

CLIMATÉRIO

Manual de Orientação



CLIMATÉRIO

Manual de Orientação



Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia

EDITORES

César Eduardo Fernandes

Alberto Soares Pereira Filho

COORDENADOR DO PROJETO

Ricardo Oliveira e Silva

1995



Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia

DIRETORIA

Presidente

Hildoberto Carneiro de Oliveira

Secretário Executivo

Osmar Teixeira Costa

Vice-Presidente Região Nordeste

Arnaldo Afonso Alves de Carvalho

Vice-Secretário Executivo

Antonio Hélio Oliani

Vice-Presidente Região Centro-Oeste

Resalla Salum

Vice-Presidente Região Norte

Manoel de Almeida Moreira

Vice-Presidente Região Sul

Heitor Hentschel

COMISSÃO DE EDUCAÇÃO CONTINUADA

Hildoberto Carneiro de Oliveira

Osmar Teixeira Costa

Ivan Lemgruber

CLIMATÉRIO

Manual de Orientação

AUTORIA

Comissão Nacional Especializada de Climatério

Presidente: César Eduardo Fernandes

Vice-Presidente: Altamiro Araújo Campos

Secretário: Alberto Soares Pereira Filho

Aarão Mendes P. Neto

Alkidar Soares

Almir Antonio Urbanetz

Angela Maggio da Fonseca

Antonio Hélio Oliani

César Luiz Galhardo

Edmund Chada Baracat

Estephan José Moana

Francisco Manoelito Lima de Almeida

Ivis Bezerra

João Sabino Pinho Neto

José Arnaldo de Souza Ferreira

José Ferreira Nobre Formiga Filho

José Gomes Batista

José Mendes Aldrighi

José Weydson de Barros Leal

Laurival Antonio de Luca

Lourivaldo Rodrigues de Souza

Lucas Vianna Machado

Manoel de Almeida Moreira

Marcos Felipe Silva de Sá

Mauro A. Aldar

Nilson Roberto de Melo

Odilon Iannetta

Roberto Rinaldo de Oliveira

Ronald Perret Bossemeyer

Rosaly Rully Costa

Salim Wehba

Sonia Maria Rolim Rosa Lima

Participantes Convidados

Benedito Nelson dos Santos

Cláudia Donadio Calmon

Yokoyama

Lucia Helena de Azevedo

Marco Antonio Calheiros

Rogério Bonassi Machado

APRESENTAÇÃO

O anúncio de que 1995 seria o Ano do Associado significava, para nós, assumir compromisso com a prestação de serviços — este Manual é um exemplo.

A Comissão de Educação Continuada, atenta às dificuldades dos colegas tocoginecologistas e em sintonia com as Sociedade Federadas, procura estimular a divulgação do conhecimento sem, contudo, ignorar a necessidade cada vez maior de defender o profissional. Aqui, esta defesa foi consubstanciada na elaboração de um guia de orientação que respalda sua conduta.

Incontestavelmente, este projeto só pôde ser materializado graças à dedicação dos autores, especialistas consagrados, que produziram obra concisa, de leitura agradável e absolutamente atual.

É, pois, inegável a satisfação de cumprir mais uma etapa de nossa administração — a implementação do projeto "Manuais da FEBRASGO".

A DIRETORIA

Prólogo

Estamos conscientes de que os conceitos, a face semântica e as normas de assistência não são definitivos.

Nosso propósito é oferecer preceitos de adequada orientação no climatério.

Não conhecemos toda a verdade nem pretendemos ter esgotado os diferentes temas aqui descritos.

Frente à avalanche de publicações, muitas vezes contraditórias, procuramos só enunciar princípios vigentes de orientação consensual.

Este manual visa, enfim, além de despertar o interesse dos colegas, contribuir para melhorar a qualidade de vida da mulher no climatério.

Índice

Capítulos	Página
Conceito.....	41
Epidemiologia.....	56
Etiopatogenia e Fisiopatologia.....	68
Alterações Neuroendócrinas.....	913
Efeitos dos Hormônios no Sistema Nervoso Central.....	1422
Sexualidade.....	1930
Alterações Urogenitais e Dermatológicas.....	2235
Efeitos dos Hormônios e Alterações no Metabolismo Ósseo e Esqueleto.....	2643
Doença Cardiovasculares e TRH.....	3151
Avaliação Diagnóstica.....	3761
Estrogênios Utilizados em TRH.....	4879
Progestogênios.....	5285
Esquemas de TRH.....	5589
Nutrição.....	5996
Exercícios Físicos.....	62100
Tratamento Alternativo.....	63102
Anticoncepção no Climatério.....	65105
Câncer e TRH.....	68110
Glossário.....	72116

CONCEITO

Climatério é a fase da vida da mulher na qual ocorre a transição do período reprodutivo para o não reprodutivo. Menopausa é, simplesmente, a última menstruação. Síndrome climatérica é o elenco de sintomas que se manifesta neste período. Estes são os conceitos oficiais emitidos pela Sociedade Internacional da Menopausa, em 1976, durante o 1º Congresso Mundial de Climatério. Não obstante aceito universalmente, parece inconsistente o conceito de climatérico supra-exposto por encerrar apenas uma dimensão temporal pouco útil para a compreensão diagnóstico-terapêutica desta entidade. Por este motivo, e levando em consideração a necessidade de um enfoque contextual condizente com os conhecimentos atuais e a vivência no manejo diário da problemática climatérica, pode-se conceituar hoje este estado como um distúrbio endócrino que se expressa por uma deficiência de hormônios esteróides sexuais resultante da insuficiência ovariana secundária ao consumo de folículos primordiais que constituem o patrimônio genético de cada mulher. Apesar de ser uma condição fisiológica presente em todas as mulheres de meia-idade, pode

ter conseqüências patológicas em considerável proporção delas sob a forma de manifestações genitais e extragenitais nem sempre sintomáticas e cuja resultante é a aceleração do processo de envelhecimento sabidamente modulado, em parte, pelos esteróides sexuais. É clássico o conhecimento de fontes alternativas de produção destes esteróides, que se dão a medir na busca da manutenção da homeostase orgânica nesta fase da vida, quando declina a função ovariana. Na maioria das vezes, entretanto, mostra a prática que estas fontes (o estroma ovariano, as glândulas supra-renais e a gordura periférica) são insuficientes e/ou de ação efêmera na produção e/ou na conversão de precursores dos hormônios estrogênicos necessários à economia normal do organismo feminino.

Este enfoque do climatério, de aceitação tácita no presente, estabelece os pilares para as condutas adotadas por especialistas que pensam que o climatério "não é um evento breve na progressão da mulher ao longo do tempo mas uma condição a ser suportada desde o momento em que os ovários começam a claudicar até o fim da sua vida".

Ao longo deste extenso período de tempo têm lugar modificações biopsicossociais que ocorrem de maneira insidiosa e de forma variável de mulher para mulher, e configuram, em seu conjunto, a passagem do menacme para a senilidade, estabelecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como tendo início aos 65 anos. É durante a fase intermediária que ocorre a menopausa, ao redor dos 50 anos de idade, e seu diagnóstico clínico é feito de forma retrospectiva quando a amenorréia atinge 12 meses. É costume que se considere, como período pré e pós menopáusicos do climatério, o espaço de tempo imediatamente anterior e posterior ao momento da última menstruação, duração variável de 12 a 24 meses. Este período representa a perimenopausa.

Afirma Utian que, na atualidade, os cientistas estão, em geral, de acordo com que o climatério representa uma endocrinopatia ovariana verdadeira que afeta negativamente a saúde da mulher. Por definição, endocrinopatia é uma alteração morfofuncional que tem lugar numa glândula endócrina e que é capaz de causar uma modificação nos perfis hormonais circulatórios bem como nos órgãos-alvo, podendo, eventualmente, ter expressão clínica.

No caso do climatério, a constatação de quatro grupos de alterações identifica este estado como uma verdadeira endocrinopatia: alterações morfológicas (atrofia mamária e urogenital); alterações funcionais (distúrbios menstruais e sintomas vasomotores); alterações hormonais (queda dos níveis estrogênicos, desaparecimento da progesterona e elevação dos níveis de gonadotrofinas) e, por fim, alterações nos tecidos-alvo (por exemplo, perda da rugosidade e adelgaçamento da mucosa vaginal). A ablação dos ovários desencadeia este conjunto de alterações, o retardo do início da terapêutica de reposição hormonal (TRH) as agrava enquanto a TRH precoce as evita.

Ainda que o climatério seja um fenômeno universal, ele não é sempre sintomático, como já asseverado, e disto resulta o dilema de como interpretá-lo e manejá-lo. Recente classificação de Utian, de que existem quatro tipos de climatério, soluciona esta dificuldade.

Tipo A - Climatério espontâneo estrogênio-dependente (ovários intactos) - sem compensação ovariana.

Tipo B - Climatério espontâneo não estrogênio-dependente (ovários intactos) - com compensação ovariana.

Tipo C - Climatério por agenesia ovariana estrogênio-dependente (ovários ausentes).

Tipo D - Climatério iatrogênico estrogênio-dependente (ovários extraídos) - menopausa cirúrgica.

Da compreensão desta classificação resulta que apenas o climatério tipo B dispensaria reposição hormonal. Há, entretanto, a corrente de pensamento que assevera que todos os casos são passíveis de TRH e que tudo se resume, apenas, ao momento em que esta deva ter início, porque mesmo o climatério com compensação ovariana ou extra-ovariana, em dado momento, deixará de sê-lo, e a carência estrogênica se instalará mais tardiamente.

As conseqüências da carência estrogênica podem ter expressão clínica ou repercussão sistemática silenciosa. Se bem que os fenômenos vasomotores (fogachos, sudorese) e urogenitais (distúrbios menstruais, secura vaginal, disfunção urinária) possam ser muito modestos em muitas instâncias, é o dismetabolismo que causa danos de maior monta e severidade (doença cardiovascular, cerebrovascular e osteoporose). O conhecimento destes fatos é importante para que se tenha um enfoque não só curativo mas também preventivo, conveniente e oportunamente estabelecido. Não se deve esquecer que é neste momento da vida que a história natural das enfermidades degenerativas coincide com as manifestações de envelhecimento fisiológico e com o déficit de estrogênios. Da comprovação destes fatos, desenvolveu-se um novo método de assistência sanitária destinado a mulheres adultas: a medicina do climatério, uma nova subespecialidade médica.

Em 1992, a Associação Americana de Professores de Ginecologia e Obstetrícia, em sua reunião anual, declarou que "a assistência às mulheres pós-menopáusicas se converterá em nova subespecialidade no campo da ginecologia, merecedora de formação especial". Corroborando estes fatos, afirma Sarrel que "o ginecologista é o médico que pode reduzir significativamente a morte das mulheres", assim como Speroff vaticina que "o futuro do ginecologista é tornar-se o administrador da assistência à saúde da mulher". São consistentes estas afirmações na óptica do Comitê de Prática Clínica do Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas que considera este especialista como "o único médico que provê assistência à saúde da mulher". É, por isso, oportuno ter presente a afirmativa de Speroff de que "o climatério deve fazer lembrar às pacientes e aos médicos que é um momento para educar-se".

EPIDEMIOLOGIA

O Brasil encontra-se em fase adiantada de transição demográfica. A taxa de mortalidade vem decrescendo há mais de 40 anos (como atestam os quatro últimos censos) enquanto a taxa de natalidade decresceu significativamente nas duas últimas décadas. Em consequência, a taxa anual de crescimento de nossa população é de 1,89% (censo de 1991). Ainda que não amplamente disponíveis, os coeficientes demográficos relacionados à saúde vêm apresentando melhoria cuja repercussão sobre a qualidade de vida é positiva. Neste sentido, é relevante apontar o aumento da expectativa de vida ao nascer e a alteração da estrutura populacional em direção a um maior contingente de adultos. Calculou-se, em números redondos, que a população feminina do Brasil é de 75.000.000 e que o número de mulheres acima de 49 anos é de 10.000.000 (cerca de 13% do total); sabe-se, também, que a expectativa de vida da mulher brasileira aumentou e está em torno dos 70 anos. Levam estes dados a concluir que é considerável o contingente de mulheres climatéricas passíveis de assistência à saúde, seja curativa, seja preventiva. Considerando-se que, na prática, costuma-se iniciar o tratamento dos sintomas mais frequentes da falência ovariana nos primeiros anos da quinta década, adicione-se, por isso, mais uma boa parcela à população-alvo carente de assistência no climatério.

Em países desenvolvidos da América do Norte e Europa, não mais do que 20 % das mulheres com deficiência estrogênica recebem TRH. Igualmente, excetuando-se nos Estados Unidos, 75% das mulheres que iniciam a TRH abandonam-na durante os seis primeiros meses. Desconhecem-se cifras referentes ao Brasil e qualquer proporção citada seria meramente especulativa. Porém, é fácil imaginar que é ínfima a quantidade de mulheres brasileiras submetidas a este tipo de tratamento.

A problemática da aceitação à TRH é multifatorial aí, porém o seu denominador comum é a informação. Assim se expressa Stevenson: "A maioria das mulheres brasileiras considera a TRH como algum tipo de tratamento de beleza que lhes poderia causar câncer. Muito poucas compreendem a idéia de um verdadeiro tratamento de substituição que tem benefícios a curto e a longo prazo". Aduz, ainda, Stevenson: "Os médicos em geral, e muitos gineco-obstetras, estão ainda alheios aos conhecimentos atuais sobre o climatério e às possibilidades de melhoria da qualidade de vida das mulheres".

Do ponto de vista epidemiológico, é possível, por fim, considerar-se, desde logo, o climatério como importante problema de saúde pública que deve ser encarado prontamente, pelo ônus que acarreta à sociedade, a julgar pela taxa de morbiletalidade registrada nesta etapa da vida, quando significativa parcela de nossa população feminina sofre as consequências de processos, em geral evitáveis ou de fácil manejo.

ETIOPATOGENIA E FISIOPATOLOGIA

Faz-se necessário conhecer a fisiologia do ciclo ovariano para podermos entender o processo de desencadeamento do climatério.

O folículo é a unidade funcional dos ovários. Durante a embriogênese são formados de seis a oito milhões de folículos localizados na região cortical dos ovários. Cada folículo contém no seu interior o gameta feminino (ovócito). Como essas gametas estão em divisão meiótica, o seu número não mais aumentará e portanto, ao nascimento, as mulheres já têm determinado o número de folículos que será utilizado durante toda a sua vida.

Morfologicamente, quando formados, os folículos primordiais caracterizam-se pelo ovócito rodeado por uma camada de células do tipo escamosa (que vão corresponder a células da granulosa), uma lâmina basal sem suprimento sangüíneo.

Desde a vida fetal, os folículos primordiais são recrutados em grupos e passam a apresentar um crescimento. Durante este crescimento, passam por várias fases: folículo primário, folículo secundário, folículo terciário, folículo de De Graaf e folículo atrésico. Os folículos primordiais, primários e secundários são classificados como pré-antrais e os folículos terciários e de De Graaf, como antrais. O antro folicular forma-se quando os folículos alcançam 400mm de diâmetro. O fluido folicular acumula-se entre as células da granulosa, resultando na formação de pequena cavidade interna, em um dos pólos do ovócito.

As células da camada escamosa do folículo primordial vão sofrer diferenciação em células cubóides (granulosa) e este é o primeiro sinal do recrutamento. Estas células multiplicam-se formando múltiplas camadas. Nesta fase já é um folículo secundário e, quando apresenta duas a três camadas de células da granulosa, induz a diferenciação das células mesenquimais que o rodeiam, formando as camadas da teca.

As células da granulosa são ricas em receptores de hormônio folículo estimulante (FSH) e as células da teca em receptores de hormônio luteinizante (LH).

A esteroidogênese ovariana é feita através de uma interação entre as células da teca e da granulosa. Assim, sob a ação do LH, as células da teca convertem o colesterol em androgênios, principalmente androstenediona (A) e testosterona (T). Estes androgênios difundem-se para as células da granulosa onde,

por ação do FSH, são convertidos em estrogênios, principalmente estradiol (E_2). Os androgênios que caem na circulação podem ser convertidos, periféricamente, em estrona (E_1) (Figura 1).

Os folículos primordiais correspondem a 90-95 % do número total de folículos e não estão em fase de crescimento. O fenômeno do recrutamento se inicia ainda na vida fetal e estende-se até a menopausa. Não se conhece o verdadeiro mecanismo indutor do recrutamento folicular, mas sabe-se que ele independe da hipófise e é, provavelmente, conduzido por mecanismos parácrinos. Uma vez recrutados, os folículos desenvolvem-se pelas diferentes fases, até o folículo pré-ovulatório, ou entram em atresia. O processo de atresia é intenso na vida fetal, de tal forma que ao nascimento restam cerca de um a dois milhões de folículos ovarianos; na puberdade, ao redor de 400 mil e em torno dos 45 anos, por volta de oito a dez mil folículos. Portanto, a postura ovular seria de somente 400 mil folículos.

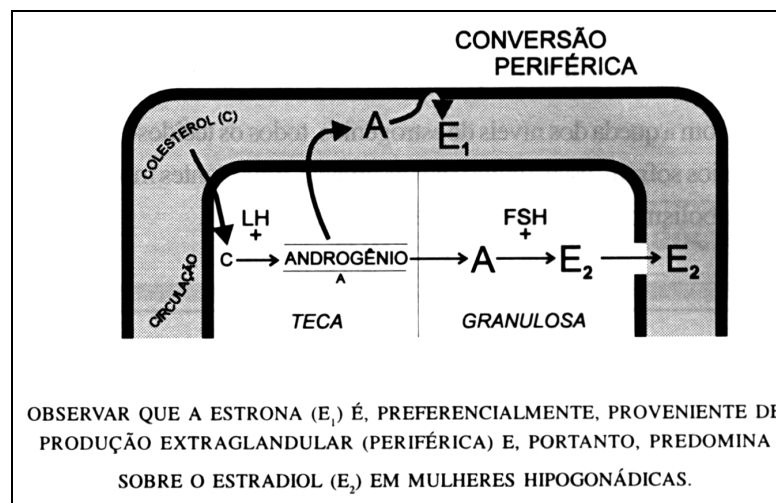


Figura 1- Esteroidogênese no folículo ovariano

O "consumo" folicular continua seu ritmo como decorrer dos anos de vida reprodutiva.

À medida em que a idade avança, a população folicular é menor e o recrutamento, embora contínuo, vai envolver um número menor de folículos, de tal forma que, a cada ciclo menstrual, menos folículos competirão entre si para se tornar o folículo dominante.

Esta menor "oferta" de folículos, por ciclo, terá como conseqüência uma diminuição de fertilidade e declínio das taxas de estrogênios e inibina, com conseqüente elevação dos níveis plasmáticos de FSH antes dos 45 anos de idade, mesmo daquelas mulheres que ainda menstruam ciclicamente.

Após a menopausa, esta população folicular esgota-se, não havendo mais possibilidade de uma interação entre as células da teca e da granulosa para a síntese de estradiol, uma vez que as células da granulosa regredem com os oócitos no processo de atresia. As células da teca incorporam-se ao estroma e, sob ação do LH, produzem androgênios, principalmente androstenediona.

