

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

ÁLVARO FERNANDO POLISSENI

**EFEITOS DE UM ESQUEMA COMBINADO-CONTÍNUO DE TERAPIA
HORMONAL DE BAIXA DOSE (ESTRADIOL E ACETATO DE NORETISTERONA)
E DA TIBOLONA SOBRE A QUALIDADE DE VIDA DE MULHERES
SINTOMÁTICAS, NA PÓS-MENOPAUSA: ESTUDO DUPLO-CEGO,
RANDOMIZADO.**

**JUIZ DE FORA
2013**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

ÁLVARO FERNANDO POLISSENI

EFEITOS DE UM ESQUEMA COMBINADO-CONTÍNUO DE TERAPIA HORMONAL DE BAIXA DOSE (ESTRADIOL E ACETATO DE NORETISTERONA) E DA TIBOLONA SOBRE A QUALIDADE DE VIDA DE MULHERES SINTOMÁTICAS, NA PÓS-MENOPAUSA: ESTUDO DUPLO-CEGO, RANDOMIZADO.

Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Saúde - Área de concentração em Saúde Brasileira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Martha de Oliveira Guerra

Co-orientador: Prof. Dr. Amaury Teixeira Leite Andrade

JUIZ DE FORA

2013

Polisseni, Alvaro Fernando.

Efeitos de um esquema combinado-contínuo de terapia hormonal de baixa dose (estradiol e acetato de noretisterona) e da tibolona sobre a qualidade de vida de mulheres sintomáticas, na pós-menopausa : estudo duplo-cego, randomizado / Álvaro Fernando Polisseni. – 2013. 97 f. : il.

Tese (Doutorado em Saúde)–Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2013.

1. Terapia de reposição de estrogênio. 2. Qualidade de vida. I. Título.

CDU 615.357

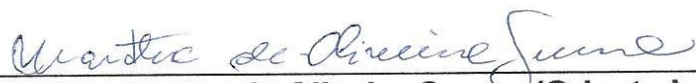
ÁLVARO FERNANDO POLISSENI

**EFEITOS DE UM ESQUEMA COMBINADO-CONTÍNUO DE TERAPIA HORMONAL DE
BAIXA DOSE (ESTRADIOL E ACETATO DE NORETISTERONA) E DA TIBOLONA
SOBRE A QUALIDADE DE VIDA DE MULHERES SINTOMÁTICAS, NA PÓS-
MENOPAUSA: ESTUDO DUPLO-CEGO, RANDOMIZADO.**

Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Saúde - Área de concentração em Saúde Brasileira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Saúde.

Aprovada em 20 / 02 / 2013

BANCA EXAMINADORA



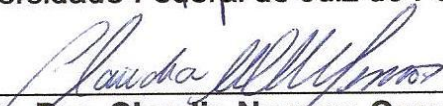
Prof. Dra. Martha de Oliveira Guerra (Orientadora)
Universidade Federal de Juiz de Fora



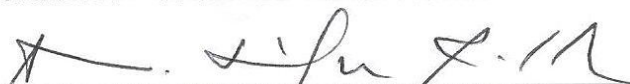
Prof. Dr. Amaury Teixeira Leite Andrade (Co-orientador)
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. Dr. Dimas Augusto Carvalho de Araujo
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. Dra. Cláudia Navarro Carvalho Duarte Lemos
Universidade Federal de Minas Gerais



Prof. Dr. Didier Silveira Castellano Filho
Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - SUPREMA

***“Não sei ...se a vida é curta
Ou longa demais para nós,
Mas sei que nada do que vivemos
Tem sentido, se não tocarmos o coração das pessoas”***

Cora Coralina

Dedicatórias

Aos meus pais, Álvaro e Orita (in memorian), que me ensinaram a lutar e ter perseverança para atingir objetivos.

À Márcia, companheira de todas as horas, que sempre esteve ao meu lado e nunca mediu esforços no apoio a mais esta caminhada.

Às minhas filhas, Fernanda, Renata e Juliana, que me incentivaram e muito me fortaleceram nos momentos de dificuldade.

Aos meus genros Antônio, Flávio e Guilherme, que me apoiaram.

Aos meus netos Lucas, Letícia, Bernardo, Isabela e Hugo, que com seus sorrisos e inocência me mostraram que não existe idade para ser feliz.

Aos meus irmãos, que torceram pelo meu sucesso.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas que contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho e, em especial, a (ao):

Professora Dra. Vera Maria Peters, diretora do Centro de Biologia da Reprodução, pelo entusiasmo, carinho e amizade.

Professora Dra. Martha de Oliveira Guerra, pesquisadora do Centro de Biologia da Reprodução, minha orientadora e amiga, pela confiança que depositou em mim, inteligência, experiência e disponibilidade.

Professor Dr. Amaury Teixeira Leite Andrade, pelo apoio, desprendimento e ajuda.

Professor Dr. Dimas Augusto Carvalho, diretor do Centro de Assistência a Saúde do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (CAS/HU-UFJF), pelo incentivo e carinho.

Professor Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli, diretor da Faculdade de Medicina Universidade Federal de Juiz de Fora, pelo interesse e amizade.

Professor Dr. Luiz Claudio Ribeiro, pelo carinho e competência na realização do estudo estatístico e análise dos resultados obtidos na pesquisa.

Professor Dr. Carlos Alberto Mourão Junior, pelo interesse e sabedoria demonstrado na realização do cálculo amostral.

Dra. Giovana Lopardi, farmacêutica da Farmácia de Manipulação Cavalieri, responsável pela manipulação das cápsulas utilizadas na pesquisa, pela competência e confiabilidade.

Professor Dr. Marcos Brandão, pela disponibilidade e segurança que teve na avaliação da qualidade das drogas usadas na pesquisa.

Professora Dra. Darcília Maria Nagem da Costa, coordenadora adjunta e de ensino do Programa de Pós-Graduação em Saúde, pela delicadeza e entusiasmo.

Professora Dra. Ângela Gollner, pela orientação na elaboração do projeto inicial, submetido ao Comitê de Ética da Universidade Federal de Juiz de Fora.

Fernanda e Juliana, minhas filhas, pelo carinho, paciência e competência na orientação e revisão do artigo científico.

Alunas Evelyne, Luiza, Mariana e Nayara, pela dedicação no ambulatório de climatério, durante a coleta de dados.

Isabela Queirós Castro, pela colaboração na interpretação dos dados estatísticos e elaboração das figuras.

Farmácia de Manipulação Cavaliéri, que me forneceu as drogas utilizadas na pesquisa, pela credibilidade.

Funcionárias da Farmácia de Manipulação Cavaliéri, Elizabeth e Simone, pelo carinho demonstrado no atendimento das participantes do projeto.

Enfermeira Ivânia, que me auxiliou no atendimento do ambulatório de Climatério, pela competência e delicadeza.

Secretária Patrícia, pela responsabilidade e dedicação no agendamento das pacientes do projeto.

Funcionários e alunos do CBR, pelo carinho.

