a ressalva de que eles se comportam como estrogênios fracos e que sob certas condições, poderão estimular a proliferação celular.

Os estudos que verificaram a ação dos fitoestrogênios sobre o tecido endometrial não mostraram efeito proliferativo.

Em resumo, os estudos que relacionam a ingestão de soja e risco de câncer de mama são inconsistentes, sendo difícil a interpretação das evidências porque a maioria não havia sido desenhado para investigar o papel da soja e, portanto, a quantidade de ingestão em geral é incompleta e variável. A possibilidade de que outros fatores possam ser confundidos com a ingestão de soja nas populações asiáticas, promovendo uma redução do risco de um câncer específico, deve ser adequadamente controlada.

Conclusão

De acordo com os dados disponíveis, uma dieta rica em soja pode ter efeitos favoráveis sobre o perfil lipídico, mas não temos definições sobre os efeitos dos fitoestrogênios sobre a osteoporose, câncer e sintomas climatéricos. Não há estudos a longo prazo que avaliem os potenciais efeitos adversos de uma terapia prolongada com fitoestrogênios. Estudos randomizados e controlados são necessários para melhor definir seus efeitos e, até o momento, não existem evidências suficientes para a indicação dos fitoestrogênios como alternativa à TRH.

NUTRIÇÃO NO CLIMATÉRIO

O envelhecimento dos seres humanos está relacionado com mudanças nas características físicas e com declínio de muitas das funções fisiológicas. Como conseqüência, observa-se um comprometimento do estado imune, que aumenta a vulnerabilidade de indivíduos idosos à infecção, cânceres e outras doenças crônicas.

Apesar dos fenômenos associados com o envelhecimento serem conhecidos, a natureza básica do processo não está totalmente esclarecida. O conceito moderno do envelhecimento está fundamentado na teoria dos radicais livres, segundo a qual ocorre um desequilíbrio no balanço oxidativo e antioxidativo no organismo, levando ao aumento do estresse oxidativo e alteração da função celular. Fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida desempenham também papel importante no envelhecimento e no aparecimento das doenças associadas com a idade.

Nas tabelas 11 e 12 podem ser observadas, respectivamente, as possíveis causas de desnutrição no idoso e as recomendações nutricionais diárias.

O teor de colesterol e as quantidades de fibras nos alimentos estão apresentados, respectivamente nas tabelas 13 e 14.

O alimento saudável é aquele que contém 10% ou mais das necessidades diárias de vitamina A, C, ferro, cálcio, proteína ou fibra, sem nenhuma adição

Tabela 11. Causas possíveis de desnutrição no idoso (Podrabsky, 1994)

Perda de rendimentos – pobreza
Isolamento social
Doenças que reduzem o apetite, diminuem a absorção ou utilização dos alimentos, ou aumentam a necessidade de nutrientes.
Drogas que afetam a ingestão, ou a absorção e utilização, ou a excreção de nutrientes.
Ignorância sobre uma boa nutrição ou preparação alimentar
Problemas dentários
Depressão ou problemas mentais
Habilidade física diminuída para comprar alimentos ou prepará-los
Alcoolismo

Tabela 12. Recomendações Nutricionais para pessoas com 51 anos de idade ou mais

	Homens	Mulheres
Energia (Kcal)	2.300,0	1.900,0
Proteína (g)	63,0	50,0
Vitamina A (ug RE)	1.000,0	800,0
Vitamina D (ug)	5,0	5,0
Vitamina E (mg alfa TE)	10,0	8,0
Vitamina K (ug)	80,0	65,0
Tiamina (mg)	1,2	1,0
Riboflavina (mg)	1,4	1,2
Niacina (mg NE)	15,0	13,0
Vitamina B6 (mg)	2,0	1,6
Folato (ug)	200,0	180,0
Vitamina B12 (ug)	2,0	2,0
Cálcio (mg)	800,0	800,0
Fósforo (mg)	800,0	800,0
Magnésio (mg)	350,0	280,0
Ferro (mg)	10,0	10,0
Zinco (mg)	15,0	12,0
Iodo (ug)	150,0	50,0
Selênio (ug)	70,0	55,0

Recommended Dietary Allowances, 10ª ed., c 1989 pela National Academy of Sciences.