Com o desaparecimento das células da granulosa, a maior parte dos estrogênios é produzida pela conversão periférica da androstenediona em estrona, bem mais fraca que o estradiol (Figura 1 e Tabela 1).

Com a queda dos níveis de estrogênios, todos os tecidos-alvo destes hormônios sofrem, assim como são observadas importantes modificações no metabolismo das lipoproteínas e do cálcio.

Tabela 1

Níveis séricos esteróides sexuais em mulheres na pré e pós-menopausa

ESTERÓIDE	PRÉ-MENOPAUSA		PRÉ-MENOPAUSA
	MÍNIMO	MÁXIMO	
E ₂ (pg/ml)	50-60 (FFI)	300-500 (FFT)	2-25
E ₁ (pg/ml)	30-40 (FFI)	150-300 (FFT)	20-60
P ₄ (ng/ml)	0,5-1,0 (FF)	10-20 (FL)	0,5
A (ng/ml)		1,0-2,0	0,3-1,0
T (ng/ml)		0,3-0,9	0,1-0,5

FFI= Fase Folicular Inicial

FF= Fase Folicular

FFT= Fase Folicular Tardia

FL= Fase Lútea

E₁= Estrona

E₂= Estradiol

P₄= Progesterona

A= Androstenediona

T= Testosterona

ALTERAÇÕES NEUROENDÓCRINAS

Ao aproximar-se o período do climatério feminino, usualmente começam a surgir alterações no ciclo menstrual, entre elas:

hiperpolimenorréia, oligomenorréia e amenorréia. Nessa fase, as ovulações tomam-se menos freqüentes e, em decorrência das alterações funcionais do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, poderão ocorrer cistos foliculares. Ao aproximar-se a menopausa, os ovários vão reduzindo seu volume, não respondendo à estimulação das gonadotrofinas e apresentando redução progressiva na síntese estrogênica, associada à elevação dos pulsos e níveis de FSH e LH. Os trabalhos científicos admitem que a falência ovariana decorre, principalmente, das alterações primárias do ovário.

O isolamento de ovários neurotransmissores hipotalâmicos tem possibilitado documentar o importante papel que estas substâncias exercem sobre a secreção dos neuropeptídeos hipofisários e, entre eles, destacamos as gonadotrofinas que são essenciais para a produção adequada dos esteróides. A maioria dos trabalhos estudou o mecanismo de ação da dopamina (DA), norepinefrina (NE) e da serotonina (5-HT), cujos teores elevados são detectados em vários sítios hipotalâmicos.

De outra parte, inúmeras investigações demonstraram a influência que outros produtos neuroendócrinos exercem na secreção de hormônios pituitários, entre eles destacamos: histamina, acetilcolina, opióides (endorfinas e encefalinas), ácido gama-aminobutírico (GABA) melanotonina, neurotensina e substância P. Não obstante as amplas investigações, o mecanismo preciso da regulação destas substâncias, bem como as suas relações com a síntese de gonadotrofinas, na atualidade, encontra-se obscuro.

De forma genérica, acredita-se que os neurotransmissores hipotalâmicos influenciam a regulação da secreção dos hormônios pituitários através do GnRH, somatostatina e hormônio regulador de tireotrofina, que atingirão, por sua vez, diretamente a hipófise e seus grupos celulares principais, através do sistema porta-hipofisário.

O GnRH é sintetizado no núcleo arqueado e transferido aos vasos portais (hipófise anterior) através do trato túbero-infundibular. A lesão dos tratos que interrompem os neurônios secretores de GnRH, que se projetam a outras regiões, que não a eminência média, não afeta a produção das gonadotrofinas. No entanto, a lesão do núcleo arqueado, ou do trato túbero-infundibular, ocasiona atrofia genital e amenorréia, pelo bloqueio da liberação do GnRH na artéria hipofisária superior; não ocorrendo, assim, produção de gonadotrofinas.

Com a produção pulsátil do GnRH haverá adequado controle do ciclo reprodutivo. Esta função depende de

uma inter-relação complexa entre neuro-hormônios, neuro-hormônios liberadores, gonadotrofinas hipofisárias e esteróides gonadais. Os efeitos dos feed-back positivos (estimuladores) e negativos (inibidores), através dos sistemas de alças, longa, curta e ultracurta, vão modular a síntese do GnRH. Entretanto, a sua secreção poderá ser alterada por estímulos oriundos dos centros superiores do sistema nervoso central (SNC), através de uma série de neurotransmissores destacando-se DA, NE, 5-HT e endorfinas.

Os trabalhos revelam a ação indutora da NE sobre o GnRH que, por sua vez, induz a liberação das gonadotrofinas, enquanto, sob as mesmas condições, a 5-HT exerce um efeito inibidor. Observações antagônicas são relatadas sobre a DA, precursora da NE na liberação das gonadotrofinas.

A estimulação elétrica direta na área pré-óptica do hipotálamo, ou injeções locais da NE ou progesterona (P₄), pode induzir ovulação e reiniciar o ciclo estral em ratas senis. Administração de dopamina (L-DOPA), inibidores da mono-amino-oxidase (MAO), que atuam em passos enzimáticos da síntese de catecolaminas e 5-HT, o ACTH, a prostaglandina, o estresse e outros agentes podem induzir a pseudogestação, em ratas jovens, e o ressurgimento do ciclo estral, em ratas senis.

Em mulheres normais, a injeção de DA ocasiona a diminuição do LH e da prolactina (PRL). Os trabalhos concluem que as catecolaminas possuem importante participação na indução isolada e na liberação pulsátil das gonadotrofinas.

O controle cíclico das gonadotrofinas está relacionado à área hipotalâmica basal e existem evidências histoquímicas de que ocorrem reduções nos níveis de catecolaminas, em áreas cerebrais e do hipotálamo, com exacerbação da atividade da MAO e catecol-O-metil-transferase (COMT).

A infusão de L-DOPA, precursora das catecolaminas, reinicia o fluxo menstrual em mulheres após a menopausa; este experimento demonstra as interações entre o SNC e seus múltiplos sistemas químicos, e também com o ovário e sua capacidade esteroidogênica.

Para melhor entender os sintomas clínicos do climatério, é necessário compreender as interações que existem entre os vários núcleos hipotalâmicos e que alguns dos sintomas não são específicos da deficiência estrogênica, mas relacionados às alterações psicológicas que se exacerbam. No entanto, como existem relações e passos enzimáticos comuns entre as várias vias metabólicas no hipotálamo, a deficiência estrogênica, as alterações estressantes do meio e as alterações próprias do envelhecimento vão desencadear ou contribuir para o surgimento das manifestações clínicas desse período. No caso da redução estrogênica do climatério, as modulações de catecolaminas, catecolestrogênios, prostaglandinas e 5-HT ao nível hipotalâmico, poderão potencializar as alterações psicológicas desse período.

Assim sendo, as alterações nos teores de DA e NE, da mesma forma que de seus metabolitos, podem nos ajudar a determinar o início do declínio da função reprodutiva no climatério e o início do surgimento dos processos de envelhecimento neuronal. Dessa forma, fica claro que não se compreende estudar as alterações neuroendócrinas, sem efetuar estudos paralelos e simultâneos dos distúrbios psicológicos, da

carência estrogênica e dos processos do envelhecimento ao longo do climatério. Estas condições quando analisadas simultaneamente nos encaminham para uma abordagem sempre holística do climatério, na qual a pessoa sempre deve ser observada no seu contexto sócio-econômico e cultural.

Entendendo como os fatores estressantes, a dieta e os exercícios atuam em vários tratos hipotalâmicos e, indiretamente, sobre os centros cíclico e tônico das gonadotrofinas e de outras substâncias hipofisárias, passamos a valorizar a importância da adequada orientação que a mulher deve receber ao longo de sua vida. Ao mesmo tempo, passamos a impedir que o desequilíbrio do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e suas glândulas correlatas (supra-renal, tireóide, tecido adiposo e etc.) seja estabelecido com variações pulsáteis amplas. Dessa forma, torna-se o climatério mais saudável (Figura 2).

O entendimento da atividade dinâmica dos tratos hipotalâmicos relacionados abaixo, bem como de algumas substâncias que direta ou indiretamente atuam nas diferentes vias metabólicas, facilitará a nossa compreensão.

Trato dopamina - Os neurônios são detectados sintetizando a DA no núcleo arqueado e no paraventricular. A elevação da DA está associada à redução de PRL e gonadotrofinas. A DA inibe o GnRH no hipotálamo e por conseguinte os níveis de FSH e LH.

SUBSTÂNCIA	1 A 5 anos de menopausa	> 5 anos
FSH	▲	N ou ▼
LH	▲	N ou ▼
PRL	▼	▼
DA	▲	▲
NE	▲	▼
5-HT	▲	▼
OPIÓIDES	▲	N ou ▼
GnRH	▲	▼
N= normal	▲	▼

Figura 2 - Neuroendocrinologia do climatério: alterações dos neurotransmissores.

Trato noradrenalina - Os neurônios que secretam a NE estão localizados no mesencéfalo e tronco cerebral inferior (TCI). No TCI também ocorre síntese de 5-HT. No trato túbero-infundibular a NE regula a liberação pulsátil do GnRH. Atribuem-se ao equilíbrio de síntese do GnRH, a estimulação de NE e a inibição de DA e 5-HT.

Dessa forma, medicações com ações farmacológicas efetivas ou distúrbios psicológicos que alteram a dinâmica hipotalâmica, bem como as substâncias relatadas abaixo, poderiam interferir na liberação pulsátil do GnRH ocasionando diversos quadros clínicos.

Substância P - Transmissor sensitivo da dor.

Colecistocinina - Hormônio intestinal detectado no cérebro, atuando em centros da fome, da saciedade e ingestão líquida.

Neurotensina - Substância vasodilatadora que atua no centro termorregulador, reduzindo a temperatura referencial.

Somatostatina - Peptídeo hipotalâmico que inibe a liberação de hormônio do crescimento (GH) e da PRL. Durante o estresse ocorre redução do GH em decorrência do aumento da somatostatina. A ablação do núcleo pré-óptico bloqueia o estresse.

TSH - Presente no cérebro, estômago, intestino e pâncreas. Inibe a insulina, *glucagon* e gastrina.

TRH - Além de atuar na síntese de TSH, promove a excitação do comportamento, anorexia em animais e elevação do humor em humanos. É estimulado pelo NE e inibido pela DA.

Endorfinas - A β -lipoproteína e o ACTH compartilham de um precursor comum — a proopiomelanocortina. A lipoproteína é degradada em β -MSH, melatonina, encefalina, α , γ e β endorfinas. Estas são dez vezes mais potentes que a morfina. Encontram-se elevados teores no sistema límbico (região das emoções impulsivas) e no tronco cerebral (reflexos da respiração), difundindo-se por todo o cérebro e sistema espinal.

Os principais produtos de secreção hipofisária, decorrentes do estresse intenso, são o ACTH e as β -lipoproteínas. No hipotálamo, na região do núcleo ventromedial, a β -endorfina é o principal produto.

Os opióides apresentam algumas propriedades já bem estabelecidas:

- estimulam GH, ACTH e inibem FSH, LH e TSH;
- não alteram a ação dos hormônios liberadores sobre a hipófise;
- estão localizados nos neurônios dopaminérgicos;
- o bloqueio dos receptores opióides aumenta a amplitude e a frequência dos pulsos do PSH;
- inibem indiretamente o IIRH;
- elevam a PRL por inibirem a dopamina, ocasionando amenorréia hipotalâmica;
- são mediadores da diminuição das gonadotrofinas e da elevação da PRL em mulheres submetidas a exercícios intensos e estresses crônicos.

Catecolestrogênios - Compostos químicos com duas faces ativas do ponto de vista farmacológico, devido sua configuração especial: a enzima estradiol-2 OH-hidroxilase está em níveis elevados no

hipotálamo, sendo a principal responsável pelas elevadas concentrações de 2-hidroxiestrone e não do estradiol e estrone.

A característica morfológica dos catecolestrogênios permite interagir tanto nos passos das catecolaminas quanto na via dos estrogênios, no hipotálamo.

Inibindo a tiroxina-lúdroxilase ou competindo com a catecol-Ometil-transferase, o catecolestrogênio modula a síntese do GnRH pois altera o tônus noradrenérgico e dopaminérgico.

Ocorrendo instabilidade na produção de NE e DA, os diferentes tratos hipotalâmicos que guardam relação com a área pré-óptica, o núcleo arqueado, a área paraventricular, o centro da fome, o centro termorregulador, o centro cíclico e o centro da vigília, entre outros, apresentarão alterações em suas vias metabólicas, desencadeando todas as manifestações clínicas e psicológicas que ocorrem nesse período.

O ginecologista, atento a todos esses entendimentos, perceberá rapidamente que o manuseio adequado do climatério deve ser conduzido de tal forma que o desequilíbrio do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal se estabeleça de forma lenta e gradativa. Assim, utilizando-se medicações com ação moduladora sobre o sistema de alças, longa, curta e ultracurta, bem como efetuando, para cada paciente, adequação em seu contexto sócio-econômico-cultural, o especialista fará com que este período torne-se tranqüilo, ausente de queixas tão variadas, transformando-o realmente em uma longa fase produtiva.

EFEITOS DOS HORMÔNIOS NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

As alterações nos níveis circulantes dos esteróides sexuais não estão associadas somente com a função reprodutiva, mas resultam também em mudanças significativas no humor e numa variedade de comportamentos não reprodutivos, desde a função sensomotora até as funções de memória e aprendizado.

Receptores celulares de esteróides sexuais foram identificados em áreas específicas do cérebro: hipófise; hipotálamo; sistema límbico; *locus coeruleus* e córtex cerebral. Evidentemente, a natureza não distribuiria estes receptores se eles não exercessem ações específicas nestas áreas.

Também no SNC de vários mamíferos, os estrogênios podem ser formados intracelularmente, a partir dos androgênios circulantes, através da ação de um complexo enzimático conhecido como aromatasas. Esta aromatização ocorre especificamente nos neurônios e esta atividade metabólica depende das condições hormonais, sendo influenciada por estímulos ambientais.

Mais recentemente, foi demonstrada uma nova via de biossíntese de esteróides, a partir do colesterol, nos oligodendrócitos e as substâncias assim produzidas foram denominadas neuro-esteróides. Acumulam-se no SNC, independentemente do suprimento pelas glândulas endócrinas periféricas. Graças a esta fonte, as concentrações de pregnenolona e dehidroepiandrosterona no cérebro são superiores aos níveis plasmáticos, contudo, o real significado, as implicações e aplicações clínicas ainda são desconhecidas. Estes achados abriram um vasto e fascinante campo de investigação que é a psiconeuroendocrinologia, que tem contribuído enormemente para a compreensão de inúmeras patologias, abrindo novas perspectivas terapêuticas.

ESTROGÊNIOS E SNC

Os estrogênios atuam nos neurônios por efeitos diretos e indutivos. Os efeitos diretos se fazem por via não genômica e ocorrem rapidamente. Por exemplo, os estrogênios alteram a atividade elétrica do hipotálamo, podendo afetar o limiar de convulsão, aumentando a excitabilidade neuronal. Devemos conhecer este fato ao prescrevermos estrogênios a portadoras de epilepsia. Os efeitos indutivos são de início retardado e duração prolongada. O mecanismo de ação ocorre pela indução do ácido ribonucléico (RNA) e síntese protéica por meio de mecanismos genômicos, via receptores hormonais, que, por sua vez, causam mudanças nos níveis de produtos genéticos específicos tais como enzimas sintetizadoras de neurotransmissores.

Os estrogênios possuem ações similares aos agentes antidepressivos sobre os neurotransmissores e seus receptores. Eles aumentam a disponibilidade da norepinefrina aumentando a sua liberação e inibindo a ação da MAO. As atividades adrenérgicas e serotoninérgicas podem ser alteradas pelos estrogênios através da modulação da sensibilidade dos receptores. Estrogênios podem, também, potencializar o sistema dopaminérgico, através da dessensibilização dos receptores pré-sinápticos da dopamina e através do mecanismo de *feed-back* do GABA.

Catecolestrogênios, formados localmente no SNC pela hidroxilação dos carbonos 2 e 4 (C₂ e C₄) do estradiol, também podem atuar nos receptores noradrenérgicos, fornecendo assim uma avenida adicional para a atuação dos esteróides.

Existem trabalhos na literatura mostrando resultados altamente significativos de altas doses de estrogênios em pacientes severamente deprimidas que não responderam aos tratamentos convencionais como a eletroconvulsoterapia, antidepressivos e psicoterapia. Entretanto, nas doses convencionais, os estrogênios poderão aliviar sintomas psiquiátricos menores como a irritabilidade, alterações do humor de curta duração, crises de choro e sentimentos de tristeza que tipicamente aparecem no climatério. Contudo, não há razões para acreditar que estas doses de estrogênios terão efeito benéfico significativo em distúrbios do temperamento de magnitude clínica, porém existem evidências de que os estrogênios potencializam os efeitos de alguns antidepressivos, fazendo com que pacientes na pós-menopausa respondam a doses menores de antidepressivo. O corolário desta observação é: mulher na pós-menopausa, cuja depressão é refratária aos antidepressivos, pode-se beneficiar com a adição do estrogênio.

Em contraste com a atuação dos estrogênios sobre o SNC, os progestogênios apresentam potentes propriedades anestésicas. A administração de doses elevadas induzem sonolência, tonteira, e mesmo sono profundo. Enquanto os estrogênios diminuem a atividade da MAO no SNC, aumentando os níveis de serotonina, os progestogênios possuem ação inversa, resultando em concentrações mais baixas de serotonina, predispondo a comportamentos disfóricos e depressivos.

Os estrogênios não atuam sobre o SNC somente induzindo alterações bioquímicas sobre os neurotransmissores e enzimas. Correlacionado com o ciclo estral dos roedores, há uma dramática remodelação das estruturas neuronais hipotalâmicas, caracterizada por uma perda, seguida de regeneração destas estruturas.

A remoção mecânica da inervação aferente do núcleo *arcuato* hipotalâmico resulta na degeneração dos neurônios e na perda das sinapses desta estrutura. Na rata ooforectomizada, a administração de estrogênio estimula a arborização neuronal e restaura o número de sinapses a 75%. Esta re-arborização dendrítica e recuperação das sinapses após o tratamento estrogênico é decorrente de um efeito trófico do estrogênio em regiões hormônio-sensíveis do cérebro.

A adição de estrogênio a culturas *in vitro* de neurônios diferenciados da amígdala e do hipotálamo prolongam as suas sobrevivências. Assim, os estrogênios podem atuar diretamente no neurônio, promovendo a sua sobrevivência ou estimulando a produção neuronal de um fator neurotrófico.

Um destes fatores é o fator de crescimento neuronal (NGF), produzido por neurônios colinérgicos que originam-se nos núcleos do prosencéfalo basal. Estes núcleos são as principais fontes de inervação colinérgica do hipotálamo, hipocampo, sistema límbico e córtex cerebral.