Resumo

Como consequência do hipoestrogenismo que se instala a partir da perimenopausa, surgem sintomas vasomotores, atrofia vaginal, disfunções sexuais, sintomas urinários, além de aumento de risco para doença cardiovascular e osteoporose. Estes sinais e sintomas podem interferir na qualidade de vida da mulher climatérica. O interesse pelo estudo da qualidade de vida tem sido crescente em várias áreas humanas, pois é fundamental que o aumento da expectativa de vida seja acompanhado de melhor qualidade da mesma. Esta deve ser avaliada, contemplando os domínios físico, social, psicológico e espiritual. Vários fatores estão relacionados à qualidade de vida da mulher climatérica, como a escolaridade, estado marital, atividade remunerada, renda familiar, morbidades, dificuldades conjugais, familiares, sexuais e sociais, além dos hábitos de vida. Os sintomas que surgem nesta fase, decorrentes do hipoestrogenismo, são capazes de deteriorar a qualidade de vida destas mulheres. Visando a melhoria destes sintomas, o uso da terapia hormonal (TH) seja com estrogênio ou outra droga, como a tibolona, tem sido indicada. A questão da qualidade de vida, apesar de sua importância na atualidade, infelizmente ainda é pouco estudada no Brasil. A maioria dos estudos tem sido realizada em outros países, não sendo possível a transposição de seus resultados para a realidade brasileira, em razão das diferenças culturais e sócio-econômicas. É incontestável a importância da TH na melhoria dos sintomas climatéricos, contudo permanecem contraditórios os resultados dos estudos mostrando o impacto desta terapia na qualidade de vida das mulheres na pós-menopausa. Além disso, são estudos utilizando estrogênios e progestógenos diferentes, esquemas, doses de medicamentos e vias de administração diversas, chegando a resultados variados. Devido à importância do tema, a proposição deste estudo é comparar os efeitos de um esquema combinado-contínuo de baixa-dose (BD-TH) com os efeitos da tibolona e com o grupo-controle sobre a qualidade de vida de mulheres sintomáticas, no climatério (pós-menopausa). Cento setenta e quatro mulheres foram selecionadas e randomizadas em três grupos: o grupo 1 foi medicado com 2,5 mg/dia de tibolona; o grupo 2 com 50 mg carbonato de cálcio/200 UI vitamina D3/dia (controle) e o grupo 3 com 1 mg estradiol/0,5 mg de acetato de noretisterona/dia (BD-TH). Cento e trinta mulheres completaram o estudo. Nenhuma diferença significativa em relação ao tempo de menopausa e qualidade de vida antes do início do tratamento foi encontrada entre os três grupos. O Questionário da Saúde da Mulher (QSM) foi administrado antes do uso da medicação e após 4, 8 e 12 semanas de tratamento, nos três grupos. Houve melhora global da qualidade de vida, nos três grupos. A avaliação da qualidade de vida por domínios, ao longo do tempo, demonstrou melhora dos oito domínios estudados, nos três grupos, no final do tratamento. A BD-TH foi superior à tibolona e ao suplemento de Ca/vitamina D3 em relação aos sintomas vasomotores. A tibolona, comparada ao esquema E2/NETA e suplemento de Ca/vitamina D3 foi a que teve melhor resposta nas questões relacionadas a função sexual. Concluiu-se que houve melhora da qualidade de vida nos três grupos de estudo. A tibolona foi efetiva na melhoria da qualidade de vida das pacientes, atuando principalmente nas questões relacionadas a função sexual, sendo superior a BD-TH neste domínio. A associação

estroprogestogênica também se mostrou eficaz na melhoria da qualidade de vida na pós-menopausa determinando melhor resposta nos sintomas vasomotores.

Palavras-chave: Terapia Hormonal, Qualidade de Vida, Pós-menopausa.

Abstract

As a consequence of the hypoestrogenism that sets in during the perimenopause, there appear vasomotor symptoms, vaginal atrophy, sexual dysfunction, urinary symptoms, as well as increased risk of cardiovascular disease and osteoporosis. These signs and symptoms can interfere in the quality of life of climacteric women. The interest in studying quality of life has increased in several fields of human activity, since it is essential that an increase in life expectancy be accompanied by better quality of life. This should be evaluated with regard to the physical, social, psychological and spiritual domains. Several factors are related to the quality of life of climacteric women, such as education, marital status, paid work, family income, morbidities, marital, family, social and sexual difficulties, as well as lifestyle. The symptoms that arise at this stage, resulting from hypoestrogenism, are capable of worsening the quality of life of these women. To improve these symptoms, the use of hormonal therapy (HT) either with estrogen or another drug, such as tibolone, has been recommended. The issue of quality of life, despite its importance nowadays, is unfortunately still not widely studied in Brazil. Most studies have been carried out in other countries, and it is not possible to apply their results to the situation in Brazil, because of cultural and socio-economic differences. The importance of HT in the improvement of menopausal symptoms is indisputable; however the results of studies showing the impact of therapy on the quality of life of postmenopausal women are still conflicting. Apart from that, these studies use different estrogens and progestins, different schemes, doses of drugs and ways of administering them, with different results. Due to the importance of the topic, the purpose of this study is to compare the effects of a combined, continuous, low-dose hormone therapy (LD-HT) with the effects of tibolone and with the control group as regards to the quality of life for symptomatic postmenopause women. One hundred seventy-four women were selected and randomized into three groups: group 1 was treated with 2.5 mg / day of tibolone, group 2 with 50 mg calcium carbonate / 200 IU vitamin D3 / day (control) and group 3 with 1 mg oestradiol / 0.5 mg of norethindrone acetate / day (LD-HT). One hundred and thirty women completed the study. No significant difference in the time of menopause and quality of life before initiation of treatment was found among the three groups. The Women's Health Questionnaire (WHQ) was applied to the three groups before the use of medication and after 4, 8 and 12 weeks of treatment. Evaluation of quality of life by domains, over time, showed an improvement in the eight domains studied, in all three groups, at the end of treatment. The LD-HT was higher than the tibolone and calcium supplement / vitamin D3 as regards to the vasomotor symptoms. Tibolone, compared to the E2/NETA scheme and supplementary Ca / vitamin D3 group had a better response to issues related to the sexual function. Conclusions: There was improved quality of life in the three study groups. Tibolone was effective in improving the quality of life of patients, acting mainly on issues related to the sexual function and was better than LD-HT in this domain. The estrogen-progesterone combination was also effective in improving quality of life in the post-menopause, showing a better response in vasomotor symptoms.

Key-words: Hormonal Therapy, Postmenopausal, Quality of Life.

Lista de quadros

Quadro 1	Estrogênios: doses do mercado farmacêutico nacional e vias de administração	38
Quadro 2	Classificação dos progestógenos	38
Quadro 3	Progestógenos: doses no mercado farmacêutico nacional e vias de administração	39
Quadro 4	Principais preparações associadas (E + P) de uso sequencial usadas na terapia hormonal (TH)	40
Quadro 5	Principais preparações associadas (E + P) de uso contínuo usadas na terapia hormonal (TH)	41

Lista de figuras

Artigo: Effects of a continuous-combined regimen of low-dose hormone therapy (oestradiol and norethindrone acetate) and tibolone on the quality of life in symptomatic postmenopausal women: a double-blind, randomized study.

- Figura 1. Subject disposition. 84
- Figura 2 Overall quality of life. Average score on the WHQ at baseline (T0) and 4 (T4), 8 (T8), and 12 (T12) weeks after treatment in groups of postmenopausal women treated with Tibolone (n=42), Ca+Vit D3 (n=44), and E2+NETA (n=44). * p<0.05 vs. corresponding baseline value for the group. 85
- Figura 3 Somatic symptoms, depressed mood, cognitive difficulties and vasomotor symptoms. Average score of the domains of the Women's Health Questionnaire (WHQ) at baseline (T0), 4 (T4), 8 (T8) and 12 (T12) weeks in groups of postmenopausal women using Tibolone (n = 42), Ca+Vit D3 (n=44) and E2+NETA (n=44). *p<0.05 vs. Corresponding baseline value for the group 86
- Figura 4 Sleep problems, anxiety, attractiveness and sexual behavior. Average score of the domains of the Women's Health Questionnaire (WHQ) at baseline (T0), 4 (T4), 8 (T8) and 12 (T12) weeks in groups of postmenopausal women using Tibolone (n = 42), Ca + Vit D3 (n = 44) and E2 + NETA (n = 44). * p <0.05 vs corresponding baseline value for the group. 86

Lista de tabelas

Tabela 1	Demography and baseline clinics characteristics.	85
Tabela 2	Mean and standart deviation score of each domain of the WHQ at baseline (T0) and T12, in group 1, 2 and 3.	85
Tabela 3	Comparisons between groups in the domains of the WHQ that exhibited significant differences in p-values by the Kruskal-Wallis test at the end of treatment (T12).	87

Lista de abreviaturas e siglas

BD-TH	Terapia Hormonal de Baixa Dose
Ca/Vit D3	Carbonato de cálcio/Vitamina D3
DCV	Doença Cardiovascular
E2	Estradiol
E2/NETA	Estradiol/Acetato de Noretisterona
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
GCtr	Grupo controle
GEP	Grupo com Estrogênio/Progestógeno
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofina
HDL	High Density Lipoprotein
HERS	Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study
HU	Hospital Universitário
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMBK	Índice Menopausal de Blatt-kuppermann
IMC	Índice de massa corporal
LDL	Low Density Lipoprotein
LH	hormônio Luteinizante
LNG	Levonorgestrel
MENQOL	Menopause Quality of Life