Tabela 13. Teor de colesterol nos alimentos

Alimento	Quantidade	Colesterol (mg/dl)
Fígado	100g	300-70
Gema de ovo	1 média	265
Carne de boi	100g	70
Galinha	100g	60
Peixe	100g	50
Leite integral	1 xícara	35
Leite magro	1 xícara	5
Manteiga	1 colher de sopa	11
Margarina	1 colher de sopa	0
Requeijão cremoso	1/2 xícara	20
Pão	1 fatia	1
Fruta, vegetais, grãos	qualquer	10

Adaptado de Pennington, JA & Church, HN - Food values of portions commonly used. New York, Herper and Row, 1980.

de nutriente. O alimento não é considerado saudável se for rico em gordura saturada, colesterol e sódio.

Para cada 1% de diminuição do colesterol sérico ocorre uma redução de 2-3% no risco de doença cardiovascular. As mudanças dietéticas podem

Tabela 14. Quantidade de fibras nos alimentos

Alimento	Gramas de fibra 100 mg (%)
Farelo de trigo	42,4
Farelo de arroz	21,7
Farelo de aveia	15,9
Ameixa preta seca	12,3
Germe de trigo	12,2
Aveia em flocos	10,3
Figo seco	9,3
Uva passa	8,0
Feijão cozido	7,9
Pera com casca	2,8
Maçã com casca	2,6
Brócolis cozido	2,6
Espinafre	2,5
Vagem cozida	2,2
Laranja	2,0

Fernandes, CE; Pereira Filho, AS & Silva, RO. Climatério - Manual de Orientação. Febrasgo, 1995.

diminuir as concentrações plasmáticas de colesterol em aproximadamente 10%.

Recomenda-se que o total de ingestão de gordura seja reduzida a 30% das calorias, o de gordura saturada seja reduzida a menos de 10% das calorias e que o colesterol da dieta seja menor que 300 mg/dia. Um grama de gordura fornece 9 calorias, enquanto um grama de proteína ou carboidrato fornece 4 calorias.

A maioria das mulheres climatéricas pode obter níveis plasmáticos adequados de antioxidantes, consumindo diariamente 60 a 80 mg de vitamina C (não fumantes) e 125 a 130 mg (fumantes), 67 mg ou mais de vitamina E, 2 a 3 mg de betacaroteno (não fumantes) e 9 mg (fumantes).

Os valores de referência dietéticos para os minerais, na população idosa, são similares ao dos adultos jovens. Entretanto, o envelhecimento pode alterar a biodisponibilidade de alguns minerais como o zinco e o manganês. Nas pacientes com doença de Alzheimer, as concentrações de zinco no lóbulo temporal parecem estar diminuídas.

A dose recomendada de cálcio na pós-menopausa com TRH é de 1.000 mg/dia e sem TRH 1500 mg/dia. As necessidades diárias de vitamina D (400 a 800 UI) são essenciais para a adequada absorção de cálcio.

Outras deficiências nutricionais têm sido associadas com doença cardiovascular e osteoporose,

incluindo selênio, cálcio, cromo, vitamina C, beta-caroteno, bioflavonóides e coenzima Q10. Mulheres com osteoporose apresentam carência de vitamina K, boro, vitamina B6, ácido fólico, manganês e vitamina C. Portanto, as recomendações para prevenção da osteoporose em mulheres na pós-menopausa deverão incluir, além do cálcio e vitamina D, os minerais e vitaminas mencionados. As deficiências de magnésio contribuem para aumentar o risco da doença cardiovascular por elevar os níveis plasmáticos de LDL colesterol e diminuir os de HDL colesterol. A recomendação diária de magnésio é de 280 a 350 mg/dia.

ATIVIDADE FÍSICA NO CLIMATÉRIO

Generalidades

O aumento da expectativa de vida e seu impacto sobre a saúde da população feminina tornam imperiosa a necessidade de empregar medidas visando à obtenção de melhor qualidade de vida para a mulher climatérica. A abordagem holística da promoção do bem-estar na maturidade parece ser a estratégia que abrange todos os seus componentes. Tal abordagem, na prática, consubstancia-se em estilo de vida saudável no qual a atividade física é componente de ponderável e crescente importância. O combate ao sedentarismo, fator facilitador de doenças degenerativas crônicas graves, de elevada morbiletalidade, melhora a aptidão física e favorece a disposição para viver.

Definições e conceitos

Atividade física é um comportamento complexo e multidimensional que implica movimentos corporais, produz gasto energético e se correlaciona com bom estado de saúde.

Conduta sedentária é a ausência de atividade física nos últimos meses.

Atividade irregular é a realização de atividade física menos de três vezes por semana, durante o último mês.

Atividade regular é a realização de atividade física pelo menos três vezes por semana, nos últimos meses; ela pode ser de intensidade baixa, moderada ou alta.