Este sistema colinérgico está envolvido na maioria das funções da memória

Diante das ações estrogênicas sobre o SNC, podemos imaginar que o climatério, caracterizado pela falência progressiva da função ovariana, acarretará várias e, às vezes, profundas alterações, num espectro que vai desde depressão e diminuição da capacidade cognitiva até quadros que envolvemos reflexos sensomotores, o equilíbrio, o parkinsonismo e a demência senil do tipo Alzheimer.

FALÊNCIA ESTROGÊNICA E ATIVIDADE CEREBRAL

Os neurônios deste sistema colinérgico são os que sofrem as primeiras e mais pronunciadas alterações degenerativas vistas no desenvolvimento da doença de Alzheimer.

Um forte argumento em favor do papel dos estrogênios na expressão desta patologia pode ser inferido examinando-se a sua epidemiologia. A incidência da doença é maior em mulheres do que em homens (1,5 a 3 vezes maior) e atinge preferentemente mulheres acima de 65 anos. A chance de uma mulher que teve enfarte do miocárdio desenvolver a doença de Alzheimer é cinco vezes maior do que as que não tiveram enfarte. Como a doença cardiovascular na mulher é considerada uma expressão da deficiência estrogênica, a demência associada pode também ser uma expressão deste déficit estrogênico. As pacientes obesas são menos propensas a desenvolver a doença de Alzheimer, e este fato pode estar relacionado com a maior produção extra-ovariana de estrogênios que ocorre no tecido adiposo.

ESTROGÊNIOS E REFLEXOS PSICOMOTORES

É sabido que os estrogênios conferem efetiva proteção contra a perda de massa óssea que ocorre na osteoporose tipo 1. Esta ação reduz significativamente o risco de fratura do colo do fêmur. Apesar desta proteção ser atribuída aos efeitos dos estrogênios, diminuindo a atividade osteoclástica, dados epidemiológicos sugerem que esta proteção, em parte, pode ser mediada através de ações no SNC.

Antes dos 70 anos de idade; a densidade mineral óssea prediz, com razoável exatidão, o risco de fratura da bacia. Após 70 anos, a perda óssea não se correlaciona mais com o aumento exponencial observado na incidência de fratura de bacia. Algum outro fator ou fatores relacionados com a idade seriam responsáveis pelas fraturas de bacia ocorridas após os 70 anos. Se observarmos o aumento exponencial da incidência de Alzheimer após os 70 anos, veremos que ele se superpõe exatamente ao aumento exponencial da fratura de bacia. De fato, demência e diminuição da velocidade psicomotora, ou um retardo da integração central de um estímulo sensitivo, parecem ser os fatores de risco mais importantes para a fratura de bacia nesta faixa etária. Com base nestas associações, postula-se que o processo neurodegenerativo do envelhecimento está associado com a diminuição da velocidade da integração central de um estímulo sensitivo. Como consequência, a geração de uma resposta apropriada e a tempo, quando se perde o equilíbrio, é retardada. Assim, quando o indivíduo tropeça, ele é incapaz de estender o antebraço a tempo de amortecer a sua queda e terá mais chance de cair com todo o impacto diretamente sobre a bacia. Isto explica a discrepância entre as incidências de fratura de punho (Colles) e da bacia, depois dos 70 anos, pois ambas são fraturas

osteoporóticas e deveriam manter-se paralelas. O que se verifica é que, enquanto a incidência da fratura de bacia sofre um aumento exponencial, a de Colles permanece estável ou mesmo diminui.

Testes que avaliam a velocidade psicomotora revelam que o tempo necessário para cumprir a tarefa é de 1,5 a 2 vezes maior nas pacientes que sofreram fratura de bacia, comparado com o das mulheres da mesma idade com fraturas do punho. Estes mesmos testes foram comparados entre mulheres usuárias de estrogênios e não usuárias, de idades semelhantes. Escores significativamente melhores foram obtidos pelas usuárias de estrogênios. Também os níveis séricos de sulfato de estrona são inferiores nas mulheres com doença de Alzheimer comparados com mulheres senis sem a doença.

REPERCUSSÕES SOBRE A SEXUALIDADE

Lembramos que, na pós-menopausa, o ovário não é um órgão morto. Ele continua ativo e, às vezes, hiperativo. Perde apenas a sua função reprodutiva, por falência do aparelho folicular, porém sua função endócrina permanece, só que de uma maneira diferente. Não havendo folículos e respectivas células da granulosa, não haverá produção estrogênica, o que levará a um aumento do FSH e LH, por falta *do feed-back* negativo e do inibina. O LH aumentado irá manter o estímulo trófico sobre as células do estroma ovariano, que possuem receptores para LH e continuarão produzindo os esteróides que são próprios deste compartimento, principalmente testosterona e androstenediona.

Devemos sempre considerar o ovário após a menopausa como uma glândula produtora de androgênios, que eventualmente poderão ser aromatizados periféricamente em estrogênios.

As pesquisas mostram que estrogênios e androgênios têm ações diferentes sobre a libido e a sexualidade.

Estrogênios atuam periféricamente aumentando a vascularização, lubrificação, elasticidade e trofismo da vagina, conseqüentemente diminuindo a dispareunia e, neste sentido, melhorando o ato físico do coito. Contudo, eles são desprovidos de efeitos sobre os aspectos motivacionais do comportamento sexual, tais como desejo, fantasias, auto-erotismo e gratificação.

Os androgênios, ao contrário, tanto no homem como na mulher, atuam principalmente nos aspectos motivacionais ou libidinais, e não na resposta fisiológica periférica. Estudos em primatas não humanos sustentam a conclusão de que a testosterona exerce seus efeitos sobre o desejo sexual via mecanismos que atuam diretamente no cérebro, e não através de ações nos tecidos periféricos. A ilação imediata destes conhecimentos é que nas pacientes ooforectomizadas, na pré ou pós-menopausa, a reposição hormonal deverá incluir necessariamente um androgênio, seja na forma de metiltestosterona (2,5 mg diárias por via oral) ou enantato de testosterona (75 mg em injeções intramusculares mensais).

Na realidade, o emprego de estrogênios associados a progestogênios não androgênicos, como a medroxiprogesterona ou acetato de ciproterona, pode diminuir a libido da paciente. Uma das razões é que os estrogênios além de diminuir, pelo *feed-back* negativo, os níveis do LH, e conseqüentemente os dos androgênios ovarianos, aumentam a produção hepática da globulina fixadora dos esteróides sexuais (SHBG), que tem uma afinidade maior pela testosterona quando comparada com os estrogênios. Este aumento da SHBG resulta numa maior conjugação da testosterona, diminuindo a sua fração livre que é a

biologicamente ativa.

Nos casos em que a paciente relata diminuição da libido com a TRH, a substituição do progestogênio por um derivado 19-nor poderá melhorar o quadro. Caso contrário, deve-se acrescentar a testosterona.

SEXUALIDADE

Não é de hoje que se pesquisa e questiona a sexualidade humana, tal a magnitude do tema, e é cada vez maior o interesse demonstrado em se estudar as alterações que a mulher climatérica pode apresentar na sua sexualidade.

Seja qual for a evolução da sintomatologia do climatério, efetivamente manifesto ou uma tranqüila passagem, tais fenômenos estão diretamente relacionados à perda da função endócrina e reprodutiva.

Vários são os fatores que interferem nesta travessia que a mulher faz entre o menacme e senectude. Não são apenas os fenômenos que podem influenciar no comportamento desta mulher, mas também os fenômenos sócio-culturais e psicológicos. São inúmeros os trabalhos que demonstram a influência que o meio ambiente pode exercer sobre a mulher e as conseqüências nefandas, ou não, que este meio acarreta no momento em que a mesma transpõe o climatério.

FATORES SÓCIO-CULTURAIS E PSICOLÓGICOS

Conseguimos melhorar, significativamente, nossa expectativa de vida. Hoje vivemos mais do que há 500.000 anos atrás e podemos afirmar que um terço da existência feminina se passa no climatério.

Nascer, crescer, reproduzir, envelhecer e morrer, é a cronologia que a condição humana nos impõe.

Homens e mulheres sofrem, com o passar dos anos, o impacto da depleção hormonal. No homem, as mudanças observadas na forma do seu corpo parecem influenciar menos a resposta sexual e o desejo. Com a queda da testosterona — hormônio importante na atividade sexual masculina — há um decréscimo dessa atividade, porém esta queda é lenta e, como o fator sócio-cultural influencia diretamente sem superestimar as alterações físicas, as repercussões sexuais tornar-se-ão conseqüentemente graduais e assimiláveis.

Na mulher, os fenômenos ocorrem de maneira diferente. Há uma queda súbita dos níveis hormonais, as modificações corpóreas tornam-se tão evidentes que ela submete-se a todo tipo de tratamento que lhe preserve a juventude, tão enaltecida e exigida pela sociedade, tomando-se refém destas modificações fisiológicas e verdadeira prisioneira de armadilhas que prometem, ilusoriamente, "a juventude eterna". Com isto, a auto estima diminui, tornando-se difícil a atividade sexual permanecer inalterada.

Outras mulheres sentem-se temerosas e ansiosas por acharem que as "boas velhinhas" são as que sublimam o sexo, enterrando-se em fastidiosos trabalhos manuais ou vagando pelas naves centrais das igrejas, rezando e tornando-se mudas sexuais, procurando sufocar as manifestações eróticas, por serem

estas ridículas e imorais. O preconceito que está arraigado nelas é o de que o seu destino é apenas a função procriativa. Cessada esta função, filhos criados e fora de casa, deve ser anulada qualquer fantasia erótica ou sensação sexual remanescente, determinando que o tempo marque de forma inexorável a extinção dos desejos sexuais.

Somos portadores de gens e temos o dever cósmico de transmitir esta mensagem à posteridade. Não queremos questionar a procriação. O que se questiona é que o sexo seja apenas uma invenção para produzir meninos e meninas. É mítica a relação ainda hoje existente de que a função reprodutiva seja determinante de nossa função sexual. Portanto, é inverídica a colocação de que o sexo esteja essencialmente ligado aos fenômenos reprodutivos, pois, se assim fosse, todas as idosas seriam assexuadas e, obrigatoriamente, também o seriam as inférteis, crença antiga, bíblica, de que a mulher vale pelo seu útero. Porém, hoje, somente nos seres não humanos, o sexo está a serviço exclusivo da reprodução, pois a função sexual em si é muito mais abrangente do que a capacidade reprodutiva.

Existem mulheres que apresentam redução do desejo sexual após a menopausa. É importante questionar se esta perda é real ou apenas uma desculpa para encerrar sua vida sexual que foi insatisfatória.

Com o intuito de demonstrar a estreita relação entre os fatores culturais e as alterações sexuais acarretadas à mulher climatérica, estudos demonstraram que, em algumas sociedades, há uma recompensa para as mulheres que atingiram o fim do período fértil. Conseqüentemente, nestas mulheres, as alterações físicas e psicológicas inerentes à idade são diferentes daquelas de outras sociedades em que são "punidas" por terem chegado ao fim de sua capacidade reprodutiva.

FATORES BIOLÓGICOS

Um outro grande mito é considerar a sexualidade feminina como conseqüência direta da liberação dos esteróides ovarianos.

O estrogênio não é responsável pelo desejo sexual. A maioria das mulheres não sentem o retardo da resposta sexual ou a diminuição do desejo que os homens experimentam.

A função sexual e a satisfação não desaparecem, sofrem apenas modificações. Dentre os fatores responsáveis pelo desejo sexual, em homens e mulheres, destaca-se a ação da testosterona. Assim, as mulheres que se queixam de redução do desejo sexual na menopausa devem atribuir à diminuição da testosterona e não à redução estrogênica. Quando decresce a produção estrogênica na mulher climatérica, a lubrificação vaginal é lenta, em torno de um a cinco minutos, enquanto que na jovem é de quinze a trinta segundos. Há, também, diminuição das dimensões e da capacidade expansiva da vagina e, se a atrofia vaginal for importante, pode haver dispareunia. O coxim tissular da parede superior da vagina, que serve de proteção à uretra e à bexiga, está adelgado, dando como resultado imediato uma exposição maior à ação mecânica do coito causando, algumas vezes, cistites e, por este motivo, as alterações físicas tornam-se de tal magnitude que interferem no ato sexual.

Se a mulher tinha prazer sexual antes da menopausa, continuará com atividade sexual regular. Não existe motivo, do ponto de vista científico, que comprove que a relação sexual não possa ser satisfatória como

antes. O corpo da mulher tende a permanecer erótico e erotizável durante toda a vida.

É importante reiterar que o organismo, com o passar dos anos, modifica-se como um todo e a sexualidade também se transforma. A resposta erótica na mulher idosa não é menor do que na jovem, é apenas diferente, pois os anos podem reduzir a força, mas jamais bloquear o desejo ou anular a resposta.

ALTERAÇÕES UROGENITAIS E DERMATOLÓGICAS

A deficiência estrogênica que ocorre na pós-menopausa acarreta modificações importantes, tanto na pele quanto nas mucosas, responsáveis por uma série de alterações dermatológicas e urogenitais. Essas alterações não são nem mais nem menos importantes do que no resto do organismo, mas o impacto que acarretam é o suficiente para constituir muitas vezes o problema mais importante da mulher nesta faixa etária.

As modificações urinárias inerentes à idade levam com extrema freqüência ao surgimento de problemas severos dos quais provavelmente um dos de maior importância psicossocial seja a incontinência urinária, a qual tem efeito profundo na qualidade de vida da mulher, influenciando negativamente e constituindo motivo de insegurança no relacionamento familiar, sexual e na integração social.

O processo fisiopatológico que acarreta estas modificações é o mesmo: o hipoestrogenismo.

ALTERAÇÕES UROGENITAIS

As mudanças do trofismo, que ocorrem pela insuficiência estrogênica, nas mucosas do trato genital do aparelho urinário, levam a sintomas diversos, como: secura vaginal; prurido vulvar; dispareunia; urgência miccional; nictúria; disúria e predisposição a infecções urogenitais.

Na vagina observa-se debilidade do epitélio, falta de glicogênio nas células epiteliais, mudança do pH, diminuição da espessura da mucosa e estreitamento progressivo do intróito e do canal vaginais. A atrofia determinada pela diminuição dos estrogênios leva à perda da rugosidade e à maior secura vaginal, sendo os bacilos de Döderlein substituídos por flora inespecífica, tornando o meio vaginal alcalino. É comum serem observadas erosões e aderências. Em decorrência destas alterações, pode ocorrer dispareunia, sangramento durante o coito, infecção secundária, corrimento e prurido.

Na cérvix também ocorrem alterações relevantes, como: diminui o teor de glicogênio à medida que avança a menopausa; atrofiam-se as glândulas endocervicais; há diminuição do muco; aumento da viscosidade e redução da arborização estrogênica. O teste de Schiller revela coloração amarelo-pálida.

O endométrio tende à atrofia, o que predispõe a perdas sangüíneas devido principalmente às alterações vasculares regressivas. Nas tubas há redução da luz, ausência de secreção e de motilidade.

Na vulva, a privação estrogênica leva a alterações importantes. Observa-se diminuição dos pêlos pubianos, os quais tornam-se mais finos; os grandes lábios apresentam menor conteúdo de tecido elástico e de gordura subcutânea, favorecendo o enrugamento da pele; os pequenos lábios tornam-se proeminentes; as glândulas de Bartholin atrofiam e o clitóris torna-se pouco proeminente. Ao lado destas alterações, são mais freqüentes, neste período etário, alterações patológicas como as distrofias vulvares (distrofia hipoplásica ou líquen escleroso, distrofias hiperplásica e mista). Estas alterações levam a sintomatologia exuberante representada por prurido, ardor, disúria e dispareunia.

As modificações do trofismo, tanto na mucosa do trato urinário como na estática vesical, podem levar à irritabilidade vesical, disúria, resíduo urinário e cistites freqüentes. As porções distais, da vagina e da uretra, têm a mesma origem embriológica, ou seja, do seio urogenital, e ambas são revestidas por epitélio escamoso não queratinizado. Pela atrofia ocorre diminuição de calibre do terço distal da uretra. A partir dessas modificações, existem três sintomas básicos no climatério: síndrome uretral; incontinência urinária e dificuldade de esvaziamento vesical.

Define-se síndrome uretral como uma série de manifestações clínicas, tais como: poliúria; polaciúria; disúria e sensação de micção iminente. Estes sintomas estão associados à urina estéril e dor no abdome inferior, melhorando com a micção. Alguns autores acreditam que exista fator psicossomático associado.

Quanto à incontinência urinária, sabe-se que as mulheres na pós-menopausa têm a pressão uretral diminuída, relacionada à queda de estrogênios, porém, mudanças decorrentes da própria idade, como diminuição da circulação sangüínea, estimulação insuficiente dos receptores alfa-adrenérgicos e atrofia do tecido conjuntivo, devem ser consideradas. O assoalho pélvico sofre as conseqüências da atrofia músculo-aponeurótica progressiva e, se houver participação de outros fatores etiológicos, como lesões traumáticas e obstétricas, surgem o prolapso e a incontinência urinária de esforço.

A dificuldade de esvaziamento vesical decorre da obstrução da uretra distal e da diminuição do seu calibre, impedindo o fluxo normal pela uretra. Associa-se a fluxo lento e intermitente, esforço para urinar, esvaziamento vesical incompleto e gotejamento de urina após a micção. Estas mudanças levam a maior propensão às infecções do trato urinário.

ALTERAÇÕES DERMATOLÓGICAS

As alterações dermatológicas têm assumido importância cada vez maior em virtude do aumento da vida média das mulheres e das melhores condições de vida, refletindo, mais do que qualquer outro órgão, as condições de saúde, a idade e o estado endócrino.

As principais alterações dermatológicas no climatério são representadas pelo envelhecimento cutâneo, aparecimento de rugas, alterações da pigmentação, dos anexos cutâneos e dos cabelos.

ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

O envelhecimento cutâneo é evidenciado pela diminuição das secreções endócrinas e estreitamento das arteríolas cutâneas, afetando as reações enzimáticas do tecido conjuntivo e estruturas epiteliais, interferindo com a nutrição tissular e com o metabolismo do colágeno, elástico dos vasos, do tecido adiposo e dos músculos.

As alterações cutâneas podem ser evidenciadas nas diferentes camadas da pele: epiderme; derme e hipoderme. Dependem de fatores individuais, geneticamente determinados, onde interferem os ambientes externo e interno, aos quais a pele foi exposta durante a vida.

Na epiderme, a camada córnea está marcadamente reduzida, embora possa haver áreas de espessamento hiperkeratótico. A descamação, principalmente nas extremidades, é bem marcada, sendo basicamente causada por diminuição da secreção sebácea, por mudanças nos lipídios, associadas a menor conteúdo de água, predispondo a pele a maior ressecamento e presença de fissuras, com resistência diminuída à agressão de substâncias alcalinas, como sabões e outros produtos químicos. A epiderme subjacente está adelgada, com achatamento das cristas interpapilares e da junção dermoepidérmica, que antes mostrava aspecto ondulado. Há variações no tamanho e na forma das células da camada basal que apresentam distribuição desordenada.