MRS	Menopause Rating Scale
NAMS	North American Menopause Society
NETA	Acetato de Noretisterona
OMS	Organização Mundial de Saúde
QSM	Questionário da Saúde da Mulher
QV	Qualidade de Vida
RA	Receptores de Androgênio
RP	Receptores de Progesterona
SHBG	Proteína carreadora de Hormônios Sexuais
SOBRAC	Sociedade Brasileira de Climatério
STPM	Síndrome de Tensão Pré-Menstrual
TCLE	Termo de consentimento Livre e Esclarecido
TE	Terapia estrogênica
TH	Terapia Hormonal
UQOL	Utian Quality of Life
USG	Ultrassonografia
WHI	Women`s Health Initiative
WHQ	Women`s Health Questionnaire

Sumário

1 INTRODUÇÃO	19
2 REVISÃO DE LITERATURA	21
2.1 Climatério	21
2.1.1 O ovário no climatério	22
2.1.2 Consequências do hipoestrogenismo	23
2.2 Qualidade de vida	25
2.3 Terapia hormonal	28
2.3.1 Histórico	28
2.3.2 Hormônios usados em terapia hormonal	30
2.3.3 Vias de administração	33
2.3.4 Doses	36
2.3.5 Esquemas de terapia hormonal	36
2.3.6 Indicações e contra-indicações da terapia hormonal	42
2.3.7 Terapia hormonal em situações especiais	42
2.3.8 Recomendações da North American Menopause Society (NAMS) para uso da terapia hormonal	44
2.3.9 Pontos importantes no manejo da terapia hormonal	47
2.4 Terapia hormonal e qualidade de vida	48
3 HIPÓTESE	54
4 OBJETIVO	55
5 MATERIAL E MÉTODOS	56
5.1 Material	56
5.1.1 Critérios de seleção	56
5.1.1.1 Critérios de inclusão	56

5.1.1.1.2 Critérios de exclusão	56
5.2 Métodos	57
5.2.1 Dados epidemiológicos, clínicos e hábitos de vida	57
5.2.2 Avaliação dos sintomas climatéricos	58
5.2.3 Avaliação da qualidade de vida	59
5.2.4 Exames complementares	60
5.3 Procedimentos na coleta de dados	60
5.4 Aspectos éticos	62
5.5 Análise estatística	62
6 RESULTADOS	64
7 CONCLUSÕES	66
REFERÊNCIAS	67
APÊNDICE	80
Aceite de submissão do artigo	81
Artigo submetido à revista MATURETAS	82
ANEXOS	91

1 INTRODUÇÃO

O climatério passou a ser considerado, recentemente, um problema de saúde pública, tanto pela sua magnitude, quanto pelas repercussões sociais que produz. Este panorama se deve ao aumento da expectativa de vida ocorrida mundialmente. Nos países desenvolvidos, 30% da população estão representadas por mulheres climatéricas. Segundo dados do censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), realizado em 2010, a população feminina brasileira totaliza aproximadamente 94 milhões de mulheres, sendo que neste universo, cerca de 63 milhões estão entre 35 e 65 anos, o que significa que 67% das mulheres no Brasil estão na faixa etária em que ocorre o climatério (IBGE, 2010). A expectativa de vida projetada para a mulher brasileira em 2001 foi de 68,9 anos; 76,64 anos em 2008 e de 77,3 anos em 2010, sendo que um terço da vida destas mulheres é vivido no climatério, predominantemente na fase de deficiência estrogênica (GALVÃO et al., 2007; LEMOS, 2009; FONSECA; BAGNOLI; BARACAT, 2010).

O climatério representa a transição do período reprodutivo para o não-reprodutivo. Inicia-se próximo dos 40 anos e termina ao redor dos 65 anos. Dentro deste espaço de tempo, ocorre a menopausa, que corresponde à última menstruação fisiológica da mulher, aproximadamente em torno dos 51 anos (GALVÃO et al., 2007; CHEDRAUI et al., 2007; FONSECA; BAGNOLI; BARACAT, 2010).

Como consequência do hipoestrogenismo que se instala, surgem sintomas vasomotores, atrofia vaginal, disfunções sexuais, sintomas urinários, além de aumento de risco para doença cardiovascular e osteoporose. (DE LORENZI et al., 2005; CAMARGOS et al., 2008).

O interesse pelo estudo da qualidade de vida tem sido crescente em várias áreas humanas, pois é fundamental que o aumento da expectativa de vida seja acompanhado de melhor qualidade da mesma. Deve ser avaliada, contemplando os domínios físico, social, psicológico e espiritual (PINTO NETO; CONDE, 2008). Vários fatores estão associados à qualidade de vida da mulher climatérica, como a escolaridade, estado marital, atividade remunerada, renda familiar, morbidades como hipertensão arterial, diabetes, câncer, dificuldades conjugais, familiares,

sexuais e sociais, além de hábitos de vida como ingestão de álcool, tabagismo, atividades esportivas, artísticas e alimentação (DE LORENZI; BARACAT, 2005).

Os sintomas climatéricos que surgem nesta fase, decorrentes do hipoestrogenismo, são capazes de deteriorar a qualidade de vida destas mulheres (CAMARGOS et al., 2011). Visando a melhoria destes sintomas, o uso da terapia hormonal (TH) seja com estrogênio ou outra droga, como a tibolona tem sido indicada (ZAHAR et al., 2005; ROSSOUW, 2010; WAASETH; BAKKEN; LUND, 2009). A questão da qualidade de vida, apesar de sua importância na atualidade, infelizmente ainda é pouco estudada no Brasil. A maioria dos estudos tem sido realizada em outros países, não sendo possível a transposição de seus resultados para a realidade brasileira, em razão das diferenças culturais e sócio-econômicas (DE LORENZI et al., 2006; PINTO-NETO; CONDE, 2008). Está clara a importância da TH na melhoria dos sintomas climatéricos, contudo permanecem contraditórios os resultados dos estudos mostrando o impacto desta terapia na qualidade de vida das mulheres na pós-menopausa (GAMBACICCIANI et al., 2003; GONZÁLEZ et al., 2004; PALACIOS, 2007; LEE et al., 2007; NIJLAND; WEIJMAR S; DAVIS, 2007; ETTINGER, 2007; PAULA et al., 2007; YANGIN, 2008; GAMBACICCIANI et al., 2008, WILLIANS et al., 2008, GAST et al., 2009). Por outro lado, são estudos utilizando estrogênios e progestógenos diferentes, esquemas, doses de medicamentos e vias de administrações diversas, chegando a resultados variados.

Devido à importância do tema, a proposição deste projeto é comparar os efeitos de um esquema combinado-contínuo (estrogênio e progestógeno) de TH de baixa dose, com os efeitos da tibolona e de grupo-controle sobre a qualidade de vida de mulheres sintomáticas, no climatério (pós-menopausa).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Climatério

A palavra climatério origina-se do latim, adaptado do grego “klimaktericos” e significa crise, degrau, escada e era utilizada para designar qualquer época da vida considerada crítica (CAMARGOS et al., 2008). Foi introduzido, em dicionário médico inglês, em 1730, para referir ao amadurecimento do homem. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o climatério corresponde ao período de vida da mulher compreendido entre o final da fase reprodutora e o início da senilidade (FONSECA; BAGNOLI; BARACAT, 2010). Constitui período de transição entre o menacme e a senectude, caracterizado pela redução fisiológica da função ovariana, alterações endócrinas, somáticas e psíquicas. Inicia-se próximo dos 40 anos e termina em torno dos 65 anos. Dentro desse espaço de tempo, ocorre a menopausa, que corresponde à última menstruação fisiológica da mulher, aproximadamente em torno dos 51 anos (GALVÃO et al., 2007; CHEDRAUI et al., 2007; FONSECA; BAGNOLI; BARACAT, 2010).

Menopausa é palavra derivada do latim (men=mês e pausis=pausa) e tem como significado a última menstruação. Foi o ginecologista francês Gardane que introduziu, em 1816, o termo menopausa (FONSECA; BAGNOLI; BARACAT, 2010). Ela é apenas um momento marcante do climatério. Seu diagnóstico clínico é feito de maneira retrospectiva, isto é, quando a amenorréia atinge um período de 12 ou mais meses (MELO et al., 2004; SCLOWITZ; SANTOS; SILVEIRA, 2005; CAMARGOS et al., 2008). A idade da menopausa parece geneticamente programada para cada mulher pelo número de folículos ovarianos. Pode ser influenciada por outros fatores como etnia, paridade, tabagismo, altitude, condição socioeconômica e nutrição, que explicam a variação cronológica de sua ocorrência nos diferentes países: no México é de 44,3 anos, na África do Sul, 46,7 anos, China 48,9 anos, Arábia Saudita, 48,9 anos, Bélgica 50,0 anos, Inglaterra 50,7 anos, Estados Unidos 51,4 anos e Holanda 51,4 anos. De acordo com dados do IBGE, apesar do aumento da expectativa de

vida, a média etária de ocorrência da menopausa no Brasil é de 51 anos (FONSECA et al., 2010).