Exercício dinâmico é o que se caracteriza por gerar movimento articular; os grupos musculares estiram-se e se encurtam de forma rítmica, produzindo, dentro deles, uma força relativamente pequena (caminhar,

nadar). São atividades prolongadas que se realizam com consumo de O₂, pelo que se chamam atividades aeróbicas.

Exercício estático é o que provoca contração muscular intensa com pequena variação do comprimento do músculo (levantamento de pesos). Não costumam ser atividades prolongadas, não consomem O₂; são chamadas atividades anaeróbicas. Têm importância na manutenção da postura e desenvolvimento de força.

O grau mínimo de exercício que aumenta o consumo de O₂ situa-se entre 55-60% da frequência cardíaca máxima (FCM = 220 - idade do indivíduo). A FCM é dado confiável para classificar a intensidade do exercício.

A duração mínima eficaz da atividade física é de 20 minutos. Não se aconselha superar os 60 minutos. A frequência recomendada é de 3 a 5 dias por semana, com a finalidade de melhorar o consumo de O₂.

Para que se mantenham os efeitos positivos do treinamento, este deve ser praticado com regularidade e constância. A melhora cardiorrespiratória gerada pelo exercício começa a reduzir-se duas semanas depois de cessar o treinamento e desaparece por completo passados 2-8 meses.

Características gerais dos programas de atividade física

- Avaliar a candidata mediante anamnese e exame físico após prévio exame de saúde;
- Desenvolver programa de condicionamento físico estabelecendo frequência, intensidade, duração e modalidade dos exercícios adequadas;
- Fixar metas acorde com os objetivos: aumento da capacidade aeróbica (caminhada, natação, ciclismo); redução da gordura corporal (exercícios aeróbicos de baixa intensidade) e longa duração (queima de lipídios); aumento da força muscular e da massa magra (musculação); redução do estresse (ocupação/diversão/sedação); correção postural (exercícios fortalecedores localizados); aumento da amplitude articular (alongamento); aumento da resistência articular (musculação, alongamento, ginástica localizada);
- Selecionar o local: academia, clube, parque, domicílio;
- Dispor de material especializado e equipamentos;
- Escolher indumentária, sapatos e complementos que assegurem conforto e bem-estar.

Componentes gerais dos programas de atividade física

Aquecimento (10 minutos)

Visa a aumentar a temperatura corporal; movimentos de intensidade moderada e progressiva. Estimula o aumento do fluxo sanguíneo. Atividades: caminhada e trote suave; estiramento de braços e ombros; flexões de pernas e estiramento dos tornozelos. Inspirar nas extensões e expirar nas flexões.

Exercícios

Atividade de baixa a moderada intensidade por maior tempo, que empregue grandes grupos musculares, rítmica, contínua, aeróbica.

Resfriamento

Visa ao relaxamento muscular e a recuperação cardiocirculatória; similar ao aquecimento em forma e duração.

Benefícios da atividade física

Capacidade funcional

É a capacidade de realizar as tarefas diuturnas. Sua perda deve-se menos ao envelhecimento e a condições patológicas do que à inatividade e o sedentarismo (doença hipocinética). A atividade física promove a aptidão de saúde ou capacidade funcional e ajuda a equilibrar a relação inatividade/saúde.