A derme reduz a espessura com perda das fibras elásticas e do colágeno. As fibras elásticas ficam mais amorfas e as colágenas afinam-se. Essas alterações são também responsáveis pelo enrugamento, muito embora grandes sulcos possam decorrer de alterações da hipoderme e da massa muscular. Na pós-menopausa, o colágeno declina cerca de 2,1% ao ano, estando relacionado aos anos de menopausa e não à idade cronológica.

A hipoderme também poderá diminuir com a idade, agravando as condições da pele que, além de mais fina e vulnerável, ficará mais desprotegida sem o seu acolchoamento adiposo, favorecendo o enrugamento.

RUGAS

Com o envelhecimento, a pele perde a elasticidade, os músculos enfraquecem e ficam frouxos, o coxim subcutâneo dissolve-se e a pele perde o apoio levando ao aparecimento das rugas. A cronologia e o aparecimento das rugas são variáveis de pessoa para pessoa. Aparecem sulcos em todas as direções: horizontais na frente e nariz; pregas nas pálpebras e canto externo dos olhos, de onde se espalham rugas oblíquas — os "pés-de-galinha"; verticais na glabella, no lábio superior e na frente da orelha, além de uma ruga oblíqua importante no sulco nasolabial.

ALTERAÇÕES DA PIGMENTAÇÃO CUTÂNEA

Com a idade, há uma progressiva redução do número de melanócitos dopa-positivos da pele com conseqüente formação de manchas hipocrômicas. Há também formação de sardas (pequenas manchas pigmentadas, castanhas) que surgem no rosto e no corpo de certas pessoas, sobretudo nas de pele muito

clara, devido ao aumento da deposição de melanina. Surgem também melanoses (pigmentos pretos pelo depósito abundante de melanina). Estas alterações ocorrem em 50% dos indivíduos acima de 45 anos, devido à hiperplasia localizada de melanócitos da junção dermoepidérmica.

ALTERAÇÕES DOS ANEXOS CUTÂNEOS

Os pêlos diminuem, em número e volume, e embranquecem. Primeiro diminuem os corporais, seguidos dos pêlos do púbis e das axilas. Acima dos 60 anos, grande parte das mulheres não tem pêlos axilares e apresentam declínio acentuado dos pubianos. Os pêlos das pernas também diminuem, em número e volume. Paradoxalmente, aparecem pêlos terminais faciais, com aumento da espessura e comprimento. Além da idade cronológica, fatores hormonais e hereditários também são importantes,

As glândulas sudoríparas e sebáceas diminuem, em tamanho e função, em graus variáveis.

CABELOS

As alterações mais freqüentemente observadas nos cabelos, no climatério, são o embranquecimento e a queda. O embranquecimento inicia-se nas têmporas, em faixa etária que depende de raça e hereditariedade, disseminando-se, gradualmente, pelo couro cabeludo. O cabelo branco, por si só, não pode ser considerado como uma expressão de pré-senescência, podendo estar presente até em indivíduos de pouca idade.

A queda de cabelo se processa de maneira difusa, há uma mudança gradual na espessura dos cabelos do occipito para o ápice. Geralmente, essa diminuição de cabelos é imperceptível cosmeticamente, mas torna-se evidente na senilidade.

CUIDADOS COM A PELE

A estrogenerapia, feita de acordo com os esquemas prescritos para mulheres climatéricas, atua não só como terapêutica mas também como preventivo das alterações descritas da pele.

A pele seca e escamosa é quase sempre reversível com reposição de hormônios sexuais apropriados. É evidente que os hormônios sexuais e, em particular os estrogênios, desempenham importante papel na manutenção da qualidade da pele da mulher, pois segundo vários estudos existem receptores para estrogênios na pele.

A produção de colágeno aumenta após a administração de estrogênios, os quais alteram a polimerização de mucopolissacarídeos. Esta terapêutica também melhora o conteúdo de água no fluido intercelular da derme, pelo aumento da síntese de ácido hialurônico.

A alimentação rica em água e vitaminas, assim como o repouso, as massagens e a limpeza adequada da pele, complementam a terapêutica.

EFEITOS DOS HORMÔNIOS E ALTERAÇÕES NO METABOLISMO ÓSSEO E ESQUELETO

A osteoporose é o processo de perda quantitativa da densidade óssea por unidade de volume, com a manutenção das propriedades qualitativas e diminuição de osso normalmente mineralizado. Esta **alteração** é responsável pelo desequilíbrio da mecânica do esqueleto, propiciando aumento do número de fraturas, marcadamente na coluna, no colo do fêmur e no segmento distal do rádio.

As alterações estruturais conhecidas são a redução trabecular, em tamanho e número, e o adelgaçamento da região cortical, com maior comprometimento da estrutura trabecular.

Apesar dos grandes avanços no conhecimento da histoquímica e do metabolismo ósseo, a osteoporose continua com alguns aspectos básicos da etiologia ainda desconhecidos. Há casos em que um distúrbio conhecido como a imobilização prolongada, os distúrbios metabólicos, as endocrinopatias ou o uso de fármacos pode ser responsabilizado, mas na grande maioria é impossível identificar-se a causa específica. Em virtude deste fato, bem como da coincidência de manifestações clínicas em mulheres adultas jovens, em mulheres na pós-menopausa, ou em velhas, reconhecem-se dois tipos de osteoporose: primária e secundária.

Na osteoporose primária enquadram-se a da pós-menopausa, a senil e a iopática da mulher adulta jovem. Quanto à secundária, implicam-se aquelas relacionadas aos distúrbios metabólicos, endócrinos, reumáticos, gastro-intestinais, neoplásicos ou por iatrogenia.

Com referência à osteoporose da pós-menopausa, nos Estados Unidos constitui um problema de saúde pública, pois afeta 25 milhões de mulheres, com média anual de 1,3 milhões de fraturas e custo estimado de sete a dez bilhões de dólares. No Brasil, embora a fragilidade de nossas estatísticas não permita maiores informações, podemos afirmar que o problema agrava-se a cada ano, principalmente pelo aumento relativo da população de mulheres menopausadas e aumento da expectativa de vida deste grupo.

FISIOLOGIA DO METABOLISMO ÓSSEO

O esqueleto sofre contínuo processo fisiológico de remodelação. Este, aparentemente, ocorre em toda a

massa óssea, em pontos focais e com intermitência cronológica. Ocorrem estágios sucessivos de repouso, ativação, reabsorção, fase reversa, formação, com posterior repouso e início de novo ciclo após determinado estímulo. A atividade de reabsorção e remodelação óssea é focal, autônoma e regionalmente regulada através de citocinas, que após sua ativação concursam sem necessidade de intervenção. O crescimento radial do osso aumenta até a faixa de 30 a 35 anos, mesmo após o término do crescimento linear, com o fechamento das epífises dos ossos longos.

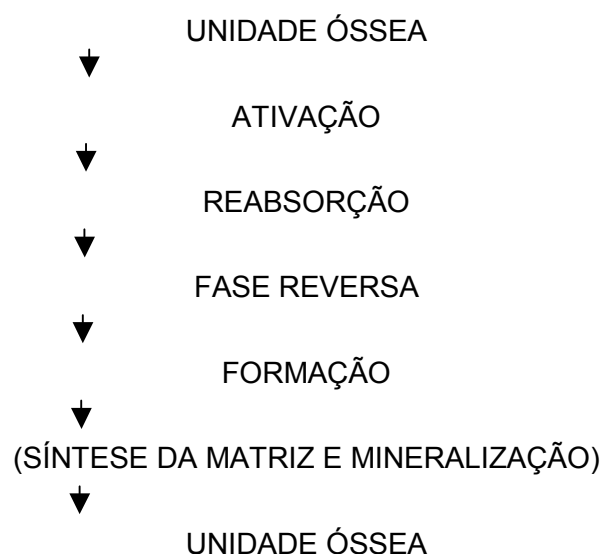
No homem a massa óssea é de 25 a 30% maior do que na mulher, sendo 10% maior no de raça negra. O pico da massa óssea aparece entre a terceira e a quarta década da vida. O esqueleto é formado por osso compacto ou cortical, de baixa porosidade e pequena superfície com participação de mais ou menos 80% do total, e cerca de 20% de osso trabecular ou esponjoso de alta porosidade. O primeiro é predominante nas diáfises dos ossos longos, enquanto o último forma vértebras, pelve, demais ossos chatos e extremidades dos ossos longos.

Na mulher, durante o ciclo biológico normal, há perda de 35% do osso cortical e 50% do osso trabecular, enquanto o homem perde dois terços desta quantidade. Entre 30 e 49 anos, a mulher perde 0,18%/ano do osso esponjoso, com aumento para 1-4%/ano, nos cinco primeiros anos após a menopausa.

Histologicamente, o tecido ósseo é formado por uma parte chamada de tecido compacto e outra de tecido esponjoso, as quais são formadas por dois tipos de células:

- osteoblastos - responsáveis pela formação óssea;
- osteoclastos - responsáveis pelo processo de reabsorção óssea.

O sistema ósseo passa sempre por um fenômeno dinâmico, denominado de remodelação óssea. Esse fenômeno ocorre em todo o esqueleto, em locais específicos, observando vários estágios, em cada unidade:



Esse mecanismo acompanha o desenvolvimento físico da mulher e está inteiramente relacionado às modificações do seu sistema endócrino, que por sua vez sofre alterações de acordo com a faixa etária à

qual se encontra.

O que ocorre no período pós-menopausal é maior perda da massa óssea, sendo esta provocada por desequilíbrio entre o processo de remodelação (osteoblastos) e o da reabsorção (osteoclastos), com predomínio deste.

FISIOPATOLOGIA DA OSTEOPOROSE PÓS-MENOPÁUSICA

A fisiopatologia da osteoporose é complexa, no entanto, o conhecimento de fatos importantes relativos ao metabolismo ósseo indicam os fatores celulares, fisiológicos e metabólicos como básicos na sua dinâmica.

Várias modificações importantes são observadas na osteoporose, sendo a mais significativa o aumento da reabsorção óssea, que possivelmente é a causa da redução da massa esquelética.

Embora não sejam totalmente esclarecidos os mecanismos celulares envolvidos nas modificações da remodelação óssea induzida pelo déficit estrogênico, esta associação é consensual.

É importante estabelecermos a diferença entre a osteopenia que cursa em função da idade, comum aos dois sexos, e a osteoporose que resulta do déficit estrogênico. A primeira é insidiosa, enquanto a segunda resulta de significativa aceleração da perda óssea que ocorre logo nos primeiros anos da pós-menopausa.

Recentes estudos apontam para a presença de receptores estrogênicos no osso, localizados nos osteoblastos e osteoclastos. Na fisiopatologia da osteoporose pós-menopáusicas estão implicados os estrogênios e as substâncias responsáveis pela homeostase do cálcio, particularmente a calcitonina, a vitamina D e seus metabólitos, o paratormônio e as citocinas.

ESTROGÊNIO

O estrogênio apresenta dois tipos de ação sobre o metabolismo ósseo, uma direta e outra indireta.

Ação direta: liga-se aos seus receptores, tanto nos osteoclastos, diminuindo a reabsorção, quanto nos osteoblastos, aumentando a formação óssea.

Ação indireta:

- aumenta a liberação de calcitonina pela célula C da tireóide;
- aumenta o paratormônio;
- aumenta a dihidroxilação da vitamina D a nível renal;
- aumenta a reabsorção de cálcio pelo intestino;
- prolonga o intervalo de remodelação óssea;
- aumenta o fator de crescimento de transformação de cadeia beta;
- diminui as interleucinas W-I e IL-6.

A estrogênio-terapia reduz a perda de massa óssea, podendo determinar, em alguns casos, um certo aumento.

PROGESTERONA E PROGESTOGÊNIO

A progesterona e os progestogênios são hormônios importantes na manutenção da massa óssea. Influenciam o metabolismo ósseo agindo diretamente nos osteoblastos. Indiretamente inibem os efeitos dos glicocorticóides que aumentam a reabsorção óssea.

CALCITONINA

Produzida pelas células C da tireóide, parece ter menores concentrações séricas nas mulheres, bem como responsabilidade decrescente, com a idade, nas mudanças dos níveis séricos de cálcio. Estes fatos são compatíveis com a alta incidência de osteoporose nas mulheres, embora não indique ser a deficiência de calcitonina o fator mais importante desse processo. A calcitonina tem como ação principal a inibição da ação osteoclástica na reabsorção óssea.

A concentração e a produção de calcitonina são considerável mente alteradas de acordo com os níveis de estrogênios séricos: existe aumento da calcitonina com a estrogênio-terapia e a administração de cálcio.

Apresenta, como efeito secundário, importante ação analgésico

VITAMINA D

Vários estudos demonstram a importância da vitamina D no metabolismo ósseo, bem como a incidência de osteoporose da mulher adulta jovem por esta deficiência específica. A 1,25 diidroxivitamina D₃ é o metabólito fisiologicamente ativo da Vitamina D, que basicamente favorece a absorção do cálcio. O aumento da hidroxilação da Vitamina D favorece a absorção intestinal do cálcio.

PARATORMÔNIO (PTH)

O PTH tem grande importância na regulação do metabolismo de cálcio, estimulando a reabsorção óssea pelos osteoclastos, tendo como fatores antagônicos os estrogênios e a calcitonina.

CITOCINAS

Entre os fatores celulares que afetam particularmente a reabsorção óssea e parecem ter modificações induzidas pela diminuição dos estrogênios, estão relacionados, principalmente, a prostaglandina E₂ (PGE₂), o fator de necrose tumoral (TNF α :) e as interleucinas (IL- 1 e IL-6).

HORMÔNIO TIREÓIDEO

O hipertireoidismo está associado com o aumento da reabsorção óssea, reduzindo a ativação da vitamina D

a nível renal e diminuindo a absorção de cálcio pelo intestino.

GLICOCORTICÓIDE

Os glicocorticóides aumentam a reabsorção óssea. Seus efeitos são inibidos, indiretamente, pelos progestogênios.

DOENÇA CARDIOVASCULARES E TRH

A doença cardiovascular (DCV) representa a principal causa de mortalidade no mundo, sendo sua incidência aumentada em mulheres na pós-menopausa e em mulheres jovens com falência gonadal espontânea ou cirúrgica.

Sugere-se que a mulher na pré-menopausa esteja protegida da DCV e que esta proteção seja exercida pelo estrogênio endógeno produzido principalmente pelos ovários. Portanto, parece que o estrogênio tem efeito protetor em relação ao vaso, efeito perdido na medida em que a mulher avança no período climatérico.

O hipoestrogenismo pode conduzir a alteração vasculares que levam à diminuição do fluxo sanguíneo tecidual, principalmente, em consequência da redução da luz do vaso por processo orgânico (placa ateromatosa) ou funcional (vasoespasma). Estas alterações podem ser causadas por influência indireta ou direta da ação estrogênica no vaso, as quais podem ser observadas nas tabelas 2 e 3.

Tabela 2

Possíveis mecanismos de alteração vascular por efeito indireto do hipoestrogenismo no climatério

- Alteração do metabolismo dos lipídios e lipoproteínas
 - Alteração do metabolismo dos carboidratos e insulina
 - Alteração da pressão sanguínea
 - Alteração do sistema hemostático
-
-

Possíveis mecanismos de alteração vascular por efeito direto do hipoestrogenismo climatério

- Mediado por receptor
 - Peptídios vasoativos
 - Prostaglandinas
 - Metabolismo do tecido conjuntivo
-
-

MECANISMOS INDIRETOS

ALTERAÇÃO DO METABOLISMO LIPÍDICO E LIPOPROTÉICO

O hipoestrogenismo, vigente na pós-menopausa, aumenta o colesterol total e a lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), que é aterogênica e, em geral, mantém inalterada a lipoproteína de alta densidade (HDL-C), que é protetora contra a aterogênese, tendo como consequência a elevação da incidência da doença cardiovascular.

Sabe-se que a estrogênio terapia diminui o colesterol total e a LDL-C, por aumento dos receptores hepáticos de LDL-C e aumenta a HDL-C, por bloqueio da lipase hepática e por diminuição do *clearance* da HDL, reduzindo a deposição de colesterol na íntima da artéria, portanto diminuindo a placa ateromatosa.

Deve-se fazer distinção entre estrogênios naturais, sintéticos e conjugados, em relação ao metabolismo dos triglicerídios, pois o primeiro aumenta de forma quase similar a síntese e o catabolismo, ficando praticamente inalterados os triglicerídios e a lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), enquanto os últimos aumentam mais a síntese do que o catabolismo, tendo como consequência o aumento dos triglicerídios e da VLDL.

O estrogênio atuando como antioxidante e impedindo a oxidação da LDL-C, é benéfico em relação à formação da placa arterosclerótica, pois, a LDL oxidada sendo mais captada pela parede arterial, piora ou inicia o processo arterosclerótico.

Pensava-se que o mecanismo de proteção cardiovascular causado pelo estrogênio fosse totalmente dependente da melhora do perfil lipídico, porém, sabe-se hoje que o efeito sobre as lipoproteínas contribui apenas com 10% deste benefício, existindo outros mecanismos (tabelas 2 e 3) pelos quais o estrogênio protege a mulher contra a moléstia cardiovascular.

ALTERAÇÃO DO METABOLISMO DOS CARBOHIDRATOS E INSULINA

Sabe-se que mulheres pós-menopáusicas têm maior risco de alteração do metabolismo dos carboidratos, com aumento da intolerância à glicose e resistência à insulina, aumentando o risco de doença vascular.

O estrogênio natural melhora a tolerância à glicose, diminuindo a resistência à insulina e a hiperinsulinemia consequente.

A hiperinsulinemia, que pode ocorrer pelo hipoestrogenismo do climatério, pode promover alterações vasculares e aumento do risco de doença cardiovascular, por promoção direta da aterogênese ou por afetar, adversamente, outros fatores de risco para moléstia cardiovascular, como:

a hipertensão arterial sistêmica; a dislipidemia; a angina microvascular e a diminuição da fibrinólise.

A resistência à insulina pode aumentar os triglicerídios e a VLDL-C e diminuir a HDL-C, aumentando a aterogênese.

A elevação da insulina pode provocar a hipertensão arterial sistêmica, por aumento da reabsorção renal de sódio ou por elevação da atividade do sistema nervoso simpático. Essa hipertensão pode causar alteração vascular.

A hiperinsulinemia pode diminuir a fibrinólise, por aumentar a síntese e a liberação do inibidor da ativação do plasminogênio (PAI- 1) nos hepatócitos. A diminuição da fibrinólise aumenta a possibilidade de trombose.

O aumento da insulina pode promover a proliferação das células musculares lisas dos vasos e a migração das mesmas da camada média para a íntima, além da vacuolização dos macrófagos (células espumosas repletas de colesterol), facilitando a aterogênese.

ALTERAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A mulher antes da menopausa apresenta níveis pressóricos menores do que os homens de mesma idade, porém, após a menopausa, os níveis de pressão sistólica e diastólica feminina ultrapassamos dos homens de mesma faixa etária, portanto, o hipoestrogenismo do período pós-menopausa causa tendência ao aumento de pressão sanguínea e, conseqüentemente, aumenta o risco de doença cardiovascular.

A reposição estrogênica com hormônios naturais tende a diminuir a pressão arterial, através de ação direta e indireta na parede do vaso.

O estradiol pode agir de forma similar aos agentes bloqueadores de canais de cálcio na membrana celular, importante mecanismo de manutenção da pressão arterial.

ALTERAÇÃO DO SISTEMA HEMOSTÁTICO

Associa-se o período pós-menopausa a modificações da coagulação, com aumento do fibrinogênio, do fator VII e do PAI- 1, aumentando o risco para doença vascular. Há maior aumento de fator VII quando a

menopausa é cirúrgica, do que quando esta é natural.

Deve-se mencionar que a lipoproteína a pode aumentar na pós-menopausa e sua apoproteína (a) tem estrutura similar à do plasminogênio, podendo competir com o mesmo e tendo efeito antifibrinolítico. A sua elevação relaciona-se com infarto do miocárdio e arteriosclerose.

A estrogênio terapia pode diminuir o PAI-1, a lipoproteína a, aumentar o plasminogênio, provocar discreto aumento em fatores de coagulação e os resultados são contraditórios quanto à antitrombina III.

MECANISMOS DIRETOS

MEDIADO POR RECEPTOR

Sabe-se que o estrogênio tem importante ação direta nos vasos, modulando o tônus vasomotor e aumentando o fluxo sanguíneo arterial. Essa ação direta faz-se através da ligação como receptor; identificando-se este último no endotélio e na musculatura lisa vascular de todo o sistema arterial.

A ação direta do estrogênio sobre a célula muscular lisa vascular (VSM) promove o influxo de potássio para o seu interior, com efeito vasorrelaxante, tendo como consequência a vasodilatação.

Através desta interação, o estrogênio pode inibir a formação da placa arteriosclerótica ou atuar sobre o tônus vasomotor.

Pode-se comprometer estas ações com o hipoestrogenismo do climatério.

PEPTÍDIOS VASOATIVOS

A reposição estrogênica modula a liberação de neurotransmissores vasoativos na camada adventícia, por ação direta nas células nervosas, no vaso ou em ambos, promovendo vasodilatação e melhorando o fluxo sanguíneo tecidual.

Regula a liberação de muitos neurotransmissores, principalmente adrenalina, noradrenalina, histamina, 5-hidroxitriptamina e peptídeo vasoativo intestinal (VIP).

O estrogênio pode estimular a síntese e a liberação do fator de relaxamento derivado do endotélio (EDRF), conhecido como óxido nítrico, em resposta à acetilcolina. O EDRF promove o relaxamento da musculatura lisa ou atua diretamente na mesma, produzindo vasodilatação.

O estradiol pode causar a vasodilatação por supressão da endotelina- 1, que induz a vasoconstrição.

Níveis do gene relacionado ao peptídeo calcitonina (*calcitonin gene-related peptide* - CGRP), que é um dos mais potentes vasodilatadores naturais conhecidos no ser humano, estão aumentados na gestação. Pode ser que a modulação do CGRP pelos esteróides sexuais seja importante nas mulheres na pós-menopausa.

Estes efeitos têm importante papel na prevenção da morbidade e mortalidade da doença cardiovascular. A mulher pós-menopáusicas está privada destes efeitos.

A estrogênio terapia controla a liberação de catecolaminas na junção pré-sináptica. Em estado de hipostrogenismo, há interrupção desse mecanismo de controle, causando a instabilidade vasomotora, que é evidenciada pelo aumento repentino na concentração plasmática de adrenalina e redução na de noradrenalina quando a mulher temo fogacho. A estrogênio terapia restaura a estabilidade vasomotora, possivelmente, por restaurar o controle sobre a liberação de catecolaminas.

PROSTAGLANDINAS

O estrogênio tem ação direta na parede do vaso, aumentando o fluxo sanguíneo, através da produção local de prostaciclina, resultando em vasodilatação e antiagregação plaquetária, opondo-se aos efeitos do tromboxano A₂, produzido pela plaqueta. Assim, dependendo da capacidade do estrogênio de induzir a síntese hepática dos substratos da renina e angiotensina, os quais induzem ativação do tromboxano plaquetário, os vários tipos podem provocar graus variáveis de aumento da relação prostaciclina/tromboxano e, portanto, vasodilatação.

O hipostrogenismo da mulher climatérica pode causar perda deste mecanismo e diminuição do fluxo sanguíneo tecidual.

METABOLISMO DO TECIDO CONJUNTIVO

O estrogênio pode influenciar a composição da parede arterial, modulando a produção de colágeno e de glicoseaminoglicano e, desta forma, atuar na elasticidade da parede do vaso.

O hipostrogenismo da pós-menopausa pode levar à alteração deste efeito e causar dificuldade na vasodilatação, favorecendo a formação da placa arteriosclerótica.

Em relação à aterogênese, deve-se ressaltar que esta diminui com a estrogênio terapia por aumento da função fagocitária do sistema reticuloendotelial, que tem papel central na prevenção dos estágios iniciais de lesão celular endotelial e, posteriormente, a formação da placa ateromatosa. Diminui o influxo do éster de colesterol na parede arterial, com redução na fração do éster hidrolisado e diminuição do acúmulo de colesterol no interior da célula arterial, sem levar em conta o nível de colesterol plasmático.

Os mecanismos pelos quais o estrogênio inibe a arteriosclerose são:

- redução plasmática do colesterol total;
- aumento da HDL-C;
- supressão plasmática da LDL-C;
- diminuição do acúmulo da LDL-C na parede arterial;

- ação antioxidante na LDL-C;
- redução do influxo do éster de colesterol na artéria e hidrólise do mesmo;
- inibição da agregação plaquetária;
- diminuição da proliferação celular da musculatura lisa arterial induzida pela lipoproteína;
- inibição da proliferação da íntima muscular associada com lesão mecânica ou induzida pelo estresse;
- diminuição da produção do colágeno e elastina;
- aumento na produção da prostaciclina na musculatura lisa arterial;
- inibição da migração transendotelial de macrófagos carregados de colesterol.

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

O atendimento global a mulheres no climatério objetiva o alívio sintomatológico e os aspectos de prevenção. Os últimos englobam a identificação das doenças clínicas e o rastreamento de câncer. Entre as doenças clínicas, dá-se enfoque particularizado, pela alta morbidade e mortalidade, às doenças cardiovasculares e osteoporose.

ANAMNESE E EXAME FÍSICO

A história obtida na primeira consulta (Tabela 4) deve atentar para a saúde atual e pregressa da paciente, assim como às questões decorrentes da própria menopausa.

A idade da menopausa tem importância na cronologia dos sintomas menopausais e no desenvolvimento de doenças cardiovasculares e osteoporose.

A síndrome menopausal é composta pelos sintomas vasomotores e pelas modificações atroficas. Entre os primeiros, os mais referidos e incômodos são as ondas de calor (fogachos). Tais sintomas podem ocorrer mesmo antes de estabelecida a menopausa. Nessas circunstâncias, deixam prova inequívoca do hipoestrogenismo reinante, dispensando qualquer comprovação laboratorial nesse sentido.

Tabela 4

A HISTÓRIA DA PACIENTE

História Pessoal	Queixas e sintomas
Idade da menopausa	Menopausais
Antecedentes ginecológicos	Ondas de calor, sudorese, nervosismo, irritabilidade, cefaléia, insônia, depressão.
Mastopatias	
Doenças cardiovasculares	
Doenças tromboembólicas	Genito-urinários
Hepatopatias	Prurido e secreta vaginal, prolapso, disúria, poliúria e incontinência urinária.
Alergias e contra-indicações a drogas	
Medicações em uso	
Conflitos pessoais ou familiares	Ósteo-articulares
Antecedentes familiares	Mialgias, artralgias e lombalgias.
Doenças cardiovasculares	Sexuais
Diabetes melito	Alteração no desejo, frequência e satisfação sexual, dispareunia.
Osteoporose	
Câncer (mama, útero, cólon, etc.)	
História alimentar	Exercícios
Hábitos alimentares, ingestão de cálcio (laticínios em geral), fibras e gorduras.	Regularidade, tipo, frequência, duração e intensidade.

As ondas de calor ocorrem inicialmente, de um modo geral, no período noturno. As pacientes referem que, freqüentemente, são despertadas do sono pela presença do sintoma. Dessa forma, podem perturbar seriamente a qualidade do sono. A insônia, por seu turno, está freqüentemente associada às ondas de calor.

As ondas de calor perduram, em geral, por um a dois anos e desaparecem gradativamente. Cerca de um quarto das mulheres relata duração superior a cinco anos. Excepcionalmente, observam-se esses sintomas tardiamente, em torno da sétima ou oitava décadas. Os fogachos acometem cerca de 75% das mulheres no período do climatério.

Outros sintomas podem acompanhar a síndrome menopausal. Entre esses, a depressão e os episódios de cefaléia. Em determinadas situações, os quadros depressivos sinalizam em direção ao diagnóstico. Os transtornos emocionais são comumente pouco valorizados como indicativos de hipoestrogenismo e, freqüentemente, interpretados como de causas psicologicamente puras, originadas de conflitos do cotidiano, comuns nesse período da vida.

As alterações menstruais podem denunciar as irregularidades da maturação folicular, que também aparecem por vezes nesse período de pré-menopausa.

São comuns as queixas de disfunções sexuais, com diminuição do interesse, do desejo, da satisfação e do número de relações sexuais. Frequentemente ocorre a queixa de dispareunia, quase sempre associada à atrofia urogenital.

A atrofia urogenital constitui outro aspecto da síndrome menopausal. O aparelho reprodutor e as vias urinárias têm origem embriológica comum. O epitélio vaginal é rico em receptores de estrogênios. Também a uretra contém receptores de estrogênio, embora não se tenha descrito esses receptores na bexiga. Dessa forma, a queda dos níveis estrogênicos compromete igualmente uretra e vagina. De outra parte, ambos são responsivos à terapêutica estrogênica, por via local ou sistêmica.

Os quadros de atrofia urogenital são encontrados com frequência em mulheres pós-menopáusicas, incidindo de 15 a 38% em mulheres acima dos 55 anos de idade. Ao contrário dos sintomas neurovegetativos, de instalação precoce, os sintomas e sinais decorrentes da atrofia urogenital são de manifestação, em geral, mais tardia. Uma vez estabelecida, a atrofia urogenital não mostra tendência à regressão espontânea, implicando em rica e duradoura sintomatologia, com graves prejuízos à qualidade de vida das pacientes acometidas.

As pacientes referem, com frequência, prurido vaginal, sensação de ardência, episódios de sangramento, secura vaginal, além da dispareunia. Os sintomas urinários, mais comumente relatados são poliúria, micção dolorosa, urgência e incontinência urinária de esforço. O diagnóstico da síndrome uretral é comum nessa etapa da vida. Observa-se também, amiúde, episódios de infecções urinárias.

Para avaliação quantitativa da síndrome menopausal, alguns índices menopausais foram criados. Todos têm como princípio a somatória ponderal dos sintomas menopausais. Dessa forma, expressam, numericamente, a intensidade da sintomatologia, prestando-se ao acompanhamento do quadro ao longo do tempo. Um dos mais utilizados é o índice menopausal de Blatt e Kupperman (Tabela 5).

Tabela 5

ÍNDICE MENOPAUSAL DE BLATT E KUPPERMAN

SINTOMA	PESO	DATAS							
ONDAS DE CALOR	4								
PARESTESIA	2								
INSÔNIA	2								
NERVOSISMO	2								
DEPRESSÃO	1								
VERTIGENS	1								
FADIGA	1								
ARTRALGIA/MIALGIA	1								
CEFALÉIA	1								
PALPITAÇÃO	1								
ZUMBIDO	1								
ÍNDICE MENOPÁUSICO									

Escores dos sintomas: ausentes (0) leves (1) moderados (2) intensos (3)

Os antecedentes familiares devem ser revisados na busca de possíveis moléstias que possam ter embasamento genético e/ou conhecida incidência familiar. Investiga-se, sistematicamente, a presença de doenças cardiovasculares, diabetes melito, osteoporose e câncer, principalmente das mamas, útero e cólon.

O exame físico realizado na primeira consulta inclui as tomadas de pulso, pressão arterial e peso. Além disso, deve-se proceder cuidadoso exame da pele e fâneros, ausculta cardíaca, exame das mamas, do abdome, ginecológico e toque retal.

O exame ginecológico, quando está presente a atrofia urogenital, revela adelgaçamento da mucosa vaginal, em geral, de coloração rosa-pálida. Há perda da rugosidade, com diminuição e encurtamento da vagina. Essas alterações propiciam o traumatismo fácil, sendo comum o aparecimento de sangramento às manobras do exame.

O relaxamento pélvico, em decorrência também do hipoenestrogenismo, pode levar ao aparecimento das distopias útero-genitais. De outra parte, o exame ginecológico permite a avaliação uterina, a detecção de aumento do volume ovariano ou de massas anexiais.

A história alimentar e a prática de exercícios devem ser investigadas à parte. Devem ser conhecidos os hábitos alimentares, principalmente a ingestão diária de cálcio (laticínio em geral), fibras e gorduras. Convém saber o tipo, a frequência, a duração e a intensidade dos exercícios, quando são praticados regular ou excepcionalmente.

EXAMES COMPLEMENTARES

Os exames complementares devem ser orientados clinicamente, respeitando-se os recursos disponíveis. Nesse sentido, qualquer sistematização fere os princípios da individualidade de cada caso e lugar.

Feita essa ressalva, na Tabela 6, pode ser apreciada a rotina de exames freqüentemente empregada.

Tabela 6

EXAMES COMPLEMENTARES

- Exames Laboratoriais
 - Obrigatórios
 - Triglicerídios, colesterol total e frações, glicemia de jejum
 - Facultativos (critério clínico)
 - FSH, TSH, etc.
 - Citopatologia cérvico-vaginal
 - Mamografia de alta resolução
 - ultra-sonografia transvaginal
 - Densitometria óssea
-

O diagnóstico da síndrome menopausal é essencialmente clínico, necessitando, em raras ocasiões, da realização de exames complementares. Não se faz uso rotineiro das dosagens de gonadotrofinas e esteróides sexuais. Reservamos estes recursos para algumas situações, onde existam dúvidas diagnósticas, a exemplo das encontradas para constatação das síndromes de falências ovarianas prematuras.

O médico tem nos dias atuais a incumbência do rastreamento e identificação das moléstias crônicas, de interesse nesse período da vida, para adequado e oportuno tratamento. Lembramos que o ginecologista tem esta oportunidade com mais freqüência que outros especialistas, pelo fato de ser rotineiramente visitado por suas pacientes e ser tido pelas mesmas como seu primeiro médico.

É de capital importância o conhecimento dos fatores envolvidos com as doenças cardiovasculares, para a seleção das pacientes de risco. Para tanto, pode ser utilizada a tabela seguinte.

Tabela 7

**CRITÉRIOS PARA IDENTIFICAÇÃO DOS FATORES DE RISCO PARA DOENÇAS
CARDIOVASCULARES (EXCETO NÍVEIS ELEVADOS DE COLESTEROL)**

CRITÉRIO I - DOENÇA CARDÍACA CORONARIANA DEFINIDA

(IM ou angina pectoris definida)

CRITÉRIO II - DUAS OU MAIS DAS SEGUINTE CONDICOES

- FUMANTES (mais que 10 cigarros dia)
- HIPERTENSÃO ARTERIAL
- OBESIDADE (IMC >30)
- DIABETES MELITO
- DOENÇA VASCULAR CEREBRAL OU VASCULAR PERIFÉRICA OCLUSIVA
- DOENÇA CORONARIANA PREMATURA EM FAMILIARES (abaixo dos 55 anos de idade>

SÃO CONSIDERADOS DE RISCO, OS PACIENTES QUE PREENCHEM O CRITÉRIO I OU II.

IM - infarto do miocárdio

MC - índice de massa corporal

Fonte: *National Cholesterol Education Program*. Arch Intern. Med 148:36 1988

A avaliação dos lipídios séricos, em particular o colesterol, é feita independentemente dos outros fatores de risco, por ser considerado, no presente momento, como o fator de risco endógeno de maior relevância.

Baseados no acúmulo de evidências, recomenda-se a verificação periódica dos níveis séricos de lipídios. O colesterol total plasmático é utilizado para classificação inicial (Figura 3). É desejável que o mesmo esteja situado abaixo de 200 mg/dl. Toda paciente com nível maior ou igual a 240 mg/dl é classificada como tendo alta taxa de colesterol sangüíneo, devendo ser realizado o fracionamento das lipoproteínas. Pacientes com colesterol limítrofe (entre 200 e 239 mg/dl) devem ser analisadas em relação aos outros fatores de risco constantes da Tabela 7. Caso preencham um ou ambos os critérios, devem também realizar o fracionamento das lipoproteínas. Todo nível de colesterol maior que 200 mg/dl deve ser confirmado por repetidas dosagens, com a média utilizada para orientar decisões clínicas.

Quando analisamos as frações das lipoproteínas, devemos levar em conta os níveis de LDL-C. É desejável que os níveis dessa lipoproteína estejam abaixo de 130mg/dl. Pacientes com níveis de LDL-C maior ou igual a 160 mg/dl são consideradas de alto risco para DCV, devendo ser orientadas para tratamento, independente da associação, ou não, com outros fatores de risco. Quando os níveis estão situados entre valores limítrofes (130 e 159 mg/dl), associados a outros fatores de risco, devem também ser orientadas para tratamento. As pacientes com LDL-C em faixa limítrofe, desacompanhadas dos fatores de risco, devem ter apenas controle plasmático periódico anual (Figura 3).

		200	240
Colesterol total	Desejável	Limitrofe	Elevado
LDL colesterol	Desejável	Limitrofe	Elevado
		130	160

Figura 3 - Classificação das pacientes de acordo com os níveis plasmáticos (em mg/dl) de colesterol total e LDL colesterol. Report of Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Arc Intern Med 148:36,1988.

A osteoporose é uma doença bastante comum que afeta muitas mulheres no final de suas vidas. Conceitua-se osteoporose, como sendo uma doença caracterizada por baixa massa óssea, com deterioração micro arquitetural do tecido ósseo, aumentando sua fragilidade e tendo como consequência elevado risco de fratura.

Está hoje bem estabelecido que o papel do ginecologista na osteoporose pós-menopáusicas é o de prevenção, interferindo, se necessário, terapêuticamente, procurando impedir ou atenuar os efeitos danosos do estado hipostrogênico sobre a massa óssea.