Baseada na história menstrual, a Sociedade Internacional da Menopausa dividiu o climatério em três fases: pré-menopausa, perimenopausa e pós-menopausa. Conforme esta classificação, a pré-menopausa inicia próximo dos 40 anos e se caracteriza pela presença de regularidade menstrual; a perimenopausa inicia com o aparecimento das irregularidades menstruais (ciclos menstruais curtos ou longos) e termina um ano após a menopausa e a pós-menopausa tem como característica a ausência de menstruação, iniciando com a menopausa e terminando ao redor dos 65 anos, fazendo limite com a senilidade (FERNANDES; BARACAT; LIMA, 2004).

2.1.1 O ovário no Climatério

Em torno da 20^a semana de vida embrionária, os folículos ovarianos com oócitos no seu interior (folículos primordiais) estão em número de oito milhões.

A partir desta época e independente de qualquer ação hormonal, por um processo denominado atresia, ocorre uma drástica redução de seu número de tal maneira que, no momento do nascimento, estas estruturas estarão reduzidas a 1,5 milhão e, no início da puberdade, em torno de 400.000. Destes, 99,9% sofrerão atresia e desaparecerão, enquanto 0,1% desenvolverá até a ovulação (CAMARGOS et al., 2008). Aos 45 anos, a mulher tem em torno de 10 mil folículos. Segundo Camargos et al., em 2011, em decorrência desta redução de folículos, ocorre diminuição dos níveis de estradiol e inibina, produzidas nas células da camada granulosa. Como a inibina é um inibidor do hormônio folículo estimulante (FSH), sua redução tem como consequência o aumento deste hormônio. Há o encurtamento da fase folicular com o aparecimento de ciclos menstruais mais curtos. A diminuição mais acentuada da síntese de estrogênio leva, então, a falhas na indução do pico do hormônio luteinizante (LH), com aparecimento de ciclos longos, oligo ou amenorréicos, consequente à anovulação que se instala (PEREIRA FILHO et al., 2003; CAMARGOS et al., 2008; MACKEY, 2009).

A exaustão folicular vai determinar o aparecimento da menopausa. Na pós-menopausa, em consequência da ação do hormônio luteinizante (LH) sobre o estroma ovariano, ocorre aumento da produção de androstenediona e testosterona. Estes hormônios, acrescidos daqueles produzidos pela suprarrenal, vão sofrer em nível periférico (tecido adiposo), por ação de uma aromatase, transformação em estrona que é o hormônio dominante da mulher na pós-menopausa (FERNANDES; BARACAT; LIMA, 2004; CAMARGOS et al., 2008).

2.1.2 Consequências do Hipoestrogenismo

A sintomatologia climatérica será a resultante do entrelaçamento das repercussões do hipoestrogenismo com o contexto sociocultural. Em países orientais, onde as mulheres pós-menopausadas passam a ter regalias e aumentam o seu "status", elas não apresentam sintomas climatéricos (Japão, casta Rajput da Índia, Micronésia, Bali, Etiópia, e outros). O mesmo foi verificado entre as índias da cultura Maia. Ao contrário, nas sociedades ocidentais, onde a beleza, a juventude e a força física são extremamente valorizadas, torna-se alta a prevalência de sintomas climatéricos (ALMEIDA, 2003). Como consequência do hipoestrogenismo que se instala, surgem sintomas vasomotores, atrofia vaginal, disfunções sexuais como disfunção do desejo e dispareunia, sintomas urinários, além do aumento de risco para doença cardiovascular e osteoporose (PALACIOS, 2009). As irregularidades menstruais são as manifestações clínicas que caracterizam a fase de perimenopausa. Inicialmente, os ciclos menstruais tornam-se curtos, polimenorréicos, decorrente de irregularidades da maturação folicular e posteriormente, longos, oligo ou amenorréicos, em consequência da anovulação que instala. A exaustão folicular determinará a ocorrência da menopausa, com instalação definitiva e fisiológica de período de amenorréia.

Os fogachos são os sintomas de instabilidade vasomotora mais comumente observados no climatério. São descritos como ondas de calor ou sensação de calor que duram de alguns segundos a poucos minutos. Têm início repentino, aparecendo na face, pescoço ou tórax, podendo disseminar para outras áreas do corpo. Podem ser acompanhadas de rubor, sudorese e calafrios. Ocorrem mais frequentemente à noite, podendo despertar a paciente e associar-se a quadros de insônia. Há

controvérsias quanto a sua fisiopatologia. Acreditava-se que a causa seria o aumento da pulsatilidade do LH e GnRH. Atualmente, admite-se que estão relacionados a alterações do centro termorregulador hipotalâmico, decorrentes da insuficiência estrogênica (FERNANDES; BARACAT; LIMA, 2004; CAMARGOS et al., 2008).

Fatores biopsicossociais podem determinar a ocorrência de manifestações psíquicas, exteriorizadas por irritabilidade, nervosismo, depressão e ansiedade (SILVEIRA et al., 2007).

A associação entre o climatério e instalação da depressão continua como foco de controvérsias. Esta confusão reflete o aparecimento de diversas teorias que têm estimulado várias linhas de pesquisa neste campo. Uma delas enfatiza as flutuações hormonais que ocorrem nesta fase de vida como responsáveis pelas alterações do humor (WOODS; SMITH-DIJULIO; PERCIVAL, 2007). Neste contexto, a perimenopausa é um período de maior vulnerabilidade para os transtornos psíquicos (YING; OI, 2008; TANGEN; MYKLETUN, 2008). Alguns autores acreditam que a perimenopausa está fortemente associada ao aparecimento de sintomas de depressão, em mulheres sem história prévia de doença mental, quando presentes outros fatores de risco como elevado índice de massa corpórea, antecedentes de Síndrome de Tensão Pré-menstrual (STPM), ondas de calor, distúrbios do sono, desemprego e estado marital (FREEMAN et al., 2005; ALEXANDER; DENNERSTEIN; WOODS, 2007). Outros autores valorizam a presença de sintomas vasomotores (fogachos), que interferindo no sono da mulher determinariam, em longo prazo, o aparecimento dos quadros depressivos (Teoria Dominó) (SOARES, 2008).

Pesquisadores demonstraram que, a atividade física regular pode reduzir os sintomas climatéricos e melhorar as alterações de humor desta fase (NELSON; SAMMEL; FREEMAN, 2008). A partir de uma perspectiva psico-social, alguns pesquisadores argumentam que a depressão no climatério não ocorre devido às flutuações hormonais e sim devido a fatores ambientais como separação, síndrome do ninho vazio, doença ou morte de familiar, diminuição de renda (YING; OI, 2008).

Polisseni et al, em 2009, em estudo transversal envolvendo 96 mulheres que frequentaram o ambulatório de climatério de Hospital Universitário, evidenciaram elevada prevalência de depressão nesta fase da vida (a média encontrada foi de

36,8%). Não houve diferença significativa desta prevalência e as três fases do mesmo. Eles observaram uma relação significativa entre a presença de sintomas climatéricos de intensidade moderada e o aparecimento desta alteração de humor. A depressão foi mais frequente em mulheres portadoras de ansiedade e insônia. Os sintomas climatéricos e a depressão que podem ocorrer nesta fase da vida, certamente refletirão na qualidade de vida destas mulheres (COL; HASKINS; EWAN-WHYTE, 2009)

2.2 Qualidade de vida

O interesse pelo estudo da qualidade de vida (QV) tem sido crescente em várias áreas da atividade humana. Em parte, isto se deve ao progressivo aumento da expectativa de vida ocorrida nas últimas décadas e ao reconhecimento pelos profissionais de saúde da importância dos sentimentos e percepções dos pacientes sobre a doença, assim como da monitorização do seu bem estar e medidas terapêuticas voltadas a prolongar sua vida, aliviar a dor, restaurar funções e prevenir incapacidades (DE LORENZI et al., 2006).