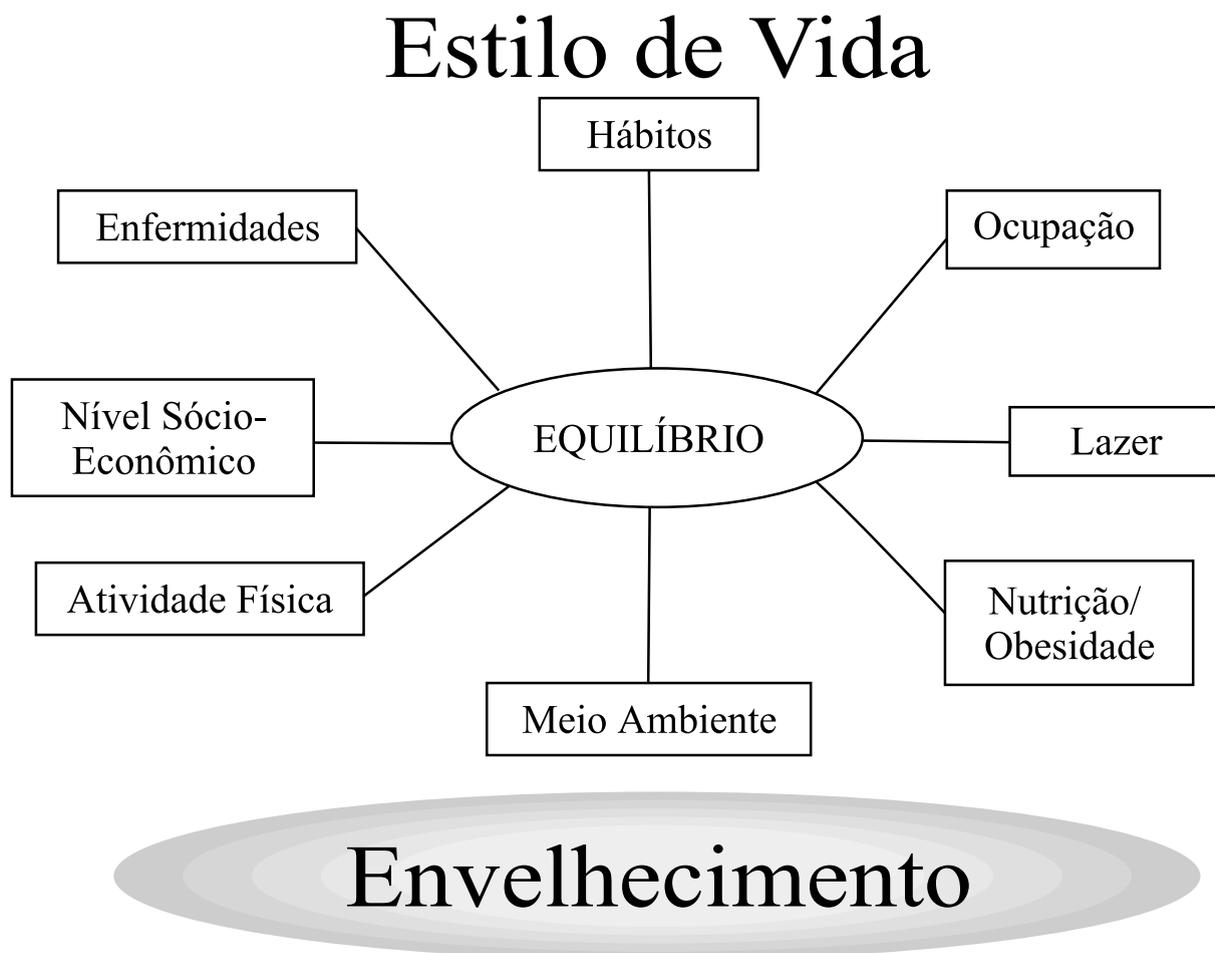


Figura 11.

Aptidão muscular

É o conjunto de atividades que permitem a realização das tarefas diuturnas com eficiência e coordenação. O mínimo de força necessária (limiar) pode ser aumentado em 10-40%, em idosas, com programas regulares de treinamento com benefícios sobre a marcha, equilíbrio (prevenção de quedas) e locomoção.

Sistema cardiovascular

As atividades aeróbicas favorecem adaptações fisiológicas e estruturais que se contrapõem à diminuição funcional do sistema cardiovascular assim como melhoram o transporte de O₂ (aumento da capacidade total de extração de O₂ pelos tecidos).

Prevenção e tratamento de doenças

A atividade física exerce efeitos benéficos sobre as doenças crônicas graves de maior prevalência na mulher climatérica (menor morbiletalidade): obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes tipo II e osteoporose. Pela intimidade do ginecologista com esta

doença e suas conseqüências (dor, fraturas, sofrimento), justifica-se de sua parte o melhor conhecimento sobre as atividades físicas em diferentes momentos e situações do seu transcurso.

Efeitos neuropsicológicos

A atividade física produz efeitos psicológicos benéficos como sensação de bem-estar, aumento da auto-estima, diminuição da tensão, da depressão e da ansiedade. Melhora o sono, o raciocínio e o humor.

A atividade física e o ginecologista

O ginecologista de hoje, na condição de médico da mulher e guardião de sua saúde, ainda que tenha ampliado seus conhecimentos e assumido este papel com entusiasmo e competência, não domina este tema, apesar de reconhecer seu valor, precisar suas indicações e vislumbrar seus efeitos. Decorre disto a necessidade da participação de profissional habilitado com quem deverá entrosar-se pela interdependência de suas competências.



Este livro foi produzido pela
EDITORA SEGMENTO
Rua Cunha Gago, 412, 1º andar,
CEP 05421-001, São Paulo (SP)
Tel.: (0xx11) 3039-5600
www.editorasegmento.com.br