Não há interesse em diagnosticar a osteoporose quando já ocorreram fraturas. Assim procedendo, seria o mesmo que diagnosticar a hipertensão arterial quando houvesse ocorrido um acidente vascular cerebral. Deve haver, portanto, uma participação oportuna do ginecologista, exercendo uma propedêutica orientada no sentido profilático. Os casos de osteoporose estabelecida, ou que demandem diagnóstico diferencial, devem ser encaminhados para investigação especializada.

Deve-se proceder a identificação das pacientes de risco e, quando disponível, a densitometria óssea. A análise dos marcadores bioquímicos da remodelação óssea é complexa e, por vezes, dispendiosa. Envolve múltiplos exames, com superposição de valores normais e alterados, tornando difícil a sua interpretação, não se prestando, dessa forma, aos propósitos de rastreamento da osteoporose.

A identificação das pacientes de risco para osteoporose é o mais importante trabalho do clínico. A análise dos fatores de risco para o desenvolvimento da osteoporose pode ser apreciada na Tabela 8.

Diferentes técnicas têm sido empregadas para o estudo da massa óssea, especialmente nos locais de fratura. O estudo radiológico convencional é útil para o diagnóstico nas pacientes sintomáticas, não se prestando à avaliação de perdas iniciais ou ao monitoramento de pacientes em tratamento. As alterações da osteoporose tornam-se evidentes, somente, quando já ocorreu redução de cerca de 30 a 50% da massa óssea.

Tabela 8

CARACTERÍSTICAS DAS MULHERES DE RISCO PARA OSTEOPOROSE

Primárias ou idiopáticas	Secundárias
Inevitáveis	Condições médicas
Raça branca oriental	Insuficiência renal crônica
História Familiar	Gastrectomias e anastomoses intestinais
Menopausa natural ou cirúrgica	Síndromes de má-absorção
Fenótipo: baixa estatura, magra	Endocrinopatias
	Hiperparatireoidismo
	Hipertireoidismo
	Diabetes melito
Aceleradoras	Medicações
Fatores nutricionais	Anticonvulsivantes
Cálcio<	Antiácidos (com alumínio)
Vitamina D>	Hormônios da tireóide
Roubadoras de osso	
caféina	
Proteínas	
Fibras	
Alimentos ácidos	
Sal, álcool	
Inatividade física	
Tabagismo	

Emprega-se, quando disponível, para fins de medição da massa óssea, a densitometria de emissão dupla, realizada principalmente na coluna e no fêmur. A *dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA)* combina rapidez de execução, alta resolução e precisão. Na atualidade, em nosso meio, é o método mais utilizado para aferição da massa óssea.

Atualmente, aceita-se a medida da densitometria óssea como um bom guia de decisões clínicas para o tratamento da osteoporose ou Osteoporose e para a monitorização da massa óssea.

Deve-se também estar atento a qualquer afecção que possa ser diagnosticada ou suspeitada. Outros exames complementares, a critério clínico, podem ser realizados.

RASTREAMENTO DO CÂNCER

O risco para a maioria das modalidades de câncer aumenta com a idade. Recomenda-se o rastreamento de câncer de mama, da vulva, vagina, da cérvix uterina, do endométrio, dos ovários, do cólon e dos pulmões.

A mama é a sede mais freqüente de câncer na mulher. A incidência tem aumentado durante as últimas duas décadas, sendo que as taxas de mortalidade têm-se mantido constantes.

Os fatores de risco para o câncer de mama podem ser observados na Tabela 9.

Tabela 9

FATORES DE RISCO PARA CÂNCER DE MAMA

- Menarca precoce
 - Menopausa tardia
 - Nuliparidade
 - Primeiro filho acima dos 30 anos
 - Obesidade
 - Lesões proliferativas ou hiperplásica das mamas
 - Câncer prévio em uma das mamas
 - História familiar de câncer de mama
 - Raça caucasiana
-

Recomenda-se, com finalidades de rastreamento, além do auto-exame, o exame clínico e a mamografia periódica. Esta é empregada com propósitos de detecção do câncer não palpável.

Uma mamografia de base deve ser realizada aos 40 anos, ou antes, se houver fator de risco. Entre os 40 e 50 anos, a mamografia deve ser feita a cada dois anos em mulheres com fatores de risco significativos. Acima dos 50 anos, uma mamografia deve ser realizada anualmente em todas as mulheres.

O rastreamento das lesões pré-malígnas da vulva faz-se com base na sintomatologia, exame clínico, teste de Collins e biópsia orientada, quando necessário. Da mesma forma, as lesões suspeitas da vagina, eventualmente identificadas pelo exame ao espécuro, podem ser ressaltadas pelo teste de Schiller, quando então está indicada a biópsia.

O diagnóstico das diferentes formas de displasia da cérvix uterina e do carcinoma *in situ* pode ser feito através do emprego da colpocitologia oncológica, da colposcopia e da biópsia.

O carcinoma de endométrio, quando diagnosticado, freqüentemente encontra-se em sua forma invasiva. Para um melhor prognóstico, torna-se imperativo identificar as pacientes assintomáticas portadoras desse tipo de tumor, bem como de suas lesões precursoras.

A curetagem uterina foi, por muitos anos, o método de escolha para o diagnóstico de câncer endometrial, principalmente naquelas que apresentam sangramento uterino. O custo atual para a realização desse

procedimento é alto e somente cerca de 10% das pacientes desse grupo são diagnosticadas como portadoras de câncer endometrial.

Dessa forma, técnicas menos onerosas têm sido desenvolvidas para obtenção de amostras de endométrio. Novas cânulas de biópsia com menor calibre foram desenvolvidas. Todas apresentam o inconveniente da invasão da cavidade, tornando difícil a realização da biópsia, mormente entre as mais idosas em que, freqüentemente, o canal cervical é estenosado, dificultando ou impedindo sua transposição.

Nos dias de hoje, o rastreamento com os propósitos mencionados, respeitando as dificuldades referidas para obtenção de amostras de endométrio, utiliza o teste do progestogênio e ultra-sonografia transvaginal.

O teste do progestogênio pode ser realizado com administração via oral de acetato de medroxiprogesterona, na dose diária de 10 mg durante o período de uma semana.

Classificam-se como respostas positivas as pacientes que sangram após a realização do teste, devendo então ser obtida amostra endometrial para estudo histopatológico. As pacientes que não apresentam sangramento são classificadas como teste do progestogênio negativas. Esse resultado exclui a possibilidade de hiperplasia endometrial. O teste negativo, no entanto, embora tenha alta sensibilidade, não afasta a possibilidade de câncer de endométrio.

O teste do progestogênio deve ser realizado preliminarmente. É aconselhável sua repetição a intervalos anuais, exceto nas pacientes que estão sendo submetidas a terapêutica de reposição hormonal. Nestas, o controle do estado endometrial pode ser feito por métodos clínicos (regularidade do sangramento de supressão) ou por avaliação ultra-sonográfica.

O valor da ultra-sonografia transvaginal para estudo endometrial, com a finalidade em questão, não tinha sido suficientemente avaliado até recentemente. Relatos têm surgido referindo a espessura do eco endometrial como indicador de anormalidades endometriais.

Aceita-se, entre mulheres na pós-menopausa, com base nesses estudos de ultra-sonografia transvaginal, como sendo de 5 mm o limite superior da espessura do eco endometrial (incluindo as duas camadas) para excluir endométrios com anormalidades.

As dificuldades para o rastreamento do câncer ovariano não são menores. No presente momento, o diagnóstico precoce do câncer de ovário ainda é desafiador e resiste a qualquer avanço tecnológico, tornando-o bastante limitado. Não se dispõe de marcadores tumorais séricos com sensibilidade e especificidade aceitáveis para emprego no rastreamento dessa modalidade de câncer.

As altas taxas de mortalidade são devido, em grande parte, ao fato de que muitas mulheres são diagnosticadas já nos estádios III ou IV da doença.

Em vista desses dados, tem-se procurado melhorar o diagnóstico precoce através de medidas de rastreamento. O exame ginecológico, através da palpação bimanual da região pélvica, ainda hoje se reveste de grande importância, a despeito das dificuldades desse exame entre as mulheres menopausadas,

principalmente entre as obesas. A presença de ovários palpáveis deve alertar o clínico para a possibilidade de malignidades. Aumentos fisiológicos e cistos funcionais, não devem estar presentes em ovários pós-menopáusicos.

A ultra-sonografia pélvica, em particular quando se utiliza o transdutor endovaginal, permite a mensuração do exato volume ovariano, superando nesse aspecto o exame pélvico. Além disso, pela ultra-sonografia, é possível a visualização de textura ovariana "anormal" como, por exemplo, massas císticas, massas sólidas e mistas, impondo a utilização de outros recursos para esclarecimento diagnóstico.

O câncer do segmento colo-retal é o segundo em frequência entre mulheres, sendo que 93% dos casos ocorrem acima dos 50 anos. Diversos fatores modificam a probabilidade da mulher desenvolver essa modalidade de câncer ao longo da sua vida (Tabela 10).

Tabela 10
FATORES DE RISCO PARA CÂNCER COLO-RETAL

Doença Inflamatória intestinal	Câncer Prévio
▪ Doença de Crohn,	▪ Colo-retal
▪ Colite ulcerativa crônica	▪ Mamário
Polipose colo-retal	▪ Endometrial
Irradiação visceral prévia	▪ História familiar

A taxa de sobrevida em cinco anos para mulheres com câncer colo-retal está em torno de 50%, podendo atingir 80% quando a doença é diagnosticada no estágio assintomático. Dessa forma, a maneira de melhorar a sobrevida é o diagnóstico precoce. O toque retal e a pesquisa do sangue oculto nas fezes são medidas eficazes nessa direção. Frente a achados anormais, deve o ginecologista encaminhar a paciente para investigação especializada.

ESTROGÊNIOS UTILIZADOS EM TRH

Considerando-se que, no climatério, ocorre insuficiência ovariana, há necessidade de reposição, com a finalidade de evitar os eventuais efeitos deletéricos do hipoestrogenismo.

Indica-se a reposição hormonal no climatério, para: melhorar os sintomas vasomotores e a esfera psicosssexual; prevenir e melhorar a atrofia das mucosas vaginal e urinária; aumentar os níveis de colágeno da pele e, portanto, o tufismo; prevenir e diminuir a incidência de doenças cardiovasculares e de osteoporose. Porém, a estrogenerapia não deve ser realizada aleatoriamente, mas sim individualizada às necessidades e às condições clínicas de cada paciente.

Na TRH, recomenda-se, de preferência, o uso de estrogênios considerados naturais, isto é, aqueles biologicamente menos ativos. Podem ser usados, sobretudo, por via oral, parenteral ou vaginal.

Entre os diversos agentes estrogênicos utilizados, por via oral ou parenteral (transdérmica ou percutânea), assinalam-se os estrogênios conjugados, o estradiol e o valerato de estradiol.

Os estrogênios conjugados constituem uma combinação de estrogênios solúveis em água que funciona como um reservatório biologicamente ativo. São obtidos de fontes naturais, como a urina de égua prenhe, contendo, além de estrona, estradiol e seus respectivos sulfatos, alguns sulfatos de estrogênios eqüinos, que possuem anel B insaturado (eqüilina e eqüilenina). Estes, por seu turno, podem exercer efeito hepático, algo aumentado.

Após a absorção, a eqüilina e a eqüilenina são convertidas, respectivamente, em 17 β -dihidroeqüilina e 17 β -dihidroeqüilenina. À semelhança do que ocorre com os estrogênios endógenos da mulher, há equilíbrio entre eqüilina e eqüilenina e seus respectivos sulfatos.

Quando os estrogênios conjugados são ministrados por via oral, parte é absorvida sob a forma de sulfato e, o restante, é hidrolisado no trato digestivo, sendo novamente sulfatado após a absorção.

Os estrogênios não conjugados podem ser interconvertidos no fígado e nos tecidos-alvo. Circulam ligados à globulina transportadora dos hormônios sexuais, enquanto as formas sulfatadas têm alta afinidade pela albumina.

A ação farmacocinética dos estrogênios conjugados eqüinos é complexa. Sabe-se que as formas sulfatadas de estrona, eqüilina e eqüilenina, assim como os seus metabólitos 17-dihidro, por ligarem-se à albumina, circulam em concentrações superiores às dos estrogênios não conjugados.

A concentração máxima de sulfato de eqüilina ocorre quatro horas após a ingestão, enquanto o pico de eqüilenina e de estrona sobrem após decorridas quatro a seis horas. Além disso, a concentração de eqüilina, que é rapidamente convertida em 17 β -dihidroeqüilina, metabólito bem mais potente, é cerca de 15 a 30 vezes maior do que a de eqüilenina.

Portanto, o efeito biológico dos estrogênios conjugados depende, basicamente, dos níveis de estradiol, de 17 β -dihidroeqüilina e de 17 β -dihidroeqüilenina na célula-alvo.

Doses de 0,625 mg de estrogênios conjugados eqüinos determinam níveis séricos de estradiol e de estrona em torno de 30 a 50 pg/ml e de 153 pg/ml, respectivamente.

O 17- β -estradiol, por sua vez, é administrado, na maioria das vezes, por via oral ou transdérmica.

O estradiol, por via oral, é absorvido com rapidez e metabolizado na mucosa intestinal e no fígado, através da circulação entero-hepática. É assim transformado em estrona e sulfato de estrona. As concentrações séricas de estrona são, aproximadamente, três a seis vezes maiores do que as de estradiol.

Sabe-se que o sulfato de estrona, por ter vida média prolongada, apresenta níveis séricos relativamente elevados e funcionaria como um reservatório de estrogênios inativos. Há, pois, equilíbrio reversível entre estrona, estradiol e sulfato de estrona, os quais são interconvertidos pelas enzimas 17- β -estradiol-desidrogenase, sulfotransferase e arilsulfatase. A intensidade dessa interconversão, que se processa no fígado e também no endométrio, é regulada pelas respectivas concentrações séricas e pelos progestogênios.

O estradiol, sob a forma de valerato, quando ministrado por via oral, é logo hidrolisado em estrona, apresentando assim idêntico efeito farmacocinético. Quanto à forma micronizada, sua absorção é acelerada devido ao tamanho das partículas.

Doses de 1 mg de valerato de estradiol produzem níveis séricos de estradiol e de estrona de 50 pg/ml e 160 pg/ml, respectivamente. Já o estradiol, quando utilizado pela via transdérmica, pequena quantidade (10 a 20%) atinge a circulação entero-hepática, onde ocorre sua conversão em estrona e em sulfato de estrona. Desse modo, os níveis de estradiol dependem, fundamentalmente, da área de aplicação, do tipo de sistema de liberação do hormônio, bem como de sua adequada aderência à pele.

Sabe-se que os dispositivos matriciais promovem níveis séricos adequados de estradiol por mais tempo que os sistemas de reservatório.

O emprego de estradiol na pós-menopausa altera a relação entre estrona e estradiol. Assim, enquanto no menacme a relação é de 1 para 2, na pós-menopausa é de 2 para 1. Após o uso de estradiol por via

transdérmica, o referido índice passa a ser de 1 para 2, assemelhando-se, portanto, aos níveis encontrados no menacme. Portanto, os níveis de estradiol são mais estáveis.

No entanto, quando comparados, durante a pós-menopausa, os efeitos do estradiol administrado por via oral ou transdérmica, verifica-se que, embora os níveis plasmáticos de estradiol sejam similares, os índices de estrona e de sulfato, bem como os de gluconato de estradiol, estrona e de estriol, são superiores com a via oral.

Assim, após a administração de 50 mg de estradiol transdérmico, obtém-se níveis séricos de estradiol e de estrona em torno de 33 a 62 pg/ml e de 38 a 45 pg/ml, respectivamente. Portanto, para que os compostos estrogênicos exerçam seu efeito biológicos, além da eficácia de sua absorção, metabolização e depuração plasmática, tem grande relevância o mecanismo de ação a nível celular. Foi demonstrado que os níveis de receptores nucleares de estradiol são 3,2 vezes maiores do que os de estrona, no endométrio de mulheres sob diferentes esquemas de estrogênio-terapia oral. Também o estradiol, quantitativamente, é o estrogênio intranuclear predominante na mulher pós-menopausa, submetida à estrogênio-terapia.

Necessitam-se doses variadas dos diferentes estrogênios para obter-se resultados clínicos equivalentes. Assim, doses diárias de 1,25 mg de estrogênios conjugados equivalem a 2 mg de valerato de estradiol. Estudos mostram que 2 mg de valerato de estradiol ou 100 mg de 17 β -estradiol transdérmico aliviam os sintomas climatéricos, reduzem os níveis de gonadotrofinas e diminuem a reabsorção óssea. Doses de 0,625 e 1,25 mg ao dia de estrogênios conjugados são equivalentes, respectivamente, a 50 e 100 mg diários de 17 β -estradiol de liberação transdérmica. De igual modo, do ponto de vista clínico, 0,625 mg/dia de estrogênios conjugados eqüinos, por via oral, equivalem a 50 mg diários de 17 β -estradiol, por via transdérmica.

Com relação ao endométrio, é ainda algo controvertida a bioequivalência dos diversos agentes estrogênicos. Parecem ser semelhantes os efeitos de quantidades diárias, por via oral, de 2 mg de valerato de estradiol, de 1,25 mg de estrogênios conjugados e de 2 mg de 17 β -estradiol.

A resposta morfológica e morfométrica do endométrio, de mulheres na pós-menopausa, a diferentes estrogênios 17 β -estradiol (50 mg/dia - via transdérmica), estrogênios conjugados (1,25 mg/dia - via oral) e valerato de estradiol (2 mg/dia - via oral) - é uma definida atividade proliferativa do endométrio. Não se encontram diferenças morfométricas significantes nos três grupos, quanto ao número de glândulas por mm², diâmetro glandular, altura do epitélio glandular ou atividade mitótica.

Estudo morfológico e morfométrico da mucosa uterina de mulheres na pós-menopausa comprovou que doses de 1,25mg de estrogênios conjugados eqüinos e de 50 mg de estradiol transdérmico exerciam efeito proliferativo semelhante no endométrio.

Reserva-se a via vaginal para as mulheres mais idosas e que não tenham indicação para estrogênio-terapia sistêmica, mas que possuam sintomas geniturinários. Utilizam-se, em geral, cremes vaginais contendo estrogênios: estriol, estrogênios conjugados e promestriene. O promestriene, ao contrário dos demais, não é absorvido pela mucosa vaginal.

Entre as principais contra-indicações à estrogenerioterapia, assinalam-se: sangramento genital de etiologia não estabelecida; doença hepática aguda; tromboembolismo agudo; câncer de mama prévio; câncer de endométrio recente. As três primeiras condições constituem contra-indicação temporária, pois após a sua completa resolução pode-se adotar a estrogenerioterapia.

A escolha do tipo de estrogênio e da via mais indicada de TRH vai depender da paciente, de eventuais intercorrências clínicas associadas, da aceitação pelas pacientes e da experiência do ginecologista.