No que tange ao climatério, vale lembrar a maior expectativa de vida da mulher brasileira, que ultrapassa em cerca de dez anos a masculina. As mulheres com mais de 40 anos deverão corresponder a 43% do contingente populacional do Brasil, em 2010 (GONÇALVES; MERIGHI; ALDRIGHI, 2003; FONSECA; BAGNOLI; BARACAT, 2010).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), qualidade de vida (QV) refere-se à percepção que um indivíduo tem da sua vida no contexto dos valores e da cultura em que vive, com base em suas expectativas e interesses pessoais. O conceito de QV é subjetivo, multidimensional e influenciado por vários fatores relacionados à educação, à economia e aos aspectos sócio-culturais, não havendo um consenso quanto à sua definição. Atualmente, há uma tendência em se reconhecer a importância do ponto de vista da paciente em relação à sua própria doença para a monitoração da qualidade das medidas terapêuticas empregadas. Apesar de não haver consenso quanto a definição de qualidade de vida, a maioria

dos autores concorda que em sua avaliação devem ser contemplados os domínios físico, social, psicológico e espiritual, buscando-se captar a experiência pessoal de cada indivíduo. Nesse contexto questiona-se como transformar informações subjetivas, que envolvem conceitos individuais, em dados objetivos e mensuráveis e, também, como estas informações podem ser quantificadas e comparadas entre populações diferentes.

Objetivando responder estas questões, foram elaborados questionários de QV que possibilitaram aos médicos e a pesquisadores transformar informações subjetivas em medidas quantitativas para que possam ser usadas em ensaios clínicos e em estudos econômicos. Existem sugestões para a inclusão de tais questionários na prática clínica diária a fim de se melhorar a qualidade de assistência. Os questionários ou instrumentos de QV podem ser divididos em genéricos e específicos (WIEB et al., 2003). Os instrumentos genéricos procuram avaliar de forma global os aspectos importantes relacionados à QV (físico, social, psicológico, espiritual). Os instrumentos específicos são capazes de avaliar de forma individual e específica alguns aspectos da QV, e são mais sensíveis na detecção de alterações após uma intervenção, podendo ser direcionados para avaliação de uma determinada função (capacidade funcional, sono, função sexual, aspectos sociais), população (idosos, jovens, mulheres climatéricas) ou doença (câncer de mama). Os instrumentos específicos mais citados para o estudo da QV em mulheres climatéricas são a Utian Quality of Life (UQOL), Menopause Quality of Life (MENQOL), Menopause Rating Scale (MRS) e Women's Health Questionnaire (WHQ).

Na última década, em especial após a publicação dos resultados do estudo Women's Health Initiative (WHI), os aspectos relacionados com a qualidade de vida passaram a nortear a atenção médica à mulher no climatério, com vistas a promover uma abordagem clínica mais humanizada e baseada em evidências clínicas (DE LORENZI; BARACAT, 2005; DE LORENZI et al., 2009).

A questão da QV no climatério a despeito de sua importância na atualidade, infelizmente ainda é pouco explorada no Brasil. A maioria dos estudos tem sido realizada em outros países, não sendo sempre possível a transposição dos seus resultados para a realidade brasileira, em razão das diferenças culturais e socioeconômicas (DE LORENZI et al., 2006; PINTO-NETO; CONDE, 2008).

Estudos de De Lorenzi et al., em 2006, demonstraram que a qualidade de vida de mulheres climatéricas foi significativamente pior entre mulheres não brancas, com baixa escolaridade, menor renda familiar, portadora de morbidades e que não praticavam atividade física.

Melhor nível socioeconômico e escolaridade, relação marital estável, atividade sexual e cirurgia mais conservadora determinaram melhor qualidade de vida em mulheres climatéricas, tratadas de câncer de mama. (CONDE et al., 2005; HUGHET et al., 2009).

Mulheres com maior escolaridade e que praticam atividade física regularmente apresentam melhor qualidade de vida. A história de morbidades clínicas e tabagismo deteriora a mesma (ELAVISKY; MCAULLEY, 2005; VILLAVERDE-GUTIÉRREZ et al., 2006; DE LORENZI et al., 2006; DE LORENZI et al., 2009).

Mulheres com transtornos mentais apresentam pior qualidade de vida, principalmente quando estão presentes outros fatores associados como pouca escolaridade, baixa renda familiar e não exercer atividade profissional fora de casa (GALVÃO et al., 2007).

Mulheres na pós-menopausa, sem parceiro sexual, com sintomas climatéricos, hipertensão arterial e incontinência urinária apresentaram baixo escore de sexualidade e pior qualidade de vida (VALADARES et al., 2008).

Distúrbio do sono pode piorar a qualidade de vida em mulheres que apresentam morbidades e quadro de depressão (LUCIA SOUZA; ALDRIGHI; LORENZI FILHO, 2005; TIMUR; SAHIN, 2009).

Ondas de calor, suores noturnos, nevosismo, palpitação, depressão, insônia e dispareunia são sintomas que afetam a qualidade de vida destas mulheres. Outros fatores associados são os problemas de saúde, situação de stress, menor grau de escolaridade, maior consumo de chá e café, alimentação inadequada, pior condição financeira, estado marital, problema conjugal e não praticar atividade física (CONDE et al., 2006; BANKOWSKI et al., 2006; KARAÇAM; SEKER, 2007; SILVA FILHO; COSTA, 2008; GIANNOULI et al., 2012).

Mulheres na pós-menopausa portadoras de cardiopatia isquêmica apresentaram pior qualidade de vida quando comparadas a um grupo controle,

devido a uma maior limitação física nas atividades cotidianas e por apresentar maior prevalência de problemas emocionais (FAVARATO; ALDRIGHI, 2001).

Mulheres com osteopenia e osteoporose apresentaram qualidade de vida semelhante ao grupo controle (DALANNEZI et al., 2011).

A obesidade, o índice de massa corpórea e a distribuição de gordura corporal não interferiram na qualidade de vida destas mulheres, mas influenciou nos domínios psíquicos e sexual (LLANEZA et al., 2007).

2.3 Terapia hormonal

2.3.1 Histórico

Foi a rainha Elizabeth I, que viveu 70 anos no século XVI, talvez a primeira mulher a pedir auxílio a seus médicos da corte para alívio dos sintomas climatéricos. Eles, entretanto, não estavam preparados para o tratamento, pois não se sabia os mecanismos que causavam a menopausa e os hormônios não eram conhecidos (FONSECA; BAGNOLI; ARIE, 2009).

Dougués (1833 apud FONSECA; BAGNOLI; ARIE, 2009), admitiu a participação dos ovários no fenômeno da menstruação, comprovando que a castração feminina determinava a atrofia uterina e perda da menstruação. Em 1923 foi isolada a foliculina; em 1929 a estrona, em 1930 o estriol, seguido do estradiol em 1933, da progesterona em 1937, do etinilestradiol em 1938 e da comercialização dos estrogênios equinos conjugados em 1942 (FONSECA; BAGNOLI; ARIE, 2009).

A história da terapia hormonal (TH) teve início em 1953, com a divulgação dos benefícios da estrogênio-terapia; em 1966 Robert Wilson publicou o livro "Feminine Forever" (FERNANDES et al., 2004). Nos primeiros nove anos do lançamento deste livro houve aumento estimado de 400% da venda dos estrogênios.

Whitehead et al., em 1982, observaram que a associação de progestógeno ao estrogênio 10 a 12 dias/mês, reduziam a incidência das hiperplasias de endométrio para 2 e 0%, respectivamente.

Grambrell et al., em 1983, demonstraram que o risco relativo de câncer de mama nas usuárias de terapia estro-progestativa era menor que nas não usuárias; esta terapia passou a ser ainda mais difundida.

Bergkvist et al, em 1989, observaram que o risco relativo de câncer de mama aumentava com a adição de progestógenos aos estrogênios, por períodos prolongados. Este trabalho foi esquecido, por apresentar alguns erros metodológicos e a TH continuou sendo difundida cada vez mais.

A história começou a mudar com a publicação sobre terapia estro-progestagênica e o coração; o estudo HERS, 1988, "*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*. Foi observado que as mulheres com o tratamento hormonal usando comprimidos com 0,625 mg de estrógenos conjugados associados a 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona/dia tiveram mais eventos cardiovasculares que o grupo tratado com placebo, no primeiro ano de pesquisa (HULLEY et al., 1998).

O estudo HERS II confirmou, em 2001, estes dados (GRADY et al., 1998).