PROGESTOGÊNIOS

Os progestogênios são definidos como compostos que, agindo no útero, induzem alterações endometriais características da gestação e são capazes de manter a gravidez em animais. Mais ainda, exercem um grande leque de efeitos: agonista; antagonista e sinérgicos por interação com os receptores de progesterona, de androgênio, de estrogênio, de glicocorticóides e de mineralocorticóides.

O efeito progestacional é dependente da ação sinérgica dos estrogênios endógenos ou exógenos que induzem à formação dos receptores de progesterona e produzem proliferação endometrial. Os progestogênios podem produzir efeitos metabólicos variados, particularmente no fígado, que diferem de acordo com seu tipo e dose.

Uma distinção deve ser feita entre os derivados da progesterona (acetato de clormadinona, acetato de medroxiprogesterona e acetato de ciproterona) e os derivados da 19-nortestosterona. Estes últimos compreendem o grupo das 13-metil-gonanas (noretisterona, acetato de noretisterona, linestrenol, noretinodrel e diacetato de etinodiol) e o grupo das 13-etil-gonanas (norgestrel, levonorgestrel, desogestrel, norgestimate e gestodene).

Alguns dos progestogênios acumulam-se no tecido gorduroso subcutâneo, o que pode resultar em efeito de depósito quando ingeridos em altas doses.

Os derivados da progesterona diferem dos derivados da 19-nortestosterona no que diz respeito a seu espectro biológico. Além dos seus efeitos progestacional e antiestrogênico, podem agir como antiandrogênios (acetato de ciproterona e acetato de clormadinona), apesar do acetato de medroxiprogesterona (AMP) ter alguma atividade androgênica. Os derivados da noretisterona exibem alguma ação androgênica.

AÇÕES DOS PROGESTOGÊNIOS

- Diminuem a síntese de DNA pelas células.
- Diminuem o conteúdo de receptores para estrogênio.
- Antagonizam os efeitos dos estrogênios.
- Promovem alteração no padrão de produção intracelular de proteínas.
- Efeito secretório ou atrofiante no endométrio.
- Aumentam a morte celular.

INDICAÇÕES

- Teste do progestogênio.
- Terapêutica de reposição hormonal combinada.
- Prevenção e/ou tratamento das hiperplasias endometriais sem atipias.
- Prevenção do adenocarcinoma do endométrio.
- Tratamento da osteoporose, especialmente aquela induzida por corticóides.
- Pacientes que não toleram o estrogênio ou que tenham contra-indicação absoluta para o seu uso.

CONTRA-INDICAÇÕES RELATIVAS

- Hiperlipidemia familiar.
- Hipertensão com lesão vascular (maligna).
- Diabetes com lesão vascular.

EFEITOS COLATERAIS

- Depressão, cefaléia, irritabilidade, aumento de peso, retenção hídrica, distensão abdominal e mastalgia.
- Acredita-se que, por conta da sua atividade androgênica' os progestogênios derivados da nortestosterona possam exacerbar o processo arteriosclerótico, na dependência da dose e do tempo de utilização.

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Oral.

- Transdérmica.
- Percutânea.
- Intramuscular.
- Implante.
- Sublingual.
- Intranasal.
- Retal.
- Anel vaginal.

CONCLUSÕES

- Os progestogênios podem ser uma alternativa útil ao estrogênio, nas pacientes que apresentem contra-indicação formal à sua utilização.
- Em mulheres com útero intacto, o progestogênio tem sido indicado com a finalidade de prevenir as hiperplasias e os carcinomas do endométrio.
- Os progestogênios com afinidade pelos receptores de glicocorticóides podem oferecer profilaxia efetiva contra a osteoporose induzida pelos corticóides.
- A adição do progestogênio em doses baixas (cíclico e contínuo) à estrogenerioterapia parece não interferir, de modo significativo, nem no perfil lipídico nem no risco cardiovascular.

ESQUEMAS DE TRH

Dispomos, na atualidade, de uma variedade de hormônios que, ao lado da multiplicidade de situações clínicas existentes, nos obrigam a individualizar o tratamento para cada paciente, sob pena de não atingirmos os objetivos considerados.

Os estrogênios são utilizados, em TRH, nas doses capazes de manter níveis plasmáticos suficientes para aliviar os sintomas vasomotores, reverter a atrofia urogenital, prevenir a osteoporose e promover cardioproteção. Sabe-se, da experiência clínica, que esses objetivos são atingidos quando os níveis estrogênicos plasmáticos em mulheres menopausadas, sob terapêutica de reposição, assemelham-se aos observados na fase folicular inicial de mulheres no menacme.

Os diferentes efeitos dos progestogênios dependem de sua natureza, da dose de administração e do tempo de uso. A adição destes hormônios, em terapêutica de reposição hormonal, tem indicação na redução da incidência de hiperplasia e do carcinoma de endométrio.

Existe, por outro lado, preocupação com os indícios de que a adição de progestogênios possa influenciar negativamente os efeitos favoráveis obtidos com a estrogênio-terapia de reposição isolada. Por essa razão, os progestogênios devem ser utilizados nas doses mínimas necessárias para a efetiva proteção endometrial.

A variedade de esquemas terapêuticos, com a associação ou não de progestogênios aos estrogênios, produz respostas endometriais variáveis. De outra parte, as respostas, frente a um mesmo esquema terapêutico, podem diferir de paciente para paciente. Assim, a terapêutica deve ser individualizada, com adequada abordagem propedêutica prévia e vigilância durante o tratamento, empregando os esquemas que se seguem:

- A - estrogênios isoladamente;
- B - estrogênios associados aos progestogênios, em esquemas cíclicos- seqüenciais;
- C - estrogênios e progestogênios administrados continuamente, sem interrupção;
- D - outros hormônios.

ESQUEMA A

ESTROGÊNIOS SEM OPOSIÇÃO DE PROGESTOGÊNIOS

Os estrogênios, administrados sem oposição, estimulam a biossíntese na célula endometrial, levando potencialmente à hiperplasia endometrial.

O risco relativo para câncer de endométrio está relacionado tanto à dose, quanto à duração de uso dos estrogênios, aumentando em usuárias de altas doses e por longo período.

Os estrogênios, de forma isolada, têm no presente momento, indicação apenas em pacientes hysterectomizadas. Observe-se que, a despeito da predominância de opiniões a esse respeito, existem autores que, ainda assim, administram progestogênios.

ESQUEMA B

ADMINISTRAÇÃO DE ESTROGÊNIOS E PROGESTOGÊNIOS EM ESQUEMA COMBINADO CÍCLICO-SEQÜENCIAL

A administração de progestogênios, em pacientes sob reposição estrogênica, restaura a menstruação de 70 a 80% das usuárias. Em cerca de 30% dos casos, o sangramento pára após alguns anos de tratamento, a despeito da continuidade da reposição hormonal.

Entre os vários esquemas, existe a possibilidade da administração de ciclos de estrogênios e progestogênios, com períodos livres de medicação. Em geral os ciclos de estrogênios duram 21 dias, com administração de progestogênios nos últimos dez a 12 dias, seguidos de pausa (habitualmente de sete dias), com reinício de novo ciclo. No intervalo livre da medicação, observa-se o retorno dos sintomas menopausais.

Como intuito de fugir desse inconveniente, propõe-se a administração contínua, ininterrupta, de estrogênios e a administração cíclica de progestogênios. Estes podem ser administrados nos 12 primeiros dias do calendário mensal. As pacientes encontram facilidade para seguir o tratamento e não têm o inconveniente da sintomatologia no intervalo livre de medicação. Na prática clínica, o sangramento ocorre ao redor da metade do mês, facilitando a interpretação médica dos possíveis sangramentos fora desse período.

O padrão de sangramento, observado entre as pacientes com esse esquema de reposição hormonal, auxilia na predição do estado endometrial em curso, separando possíveis casos para estudo do endométrio. Assim, considerando-se o primeiro dia aquele em que se inicia a série progestogênica e o décimo-segundo dia quando ela termina, nota-se que endométrios proliferativos ou hiperplásicos estão associados com sangramentos antes do décimo dia, enquanto que os endométrios secretores se associam com sangramentos a partir do décimo-primeiro dia, ou mais tarde. Dessa forma, sangramentos precoces sugerem, a princípio, reajustes nas doses dos hormônios empregados.

As indicações para estudo endometrial, nas pacientes submetidas a esse tipo de esquema, estariam restritas àquelas com sangramento anormal ao final da série progestogênica, ou com sangramento antes do décimo dia da administração progestogênica, após as devidas tentativas, infrutíferas, de reajustes de doses, anteriormente mencionadas.

A administração seqüencial de progestogênios, nesses esquemas, produz, por vezes, efeitos colaterais importantes (físicos, psicológicos e metabólicos), que nos obrigam à redução das doses empregadas ou mudança dos progestogênios utilizados.

ESQUEMA C

ESTROGÊNIOS E PROGESTOGÊNIOS EM ESQUEMA COMBINADO CONTÍNUO

A administração cíclica dos progestogênios, proporciona proteção endometrial levando, no entanto, a alguns efeitos colaterais, por vezes, de difícil administração. Por outro lado, observa-se inaceitação do retorno das menstruações em um número considerável de pacientes. De outra parte, o uso continuado de progestogênios em associação aos estrogênios, em esquemas combinados contínuos, evita o sangramento por privação hormonal. Além disso, os progestogênios exercem efeito antimitótico, e o uso continuado dos mesmos pode levar à atrofia endometrial. Esse efeito, propicia a base racional para o emprego contínuo de progestogênios associados aos estrogênios, em terapêutica de reposição hormonal. O endométrio tende à atrofia, mantendo boa parte das pacientes em amenorréia. Pequenas doses de progestogênios (em geral menor que as empregadas nos esquemas combinados seqüenciais) são suficientes para manter a atrofia endometrial, minimizando dessa forma alguns dos efeitos colaterais dos progestogênios observados com o esquema anterior.

Embora seja esperado que as pacientes mantenham-se em amenorréia, a maioria dos estudos relata que de 30 a 50% das pacientes apresentam sangramento vaginal acíclico, nos três primeiros meses desse esquema terapêutico. O sangramento tende a ser de pequena intensidade, mas pode ser inaceitável para algumas pacientes e suficiente para o abandono dessa modalidade terapêutica. Em casos raros, o sangramento pode ser de maior intensidade contribuindo para o mesmo desfecho. O sangramento tende a ser maior também nas pacientes mais próximas da menopausa. As pacientes que persistem, a despeito desse tipo de sangramento, tendem à atrofia endometrial após seis meses de tratamento. O aumento das doses de progestogênios tem sido proposta para obter progressiva atrofia endometrial e parada destes sangramentos. Uma vez atingido esse objetivo, pode-se tentar o retorno às doses iniciais mais baixas.

É aconselhável evitar-se esse esquema para as pacientes perimenopáusicas, para as quais o esquema seqüencial parece ser mais adequado e aceito. Reserva-se a indicação desse regime a pacientes menopausadas com alguns anos de amenorréia.

A investigação endometrial, através de biópsia ou curetagem uterina, deve ser realizada nas pacientes que apresentem sangramentos tardios, principalmente após o sexto mês de tratamento.

ESQUEMA D

OUTROS HORMÔNIOS

Tem-se procurado hormônios com perfil esteroídico especial que possam ser empregados em TRH.

A tibolona tem sido indicada com esse propósito. Trata-se de um derivado sintético do noretinodrel, com atividade estrogênica, progestogênica e androgênica. É empregada na dose de 2,5 mg ao dia de forma contínua e ininterrupta. As pacientes tratadas com tibolona tendem a manter-se em amenorréia e o padrão histológico endometrial encontrado, habitualmente, mostra-se com aspecto atrófico.

Quanto aos androgênios, são drogas anabólicas e, por isso, podem trazer algum benefício no tratamento da osteoporose. Níveis elevados de androgênio endógeno, observados em mulheres com hirsutismo, têm sido associados com aumento da densidade óssea trabecular, quando medida na coluna lombar. A maior dificuldade ao seu uso rotineiro é o problema dos efeitos adversos. Como os androgênios são raramente administrados às mulheres por longa duração, esta terapêutica tem avaliação limitada. Os androgênios podem ser úteis, também, no alívio dos sintomas de depressão, bem como, levar ao aumento da libido, embora relatos nessa área não sejam prospectivos e bem controlados.

CONCLUSÃO

Não existe esquema de reposição hormonal que possa ser considerado definitivo e aplicável a todas as pacientes no climatério. Cada esquema possui vantagens e desvantagens, sendo aconselhável que se proponha um esquema inicial individualizado a cada paciente. Também é razoável admitir-se que o esquema, inicialmente proposto, não seja considerado o definitivo. Mudanças poderão ser introduzidas no curso do tratamento, a depender de possíveis efeitos colaterais ou da baixa adesão da paciente ao esquema vigente.

NUTRIÇÃO

A alimentação, de grande importância nessa fase da vida, objetiva proporcionar às mulheres ingestão adequada de calorias, proteínas, hidratos de carbono, gorduras, cálcio, vitaminas e sais minerais necessários à manutenção da saúde, do peso adequado, da massa óssea e à proteção cardiovascular.

ALTERAÇÕES PONDERAIS

Após os cinquenta anos, as mulheres apresentam uma tendência ao aumento de peso. As necessidades energéticas em repouso diminuem cerca de 2% a cada década. Este aumento de peso se deve à diminuição do metabolismo e da atividade física.

DIETAS HIPOCALÓRICAS

Para as pacientes com aumento de peso e obesidade, devemos:

- respeitar os padrões econômicos e culturais da paciente;
- orientar sobre a ingestão dos alimentos;

- orientar sobre a divisão da ingestão calórica diária nas várias refeições;
- orientar sobre a necessidade dos exercícios físicos para aumentar o gasto calórico.

O tratamento de eleição para o aumento de peso e a obesidade são as dietas que oferecem baixo valor calórico, com ingestão em torno de 20 calorias por quilo de peso/dia. Para a maioria das mulheres situam-se ao redor de 1.200 calorias/dia.

Geralmente são planejadas contendo proteínas em quantidades necessárias para manter o balanço nitrogenado (1,2 a 1,5g por kg do peso ideal); fornecem quantidade suficiente de hidratos de carbono para prevenir cetose e um pouco de gordura para suprir os ácidos graxos essenciais e para que a alimentação não fique insípida.

A mulher deve ser orientada no sentido de manter seu colesterol sérico em níveis ideais; a dieta é fundamental na prevenção das doenças cardiovasculares.

Deve-se aconselhar as mulheres a diminuir a ingestão de calorias, de gorduras (25% do total de calorias), de alimentos ricos em colesterol (300mg/dia) e a substituir os hidratos de carbono simples pelos

complexos (derivados de grãos, cereais, vegetais e frutas). Deve-se, ainda, orientar sobre a ingestão de fibras vegetais, importantes no funcionamento do trato gastro-intestinal, promovendo regulação do tempo de trânsito, aumento de volume do bolo fecal, atuando também no metabolismo dos hidratos de carbono, controle da glicemia e, por mecanismos indiretos, levando à diminuição dos níveis de colesterol. Promovendo, ainda, a regeneração da mucosa intestinal.

QUADRO 1
TEOR DE COLESTEROL NOS ALIMENTOS

ALIMENTO	QUANTIDADE	COLESTEROL (mg)
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 col. de sopa	11
Margarina	1 col. de sopa	0
Requeijão cremoso	1/2 xícara	20
Pão	1 fatia	1
Frutas, vegetais, grãos		10

Adaptado de Pennington, J.A., Church, H.N. - *Food values of Portions Commonly Used*. New York, Harper and Row. 1980.

Apesar das vantagens da ingestão de cálcio através de fontes alimentares, por vezes é necessário a suplementação de cálcio. O mais usado é o carbonato de cálcio, podendo ser usado também o gluconato ou o lactato, porém o carbonato apresenta maior biodisponibilidade.

A ingestão de cálcio deve ser feita durante as refeições, porque o meio ácido facilita sua absorção.

O sódio aumenta a excreção urinária de cálcio, e a cafeína incrementa as perdas fecais e urinárias do cálcio, por isso as mulheres no climatério devem usar o sal e o café com moderação.

ALIMENTO	GRAMAS DE FIBRA/100g (%)
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	2,5
Couve-flor	2,2
Laranja	2,0

EXERCÍCIOS FÍSICOS

Os exercícios físicos praticados de maneira regular ajudam a combater a obesidade, a hipertensão arterial, a coronariopatia isquêmica, a ansiedade, a depressão e as algias músculo-esqueléticas. Podem desenvolver a sensação de bem estar, melhora na auto-estima e atenuam a ansiedade, a tensão e a depressão. Estimulam o aumento do HDL colesterol, resultando em proteção da doença coronariana.

A redução do peso corporal é a maior motivação para a mulher no climatério participar de um programa de exercícios físicos. De início não há variação importante no peso corporal com a prática de exercícios físicos, embora haja redução de gordura compensada com o aumento da massa muscular. Em geral, após três meses de exercícios físicos, há estabilização da massa muscular, passando a haver redução do peso, consequência das alterações da gordura corporal.

É imprescindível que o exercício físico seja associado ao controle dietético. O exercício, liberando neurotransmissores cerebrais, pode reduzir o apetite.

A sobrecarga mecânica imposta pelo exercício físico estimula a remodelação óssea, desde que o esforço seja menor que o limiar de fratura.

O exercício físico associado à força da gravidade e à ingestão adequada de cálcio parece ser eficaz no aumento da massa óssea em todas as idades. Na osteoporose, deve-se levar em conta exercícios específicos, de ação localizada, e exercícios gerais, como a caminhada, a natação e o ciclismo.

A caminhada constitui excelente exercício, principalmente para os ossos dos membros inferiores e da coluna vertebral. Deve-se andar no mínimo 45 minutos três vezes por semana, em velocidade maior que a usada para passear, de preferência ao sol, antes das 10 horas ou depois das 16 horas, porque os raios ultravioleta realizam a fotossíntese da vitamina D.

Exercícios para situações especiais devem ser orientados por profissionais especializados.

Finalmente, desaconselhar o uso do fumo e do álcool.

TRATAMENTO ALTERNATIVO

O tratamento alternativo, também chamado tratamento não hormonal, dá bons resultados no que se refere aos sintomas vasomotores, porém não tem efeito sobre a osteoporose, metabolismo lipídico, lipoprotéico e alterações tróficas do sistema urogenital.

Indicações:

- pacientes com contra-indicação à terapêutica hormonal;
- mulheres sintomáticas em que a resposta à terapia hormonal é insatisfatória;
- vigência de efeitos colaterais à TRH;
- pacientes que não aceitam a TRH.

Entre as drogas mais utilizadas, destacam-se:

- drogas antidopaminérgicas
- com ação central pode-se usar a veraliprida e/ou o sulpiride na dose de 100mg/dia, durante pelo menos vinte dias em um mês;
- com ação periférica pode-se utilizar o domperidone, na dose de 10 a 20mg/dia;
- pode ocorrer elevação da prolactina e galactorreia, retomando a prolactina aos níveis normais três a cinco dias após a suspensão do medicamento.
- drogas antidepressivas
 - entre os antidepressivos tricíclicos, destacam-se:
 - carbonato de lítio na dose de 300mg/dia;
 - imipramina na dose de 25 a 50mg/dia;
 - nomifensina na dose de 25 a 50mg/dia.
 - não relacionado aos antidepressivos tricíclicos, tetracíclicos ou outros, temos atualmente o cloridrato de fluoxetina, antidepressivo para administração por via oral na dose de 20mg/dia e que tem como principal contra-indicação o seu uso em combinação com um inibidor da MAO.
- drogas hipno-sedativas

- temos o grande grupo dos benzodiazepínicos que agem no metabolismo do ácido gama-aminobutírico, usados em diversos esquemas posológicos, e o fenobarbital na dose de 50mg/dia.
- drogas vasoativas
as mais usadas são:
 - alfametildopa - com ação inibidora das catecolaminas, usada na dose de 250 a 500mg/dia;
 - benciclano - vasodilatadora cerebral e periférica, utilizada na dose de 300mg/dia;
 - cinarizina - anti-histamínica, age por competição nos receptores H 1, muito eficaz nas pacientes com cinetose e a dose recomendada é de 75mg/dia;
 - clonidina - hipotensora, agonista alfa-adrenérgico, utilizada na dose e 0,1 a 0,2mg/dia;
 - derivadas do esporão do centeio - com ação vasodilatadora, utilizadas em doses que variam de 4,5 a 20mg/dia;
 - nicergolina - ativadora do metabolismo cerebral, usada na dose de 300mg/dia;
 - propanolol - com ação beta-bloqueadora, utilizada na dose de 80mg/dia.
- drogas que atuam no eixo hipotalâmico-hipofisario
 - bromoergocriptina - deprime os pulsos de LH e é usada na dose de 1,25 a 2,5mg/dia;
 - ciclofenil - utilizada na dose de 400mg/dia.

ANTICONCEPÇÃO NO CLIMATÉRIO

O aumento do número de nascimentos vivos, em mulheres com idade acima de 35 anos, é consequência, principalmente, da mudança do estilo de vida. Nos dias de hoje, os casais priorizam a estabilidade econômica para, então, dedicarem-se à educação dos filhos. Além disso, cada vez mais, os casais estão se divorciando e, na segunda união, e que ocorrem os nascimentos, portanto, em uma idade mais tardia.

Na Europa, entre 1964 e 1976, ocorreu uma queda geral nas taxas de nascimento, especialmente nas idades mais avançadas. Entretanto, a partir daí, tem ocorrido um aumento, especialmente entre os 30 e 34 anos. Estes fatos demonstram que em futuro próximo teremos um número grande de mulheres grávidas com idade acima dos 35 anos.

A gravidez nas mulheres acima dos 35 anos determina maior risco quando comparada com as mais jovens. Enquanto o risco relativo de uma gravidez entre os 15 e os 19 anos é de 1.0, entre os 35 e os 39 anos eleva-se para 4.9; entre os 40 e os 44 anos, para 8.3 e, finalmente, alcançando 22.2 aos 45 anos de idade.

Os principais riscos maternos associados à gravidez e parto incluem:

prevalência de hipertensão (duas a quatro vezes maior); diabetes melito (8 a 10% mais freqüente); 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 congênitas, por exemplo a síndrome de Down aos 25 anos é de 1:1.200, 35 anos = 1:365, 45 anos = 1:32, e as cromossômicas, por exemplo a trissomia do 21 aos 35 anos é de 1,3%, 40 anos = 1,9% e acima dos 40 anos = 9,5%.

Outra questão que deve ser respondida é a de até quando a anticoncepção deve ser indicada. Apesar do aumento de ciclos anovulatórios e/ou ciclos ovulatórios com insuficiência lútea a partir dos 35 anos, e mais ainda após os 40 anos, a anticoncepção se faz necessária e há autores que a indicam até os 50 anos.

É importante considerar que qualquer método escolhido deve ter alguns requisitos fundamentais: alta eficácia; boa confiabilidade; facilidade de uso; ser isento de riscos e efeitos colaterais indesejáveis; ser reversível; não interferir com a prática coital; ter boa aceitação moral e econômica e até permitir melhor regulação dos ciclos menstruais.

Os métodos comportamentais não devem ser estimulados pois, além de não terem grande aceitação pelos casais, nesta fase, sendo os ciclos muito instáveis, podem resultar em altas taxas de gestações.

Os métodos químicos e de barreira apresentam falhas significativamente maiores do que os outros métodos, podendo ainda modificar o comportamento sexual do casal.

Os dispositivos intra-uterinos (DIUs), não apresentando complicações, representam uma excelente indicação nesta faixa etária. Os DIUs medicados com cobre são de fácil inserção e, neste período, diminuem o sangramento. Os medicados com progesterona, que têm sua inserção mais difícil, têm importante ação local sobre o endométrio e diminuem ainda mais o sangramento. O maior inconveniente é a ocorrência de *spotting* pré-menstrual nos DIUs de cobre, e transciclo nos DIUs com progesterona.

A anticoncepção hormonal pode ser oral ou parenteral e pode ser feita com progestogênios isolados ou em associação com estrogênios.

Aqui cabe um parênteses. Na realidade, ao iniciarmos reposição hormonal com estrogênios associados aos progestogênios, no climatério, teoricamente, estamos prescrevendo uma pílula com doses que nós determinaríamos. Então, por que não usar os preparados já existentes? A resposta se baseia no fato de que na terapia de reposição hormonal no climatério o estrogênio utilizado nunca é sintético, ou seja, ou utilizamos o natural ou o estrogênio conjugado, enquanto que o estrogênio utilizado na pílula é sintético. Em relação aos anticoncepcionais orais, grandes estudos epidemiológicos avaliaram os efeitos dos anticoncepcionais orais contendo altas doses de estrogênios e progestogênios. Os anticoncepcionais orais que são utilizados na atualidade nada têm a ver com os daqueles estudos.

Entre os anticoncepcionais orais, para serem indicados no climatério, destacaríamos os monofásicos de baixa dosagem com os novos progestogênios (gestodene e desogestrel). A minipílula tem restrita a sua indicação pois, apesar da sua alta eficácia, tem como inconveniente a alta frequência de metrorragia. Os hormonais injetáveis podem ser mensais, bimensais e trimestrais. A opção deve ser pelos trimestrais na dose de 150 mg de depo-medroxiprogesterona, já que os outros promovem hiperplasias endometriais e tromboembolismo. As demais vias de administração, vagina e pele, merecem mais estudos e poderão constituir os futuros anticoncepcionais.

Os anticoncepcionais orais combinados usados no climatério apresentam grandes vantagens: boa eficácia anticoncepcional; excelente controle dos sintomas climatéricos e dos ciclos; proteção contra a perda de massa óssea e manutenção do perfil lipídico anti-aterogênico.

As principais contra-indicações são representadas pelos seguintes fatores: tabagismo; hipercolesterolemia; hipertensão arterial; obesidade; história familiar de infarto do miocárdio abaixo dos 50 anos; sedentarismo e diabetes.

Os novos anticoncepcionais, sejam monofásicos ou trifásicos, não interferem nas frações lipídicas e, aparentemente, não aumentam o risco de coronariopatias. Na oncogenia não há relação estabelecida entre câncer genital, mamário e uso de anticoncepcionais orais combinados.

A osteoporose ocorre mais tardiamente e é menos freqüente durante a perimenopausa, em usuárias de anticoncepcionais orais por período superior a dez anos.

Existem estudos com anticoncepcionais de dosagem muito baixa de estrogênios, utilizando 20 mg de etinil-estradiol, no entanto, são altas as taxas de sangramento transhormonal.

Os métodos de esterilização masculina e feminina devem ser considerados como definitivos, e somente indicados nesta condição. A vasectomia traria como seqüelas o aparecimento de doenças cardiovasculares e/ou outros distúrbios circulatórios como a arteriosclerose. Estes temores, entretanto, não conseguiram ser provados. A falha esperada é ao redor de 1:1.000 procedimentos. A ligadura tubária pode ser efetuada por inúmeras técnicas, seja por via abdominal (laparotomia, mini-laparotomia e laparoscopia) seja por via vaginal (colpotomia). A laparoscopia merece atenção especial. Aqui, a ligadura pode ser realizada através de anéis, cliques ou eletrocoagulação. A eficácia deste procedimento é comparável à da salpingotripsia, no entanto, requer anestesia, pessoal treinado e instrumental específico. Por outro lado, reduz o tempo de internação para somente algumas horas, além de determinar somente uma pequena cicatriz umbilical e outra na linha de implantação dos pêlos pubianos.

Os índices de mortalidade da ligadura por laparoscopia atingem cifras de 2,5 a 10,2/100.000; na histerectomia cifras de 230/100.000 enquanto nas pílulas de altas dosagens é de 40/100.000. Pouco ainda se sabe em relação às pílulas de baixa dosagem.

A disfunção menstrual após a laparoscopia, que alguns autores relatam, merece estudos ainda mais aprofundados. A histerectomia como meio anticoncepcional não é aconselhável e somente se justificaria quando houvesse patologia pélvica que indicasse a cirurgia, pois apresenta um número maior de complicações pós-operatórias. Da mesma forma, é contra-indicada operação cesariana com a finalidade de se realizar a laqueadura tubária.

CÂNCER E TRH

O nível plasmático de estradiol que induz à proliferação endometrial situa-se entre 5 e 50 pg/ml, o que corresponde ao nível de estrogênios circulantes, na menopausa, no decorrer da reposição hormonal em doses habituais. Mesmo baixa concentração estimula o endométrio na ausência de progesterona.

Há indícios que associam estrogênios à maior incidência de câncer do endométrio. O aumento da produção endógena e a ação persistente podem transformar a proliferação em hiperplasia típica, atípica e câncer. O mesmo evento pode ocorrer pela administração prolongada de estrogênios exógenos.

O hiperestrogenismo endógeno, absoluto ou relativo, é expressão de situações anormais, entre as quais destacam-se:

- síndrome de anovulação crônica;
- tumores feminilizantes do ovário;
- *clearance* diminuído de estrogênios (hepatopatias, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal crônica, hipotireodismo);

- obesidade (redução de globulinas fixadoras de estradiol, maior conversão periférica de androgênios, anovulação crônica).

A estimulação exógena ocorre durante a reposição estrogênica isolada. Certas drogas como tamoxifen, digitálicos e espironolactona, eventualmente, causam fenômenos proliferativos.

A produção endógena, normal, de progesterona é importante aliada farmacológica do endométrio contra estimulação não controlada de estrogênios. Há evidências epidemiológicas da diminuição do câncer do endométrio em grandes múltiparas e, também, em usuárias de contraceptivos hormonais orais combinados, condições marcadas por forte antagonismo da progesterona.

Na menopausa, qualquer perda sangüínea indica investigação da cavidade uterina e de sua mucosa. Estima-se que 15% a 20% dos sangramentos, nesta fase, sejam causados pelo câncer do endométrio. Este sinal, habitualmente, é o único a denunciar a doença. O principal fator de risco é a exposição crônica aos estrogênios sem oposição progestacional. A passagem de proliferação para hiperplasia depende da duração do estímulo e da suscetibilidade individual. As diferentes etapas evolutivas levam anos, enquanto a progressão de hiperplasia atípica para o câncer parece mais rápida. Saliente-se, porém, que só 25% a 30% dos tumores obedecem a esta fisiopatologia. A maioria dos carcinomas endometriais são autônomos.

Instalam-se em qualquer tipo de endométrio, independente de ação estrogênica. Nestes casos a sua origem é desconhecida.

O endométrio precisa de minuciosa avaliação antes de se iniciar a reposição hormonal. O teste do progestogênio, cuja validade é tanto maior quanto maior for o tempo decorrido de menopausa, é simples, barato e eficiente. Se negativo, assegura ausência de hiperplasia. Quando positivo denuncia estímulo estrogênico, na maioria das vezes proliferação e, ocasionalmente, hiperplasia. Empregam-se 100mg de medroxiprogesterona VO por dez dias consecutivos e aguardam-se 15 dias. Se há perda sangüínea, o passo seguinte é a realização de ultra-sonografia transvaginal. Espessura endometrial de mais de 5mm, na ausência de hormonioterapia, requer exame histopatológico.

Mulheres sob estrogênioisolada, com ou sem perda sangüínea, precisam da avaliação endometrial. Em 15 meses, 5% terá hiperplasia. Pequeno risco que será eliminado com a adição de progestogênios. O tratamento combinado cíclico não exige biópsia endometrial, desde que se apresentem perdas sangüíneas regulares após a ingestão do último comprimido do progestogênio. O sangramento irregular, ou o que ocorre antes de terminar o ciclo progestacional, indicam maior risco de hiperplasia. Nestas circunstâncias, deve-se considerar o exame histopatológico do endométrio ou, se for o caso, ajustar as doses do progestogênio.

O esquema contínuo pode ocasionar perdas sangüíneas irregulares. Não há preocupação se o endométrio teve prévia e cuidadosa avaliação. Depois de seis a nove meses de uso contínuo, em 60% a 90% das usuárias, o endométrio costuma atrofiar e instala-se a amenorréia. Entretanto, é bom salientar que não existem estudos que mostrem o que acontece com o endométrio a longo prazo, cinco a dez anos de tratamento associado ininterrupto.

As considerações feitas autorizam a recomendação da reposição hormonal combinada em mulheres com útero.

TRH E CÂNCER DE MAMA

Conhecemos muito pouco o efeito dos esteróides sexuais sobre as diferentes estruturas tissulares que constituem a glândula mamária. Não sabemos se os estrogênios, os progestagênios, ou ambos, são os responsáveis pela proliferação anaplásica das células ductais. Por sua vez, os estudos epidemiológicos resultam em informações dispares que concernem à possível associação entre TRH e aumento do risco de câncer de mama: nítido aumento do risco, nenhum risco e risco diminuído.

As investigações dos últimos 15 anos sugerem que, até dez anos de tratamento com estrogênios conjugados, na dose de 0,625mg, não há risco discernível. Entre 10 e 15 anos, há aumento não significativo do risco. Em mulheres tratadas desde a pré-menopausa, por mais de 15 anos, o risco aumenta em dobro do observado em não usuárias de TRH. As evidências são conflitantes quando consideradas doses de 1,25 mg e quando usados estrogênios sintéticos. Não há informações sobre o risco, a longo prazo, em usuárias de estrogênios transdérmicos.

Quanto aos progestogênios, não se demonstrou, até hoje, influência significativa ligando-os ao aumento ou diminuição do risco.

TRH EM CONDIÇÕES PRÉVIAS ESPECIAIS

1. Mulheres histerectomizadas podem receber só estrogênios porque não há demonstração do efeito protetor dos progestogênios sobre a mama.
2. Mulheres com tumores benignos, prévios, da mama beneficiam-se da TRH, durante dez anos, sem aumento evidenciável do risco. Mesmo se nódulos benignos surgirem no decurso do tratamento, não há razão para interrompê-lo. Entretanto, se a TRH é prolongada por mais de dez anos, há aumento significativo do risco.
3. Mulheres com antecedentes familiares de câncer de mama (mãe ou irmã) tem aumento de risco que é inerente à condição genética, não havendo indícios de que a TRH eleve o risco. Elas podem ser tratadas sob adequada orientação médica.
4. Mulheres com lesões ductais proliferativas têm risco apreciável, principalmente se houver atipias celulares. Não existem evidências conclusivas de que a TRH exerça, ou não, influência na progressão da doença remanescente. O risco aumenta se há antecedentes familiares de câncer de mama. Quando indicada a TRH, estas pacientes precisam de completa informação sobre riscos e benefícios para o seu expresso consentimento.
5. Mulheres tratadas de câncer prévio da mama e, aparentemente, curadas: existem argumentos contra e a favor da TRH nestas circunstâncias. Seu efeito benéfico em mulheres climatéricas com má qualidade de vida e na prevenção de doenças cardiovasculares e da osteoporose parecem incontestáveis. Em casos selecionados, indica-se TRH cautelosa, plena informação dos riscos e benefícios e consentimento por escrito da paciente. Não é recomendável a TRH indiscriminada e realizada por profissionais não familiarizados com este problema.

TRH E OUTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS

Câncer do ovário: nenhuma associação com o adenocarcinoma.

Câncer do colo uterino: nenhuma associação.

Tumores do fígado: há indícios mostrando que os estrogênios naturais (estradiol e estrogênios conjugados) são inócuos. Ao contrário, há casos registrados da associação de estrogênios sintéticos (etinil-estradiol e mestranol) com tumores hepáticos. As doses fisiológicas dos estrogênios usados na TRH e sua rápida metabolização têm efeitos farmacológicos diferentes dos hormônios usados em altas doses em experimentos animais. Não há informações que associem a TRH a efeito proliferativo sobre os hepatócitos.

Tumores renais: não existem evidências de associação de TRH com tumores renais. Todo conhecimento científico neste particular é estribado em esparsas observações experimentais. São, praticamente, desconhecidos os efeitos dos estrogênios naturais e da progesterona sobre o parênquima renal.

TRH e melanoma: algumas publicações isoladas têm revelado a presença de receptores de estrogênios em células melanoblásticas. Já foi descrita redução destes tumores com tamoxifen e, também, aumento não significativo do melanoma em usuárias de contraceptivos hormonais orais. Entretanto, estas observações têm sido contestadas. Não há evidência atual da associação de melanoma com a TRH. A raridade desta neoplasia em mulheres climatéricas não parece justificar maior preocupação.

GLOSSÁRIO

5HT	⇒	serotonina
CGRP	⇒	gene relacionado ao peptídeo calcitonina
COMT	⇒	catecol-O-metil-transferase
DA	⇒	dopamina
DEXA	⇒	absorimetria de raios-X de dupla emissão
DCV	⇒	doença cardiovascular
EDRF	⇒	fator de relaxamento derivado do endotélio
FSH	⇒	hormônio folículo estimulante
GABA	⇒	ácido gama-amino-butírico
GH	⇒	hormônio do crescimento
HDLC	⇒	lipoproteína de alta densidade-colesterol
IL-1	⇒	interleucina 1
IL-6	⇒	interleucina 6
LDLC	⇒	lipoproteína de baixa densidade-colesterol
LH	⇒	hormônio luteinizante
MAO	⇒	mono-amino-oxidase
NE	⇒	norepinefrina
NGF	⇒	fator de crescimento neuronal
OMS	⇒	Organização Mundial da Saúde
PAI-1	⇒	inibidor de ativação do plasminogênio
PGE ₂	⇒	prostaglandina E ₂
PRL	⇒	prolactina
PTH	⇒	paratormônio
RNA	⇒	ácido ribonucléico
SHBG	⇒	globulina fixadora dos esteróides sexuais
SNC	⇒	sistema nervoso central
TCI	⇒	tronco cerebral inferior
TNF α	⇒	fator de necrose tumoral
TRH	⇒	Terapêutica de Reposição Hormonal
VIP	⇒	peptídeo vasoativo intestinal
VLDL-C	⇒	lipoproteína de muito baixa densidade-colesterol
VSM	⇒	célula muscular lisa vascular