A pesquisa que causou grande impacto no tratamento hormonal de mulheres climatéricas foi o estudo denominado Women's Health Initiative (WHI), cujos objetivos foram analisar as doenças de maior impacto na mortalidade feminina, nos EUA, visando estratégias de controle: a doença cardiovascular, o câncer de mama, o câncer cólon-retal e a osteoporose. Este estudo randomizado, duplo cego, placebo controlado, foi realizado em 40 centros dos Estados Unidos e incluiu, em um braço, 16.608 mulheres na pós-menopausa nas quais os estrogênios conjugados associados ao acetato de medroxiprogesterona foram administrados para um grupo de mulheres e o placebo para outro. Este estudo foi interrompido com média de seguimento de 5,2 anos. É importante ressaltar alguns dados do mesmo como a inclusão de número acentuado de mulheres de 60 a 79 anos, distante da idade de ocorrência da menopausa; o uso de hormônios por via oral em situações nas quais a via preferencial é a não oral como nas mulheres fumantes, diabéticas e hipertensas; assim como o uso de hormônios em portadoras de doenças cardiovasculares e nas mulheres com risco para câncer de mama (SPEROFF, 2007; WEIJER, 2008). Com a inclusão de mulheres com estes antecedentes, os resultados mostraram que o risco relativo de doença cardiovascular, derrame cerebral, trombose e câncer de mama foi significativamente maior no grupo com tratamento hormonal (ROSSOUW et al., 2002).

O segundo braço do WHI, que comparou os efeitos dos estrogênios conjugados isolados em grupo de mulheres com histerectomia prévia com grupo que usou placebo, num total de aproximadamente 12.000 mulheres, não evidenciou aumento do risco relativo para câncer de mama, sugerindo que o progestógeno (acetato de medroxiprogesterona) poderia ter participação na gênese deste câncer (ANDERSON, et al., 2004; VERKOOIJEN et al., 2009).

O "Million Women Study" demonstrou que a hormonioterapia aumenta significativamente o risco relativo do câncer de mama, proporcionalmente ao tempo de uso, porém tem menos valor por ser um estudo observacional e, portanto, sujeito aos mesmos vieses dos trabalhos realizados no passado (GRAMBEL; MAIER; SANDERS, 1983; BERGKVIST; ADAMI; SCHAIRER, 1989; FERNANDES et al., 2004).

2.3.2 Hormônios usados em terapia hormonal

Uma das opções de tratamento e prevenção de sintomas e doenças após a menopausa é a terapia hormonal (TH), que pode melhorar as condições de saúde e qualidade de vida da mulher (GOMPEL; ROZEMBERG; BARLOW, 2008). A terapia hormonal (TH) consiste na administração de doses convencionais, baixas ou ultra-baixas de estrogênio, isoladamente; estrogênios com progestógenos, estrogênios com androgênios ou drogas como a tibolona.

Vários estrogênios e progestógenos são utilizados na TH, sendo que os últimos têm indicação na proteção endometrial.

Os estrogênios são compostos com 18 átomos de carbono e um grupo fenólico no anel A. O mais potente é o 17 beta estradiol, o qual tem um grupo hidroxila na posição 17 beta. Os estrogênios usados na TH são o 17 B estradiol, estradiol micronizado, estrogênios equinos conjugados, valerato de estradiol, estriol e o promestriene (PALACIOS, 2009).

Os progestógenos são esteróides que podem ser sintéticos ou naturais. A progesterona é o único progestógeno natural. Os progestógenos sintéticos tentam mimetizar o efeito da progesterona, e são chamados de progestinas (VIGO; LUBIANCA; CORLETA, 2011). Os principais progestógenos usados na TH são o

acetato de medroxiprogesterona, acetato de noretisterona, acetato de ciproterona, acetato de noretindrona, levonorgestrel, trimegestona, acetato de nomegestrol, drospirenona, norgestimato, didrogesterona e a progesterona micronizada (CAMARGO et al., 2008; PALACIOS, 2009). Como a progesterona natural possui baixa bioatividade oral e meia-vida plasmática curta, a maioria das formulações de TH contém um progestógeno sintético, comumente derivado da 17 alfa hidroxiprogesterona, 19-nortestosterona ou da 17 alfa espirolactona, especificamente a drospirenona (VIGO; LUBIANCA; CORLETA, 2011). Apesar do progestógeno ter indicação nos diversos esquemas de TH com o objetivo de fazer proteção endometrial, eles podem ter ações cardiovasculares e mamárias diferentes. A progesterona natural determina maior cardioproteção e não aumenta a incidência de câncer de mama (SIMONCINI, GENAZZANI, 2010).

Outros hormônios usados em TH são os androgênios e a tibolona (PALACIOS, 2001; GUTMANN, 2005; HOLLINGSWORTH; BERMAN, 2006; MOHMOUD, 2006; CAMARGOS et al., 2011).

Os principais androgênios utilizados em TH são a metil-testosterona, o undecanoato de testosterona e o propionato de testosterona (FERNANDES et al., 2004; GENAZZANI, 2004; PALACIOS, 2007; CAMARGOS et al., 2009; CAMARGOS et al., 2011).

A tibolona é um derivado sintético do noretinodrel (progestógeno derivado da 19 nor-testosterona), com peso molecular de 312,455 e fórmula empírica $C_{12}H_{28}O_2$, tendo atividade estrogênica, progestagênica e androgênica. Ela não tem atividade biológica; seus efeitos resultam da atividade de seus metabólitos nos diversos tecidos. Após administração, é metabolizada na 3 alfa OH-tibolona e 3 beta OH-tibolona. Um terceiro composto, o delta4-isômero, é originário diretamente da tibolona ou do 3beta-OH-metabólito. Os dois primeiros têm afinidade para receptores de estrogênio enquanto que o delta4-isômero tem afinidade para receptores de progesterona (RP) e de androgênio (RA) (MODELSKA; CUMMINGS, 2002; KLOOSTERBOER, 2004).

Ela exerce efeitos tecido-seletivos devido ao metabolismo local e aos efeitos locais nos sistemas enzimáticos. Além de melhorar os sintomas climatéricos, em especial as ondas de calor, apresenta efeito semelhante ao estrogênio em nível de vagina, melhorando o seu trofismo, e ossos, atuando na remodelação óssea e

fazendo proteção contra a osteoporose (SWANSON; DROSMAN; HELMOND, 2006). Não determina estímulo endometrial e tem pouca ação em nível do parênquima mamário. Por outro lado, melhora o humor e a sexualidade, aumentando o desejo sexual. A dose recomendada para exercer estas propriedades é de 2,5 mg/dia (MODELSKA; CUMMINGS, 2002; KLOOSTERBOER, 2004; CAMARGOS et al., 2008).

Seu mecanismo de ação no alívio dos sintomas climatéricos pode estar relacionado ao aumento secretório das beta-endorfinas e beta-lipoproteínas plasmáticas. Os níveis circulantes de ambos os peptídeos são normalmente mais baixos em mulheres pós-menopausadas com relação às mulheres férteis e os aumentos das concentrações plasmáticas induzidos pela tibolona estão relacionados ao alívio dos fogachos e outros sintomas climatéricos. Ela parece ser tão efetiva quanto os estrogênios conjugados na restauração dos níveis circulantes de beta-endorfina em pacientes pós-menopausadas, melhorando o humor das pacientes (HUDITA; POSEA; RUSU, 2003).

A administração da tibolona em mulheres pós-menopausadas foi associada às diminuições significantes dos níveis de globulina de ligação do hormônio sexual (SHBG), aumento da testosterona livre e da relação testosterona/SHBG, razão pela qual ocorre melhora do desejo sexual (KÖKÇÜ et al., 2000; KLOOSTERBOER, 2004).

Ao contrário do estrogênio, a tibolona não induz estimulação endometrial significativa. A nível endometrial a tibolona se transforma no delta4-isômero, que tem afinidade somente para os receptores de androgênio e progesterona (PALACIOS, 2001; KLOOSTERBOER, 2004).

Da mesma forma, tem pouca ação no parênquima mamário. Sob a ação da tibolona, as atividades da sulfatase que retiram os radicais sulfatos ligados aos estrogênios naturais (estradiol e estrona) estão inibidas. Já as atividades da sulfotransferase que sulfatam os estrogênios naturais estão estimuladas, inativando-os. A consequência é o desvio para as formas sulfatadas, que são as formas inativas dos estrogênios. Isto é um efeito direto da tibolona e de seus metabólitos ao nível do parênquima mamário. A tibolona inibe a proliferação de células epiteliais de tecido mamário normal e estimula a apoptose. Estudos clínicos têm demonstrado que usuárias de tibolona apresentam menor sensibilidade e dor mamária e não

mostram aumento da densidade mamográfica. A relação entre tibolona e risco de câncer de mama é inconclusiva e requer mais investigação (KLOOSTERBOER, 2004; ARCHER et al., 2007; SPEROFF, 2009; GUSMÁN-SILVA et al., 2010).

2.3.3 Vias de administração

O estrogênio pode ser administrado pelas vias oral (comprimidos), transdérmica (adesivos e gel), subcutânea (implantes), nasal (spray) e vaginal (cremes e cápsulas gelatinosas) (FERNANDES et al., 2004; CAMARGOS et al., 2008; CAMARGOS et al., 2009; FONSECA; BAGNOLI; BARACAT, 2010).

Terapia hormonal por via oral: por esta via, os estrogênios mais empregados são os estrogênios conjugados, o estradiol micronizado e o valerato de estradiol. Prefere-se a via oral pela maior facilidade de administração e controle, porém podem ser necessárias doses mais elevadas, pois os estrogênios por esta via sofrem alguma inativação hepática. Devido a primeira passagem hepática, estes estrogênios são, em grande parte, metabolizados em estrona, que é convertida em sulfato de estrona e excretados pela urina e bile, sem produzir o efeito desejado. Em doses equivalentes, a terapia oral determina aumento do colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade), diminuição do colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) e aumento dos triglicérides. Por outro lado, pode haver estímulo na produção de angiotensinogênio, responsável pela elevação da pressão arterial; fatores que interferem na coagulação sanguínea e da proteína transportadora dos hormônios sexuais (SHBG) (FONSECA, BAGNOLI, BARACAT, 2010). As vantagens da utilização da TH por via oral seriam a facilidade na administração, importante para a aderência da paciente ao tratamento e o impacto favorável sobre o perfil lipídico, além de determinar menor estímulo endometrial. Quanto às desvantagens, necessita maiores doses diárias, tem efeito negativo sobre o sistema de coagulação e sofre inativação hepática (NAHAS; NAHAS-NETO, 2007).

Em relação aos progestógenos usados por via oral, sabe-se que quanto mais antiandrogênico for este composto (acetato de ciproterona, drospirenona), maior o seu efeito sobre a elevação dos níveis de HDL; contrariamente, progestógenos com ação androgênica (levonorgestrel e noretisterona, por exemplo) podem promover um

perfil lipídico desfavorável, com aumento da concentração de LDL e dos triglicérides (ROSA-E-SILVA; MELO, 2010).

Terapia hormonal não oral: esta via difere da oral quanto à passagem hepática o que pode ser vantajoso em alguns casos. Ela não altera as globulinas, com menor impacto sobre o sistema hemostático. Pode promover uma redução do nível de triglicérides e manutenção ou redução da concentração do LDL (BAKSU et al, 2007). A administração do estradiol por via não-oral elimina o metabolismo da primeira passagem hepática e mantém níveis sanguíneos mais constantes nos produtos de liberação. Ocorre predominância plasmática de estradiol sobre a estrona.

A TH não deve ser usada para tratar dislipidemia, entretanto, nos casos em que ocorrer, usar preferencialmente a via oral; na presença de trigliceridemia, usar preferencialmente a via transdérmica (ROSA-E-SILVA; MELO, 2010).

Na via intramuscular, a vida média do medicamento apresenta oscilações e na via endovenosa, o tempo de circulação é muito pequeno. Estas vias são pouco usadas na prática.

Implantes subdérmicos: no Brasil, é comercializado um implante contendo 25 mg de estradiol. Após a inserção do implante, o nível de estradiol plasmático atinge 110 pg/mL em poucos dias e mostra declínio gradual para aproximadamente 40 pg/mL em seis meses, quando é inserido novo implante.

Via transdérmica: por esta via, a TH pode ser administrada em forma de adesivos ou gel.

O adesivo transdérmico foi introduzido no mercado em 1985, com a finalidade de evitar os efeitos hepáticos dos estrogênios. Este adesivo com reservatório alcoólico de estradiol, necessitava trocas frequentes e eram comuns reações locais e grandes taxas de descontinuidade do método. O sistema matricial, em que o estradiol e o adesivo são misturados através de adesivos acrílicos, resolveu estes problemas (NAHAS; NAHAS-NETO, 2007).

O gel de estradiol é aplicado diariamente na face ventral do antebraço, abdome ou coxas, deixando secar por dois a três minutos. As concentrações de estradiol são comparáveis às observadas nos adesivos, e as reações locais são raras.

Em relação a terapia estrogênica para tratamento dos sintomas vasomotores no climatério, embora alguns trabalhos apontem efeitos melhores para algumas vias de administração dos estrogênios, parece existir eficácia semelhante para as diversas vias (CAMARGOS et al., 2008; DU, et al., 2009; FONSECA; BAGNOLI; BARACAT, 2010). As vias transdérmica e subcutânea têm menor interferência no perfil lipídico e, por não ter a passagem hepática, tem menos risco de tromboembolismo (NAMS, 2010; ROSA-E-SILVA; MELO, 2010; NAMS, 2012).

Via vaginal: é utilizada para administração de estrogênios e outros medicamentos na forma de cápsulas ou cremes, com intensa ação local. O estriol e o promestriene têm ação predominantemente local enquanto os estrógenos conjugados podem ser absorvidos através da mucosa vaginal e ter ação sistêmica (CAMARGOS et al., 2008; FONSECA; BAGNOLI; BARACAT, 2010; DEL PUP; POSTRUZNIK; CORONA, 2012). No Brasil, são disponibilizados os seguintes produtos para uso vaginal: promestriene (creme e cápsulas vaginais), estrogênios conjugados (creme vaginal) e estriol (creme vaginal). No tratamento dos sintomas urogenitais decorrentes da deficiência estrogênica, a via vaginal é preferível à via sistêmica (PALACIOS, 2009; CAMARGOS et al., 2009; FONSECA, BAGNOLI, BARACAT, 2010; NAMS, 2010).

Os progestógenos são, na maioria das vezes, administrados por via oral, separadamente ou associados ao estrogênio no mesmo comprimido, podendo ser administrado também por via transdérmica ou através de dispositivo intra-uterino de levonorgestrel (LNG) denominado Mirena.

O DIU de levonorgestrel (LNG) denominado Mirena, atua diretamente no endométrio e libera potente progestógeno em baixas doses, quando colocado na cavidade uterina. O resultado é uma alta ação local que preserva a supressão proliferativa endometrial uniforme, inatividade histológica, epitélio delgado e decidualização do estroma, tendo indicação para proteção endometrial durante a terapia com estrogênio (BALEM et al.; 2010).

Os androgênios podem ser usados por via oral, subcutânea e transdérmica (PALACIOS, 2007; CAMARGOS et al., 2009).

2.3.4 Doses

Os diversos estrogênios e progestógenos usados na TH podem ser usados nas doses convencionais, baixas ou ultra-baixas. A menor dose diária convencionalmente usada quando se inicia a TH sistêmica é: 0,3 mg oral de estrógenos conjugados, 0,5 mg oral de 17 B estradiol e 0,014 a 0,025 mg transdérmico de 17 B estradiol, quando se usa os adesivos. A menor dose diária efetiva de progestógeno usada em TH é de 1,5 mg de acetato de medroxiprogesterona, 0,1 mg de acetato de noretindrona, 0,5 mg de drospirenona e 50 mg de progesterona micronizada (NAMS, 2010).

Nos quadros 1, 2 e 3 temos os principais estrogênios usados em TH, a classificação dos progestógenos e aqueles mais usados na prática médica.

2.3.5 Esquemas de terapia hormonal

Existem vários esquemas de TH, que devem ser indicados de acordo com a fase do climatério (LEMOS, 2009).

Pacientes na perimenopausa, assintomáticas, apresentando irregularidades menstruais caracterizadas por ciclos oligomenorréicos ou amenorréicos devem fazer uso de esquema de TH com progestógeno isoladamente, durante 10-12 dias do mês, com a finalidade de desabar o endométrio ciclicamente, evitando o aparecimento das hiperplasias de endométrio e os sangramentos disfuncionais.

Mulheres na perimenopausa, apresentando além das irregularidades menstruais (oligo-amenorréia), ondas de calor de intensidade moderada ou acentuada deverão usar esquema de TH denominado combinado sequencial-cíclico. Neste esquema, administra-se estrogênio por 21 dias associado a progestógeno nos últimos 10-12 dias, com pausa de sete dias ou esquema combinado seqüencial-contínuo, com administração de estrogênio contínuo e progestógeno cíclico, durante 12 dias do mês (estrogênio cíclico ou contínuo e progestógeno cíclico). Neste último esquema, as pacientes encontram facilidade para seguir o tratamento e não têm o inconveniente da sintomatologia vasomotora no intervalo livre.

Pacientes hysterectomizadas deverão usar esquema de TH apenas com estrogênio, sem oposição de progestógeno (estrogênio isolado contínuo).

As pacientes na pós-menopausa, com ondas de calor de intensidade moderada e/ou acentuada deverão usar esquema de terapia hormonal com estrogênio associado ao progestógeno, em esquema combinado-contínuo (estrogênio e progestógeno contínuo).

As pacientes na pós-menopausa que apresentam além dos fogachos disfunção do desejo, por diminuição dos níveis circulantes de testosterona livre, e aquelas submetidas a hysterectomia total com anexectomia bilateral poderão usar a tibolona ou esquema de TH associando estrogênio e androgênio, em doses baixas (NIJLAND; WEIJMAR; DAVIS, 2007; CAMARGOS et al., 2009).

Os sintomas urogenitais, exteriorizados por dispareunia, ressecamento vaginal, sinusorragia e síndrome uretral serão tratadas com creme ou cápsula gelatinosa de estrogênio, via vaginal. (FERNANDES et al., 2004; ROUSSOUW, 2009; CAMARGOS et al., 2009; PALACIOS, 2009; NAMS, 2010.).

A seleção das pacientes para uso de TH, é baseada nos sintomas climatéricos e urogenitais e seu acompanhamento em relação a resposta medicamentosa deve ser feita através de instrumento específico; o Índice Menopausal de Blatt-Kupperman (IMBK) (FERNANDES, PEREIRA FILHO, 1995). Nos quadros 4 e 5, temos os principais esquemas de terapia hormonal.

Quadro 1– Estrogênios: doses do mercado farmacêutico nacional e vias de administração

Via oral	Dose	Produto comercial
Estrógenos conjugados (ECE)	0,3-0,45- 0,625-1,25 mg/dia	Premarin
Valerato de estradiol (V E2)	1 mg/dia	Prymogyna, Natifa
17 B E2	1-2 mg/dia	Estrofem
Estriol (E3)	1-2 mg/dia	Ovestrion
Via transdérmica ou percutânea	Dose	Produto comercial
17 B E2 adesivo	25-50 ug 2 x semana	Estradot 25-50 System 25-50
17 B E2 gel	0,5-1,0-1,5 mg/dia	Estreva 1,5 Sandrena 0,5-1,0 Oestrogel 1,5
Via subcutânea	Dose	Produto comercial
17 B E2 implante	25 mg/6 meses	Riselle
Via vaginal	Dose	Produto comercial
Estrógenos conjugados	0,625 mg/dia	Premarin
Estriol (E3)	1-2 mg/dia	Ovestrion Stele
Promestriene	10 mg/dia	Colpotrofine
Via intranasal	Dose	Produto comercial
17 B E2	300 ug/dia	Aerodiol

Camargos et al., 2009.

Quadro 2 – Classificação dos progestógenos

Naturais	
Progesterona micronizada	
Noresteróides	
Noretindrona ou Noretisterona (NE) Acetato de noretisterona (NETA)	Estranos C18
Levonorgestrel (LV) Desogestrel (DG) Etonorgestrel (EG) Norgestimato (NG) Gestodeno (GD)	Gonanos C19
Acetato de medroxiprogesterona (AMP) Dihydrogesterona (DHG) Drospirenona	Pregnanos C21
Acetato de nomegestrol (NA) Trimegestona (TG)	19 Nor-Progesterona

Camargos et al., 2009.

Quadro 3 – Progestógenos: doses no mercado farmacêutico nacional e vias de administração

Via vaginal	Dose	Produto comercial
Progesterona micronizada	100-200 mg/dia	Utrogestan
Via oral	Dose	Produto comercial
Acetato de noretisterona (NETA)	0,35-0,5-1,0 mg/dia	Micronor 0,35
Levonorgestrel (LV)	0,25 mg/dia	
Norgestimato (NG)	90 ug 3/3 dias	
Gestodene (GD)	0,025 mg/dia	
Acetato de medroxiprogesterona (AMP)	1,5-2,5-5,0-10 mg/dia	Provera, Farlutal
Acetato de ciproterona	1,0-2,0 mg/dia	
Dihydrogesterona (DHG)	5,0-10 mg/dia	Duphaston
Noretisterona (NET)	0,35 mg/dia	Primolut-nor
Acetato de nomegestrol (AN)	2,5-5,0 mg/dia	Lutenil
Trimegestona (TG)	0,5 mg/dia	
Drospirenona	2,0 mg/dia	
Progesterona micronizada	100-200 mg/dia	Utrogestan
Via transdérmica	Dose	Produto comercial
Acetato de noretisterona (NETA)	140-170-250 ug/dia	
Via intra-uterina	Dose	Produto comercial
Levonorgestrel (LN)	52mg/5 anos 20 ug/dia	Mirena
Via subcutânea	Dose	Produto comercial
Etonorgestrel (EN)	68 ug/3 anos	Implanon

Camargos et al., 2009.

Quadro 4 - Principais preparações associadas (E + P) de uso sequencial usadas na terapia hormonal (TH)

Climene ou Elamax	Cartela com 11 comp. com 2 mg VE e 10 comp. com 2 mg VE e 1 mg AC	Oral
Cicloprimogyna ou Elamax	Cartela com 11 comp. com 2 mg VE e 10 comp. com 2 mg VE e 0,25 mg LN	Oral
Totelle ciclo	Comp. com 1 mg de VE e comp. com 1 mg VE e 0,125 mg de TG	Oral
Femoston 1/10	Comp. com 1 mg VE e comp com 1mg de VE e 10 mg DHG	Oral
Premarin MPA 14/5 ou Premelle ciclo	Cartela com 28 dg de 0,625 mg EC e 14 comp. com 5mg de AMP	Oral
Avaden	Cartela com 16 comp. com 1 mg VE e 12 comp. com 1 mg VE e 25 ug gestodene	Oral
Trisequens	Caixa com 12 comp. com 2 mg E2, 10 comp. com 2 mg E2 e 1 mg NETA e 6 comp. com 1 mg de E2	Oral
Dilena	Cartela com 11 comp. com 2 mg VE e 10 compr. com 2 mg VE e 10 mg AMP	Oral
System Sequi	Caixas com 8 adesivos: 4 adesivos com liberação de 50 mcg E2/dia e 4 adesivos com liberação 50 mcg E2/dia e 50 mcg E2 e 250 mcg NETA/dia	Transdérmico

Camargos et al., 2009.

Quadro 5 - Principais preparações associadas (E + P) de uso contínuo usadas na terapia hormonal (TH)

Premelle	Cartela de 28 dg. com 0,625 mg EC e 2,5 mg de AMP	Oral
Premarin MPA 28/2,5 ou Menosedan MPA 28/2,5	Cartela com 28 dg de 0,625 mg EC e 2,5 mg AMP	Oral
Premarin MPA 28/2,5 ou Menosedan MPA 28/5	Cartela com 28 dg de 0,625 mg EC e 5 mg AMP	Oral
Cliane ou Kliogest	Cartela com 28 comp. com 2 mg E2 e 1 mg NETA	Oral
Suprelle ou Activelle ou Natifa Pro	Cartela com 28 comp. com 1 mg 17 B E2 e 0,5 mg NETA	Oral
Prefest	Cartela com 30 comp. com 1 mg 17 B E2 e 90 mcg norgestimato	Oral
Angelic	Caixa com 28 comp. com 2 mg E2 e 2 mg DRSP	Oral
Totelle	Cartela com 28 comp. com 1 mg VE e 0,125 mg trimegestona	Oral
System Conti Estragest TTS	Caixas com 8 adesivos com liberação de 25 mcg E2/dia e 170 mcg NETA/dia Caixas com 8 adesivos com liberação de 25 mcg E2/dia e 125 mcg NETA/dia	Transdérmico

Camargos et al., 2009

2.3.6 Indicações e contra-indicações da TH

As principais indicações da TH nas mulheres na pós-menopausa são: tratamento dos sintomas climatéricos, principalmente os vasomotores (fogachos) de intensidade moderada e acentuada; os sintomas urogenitais decorrentes do hipoestrogenismo, e a prevenção da osteoporose (PALACIOS, 2009; NAMS, 2012).

Na maioria dos casos, a prescrição individualizada, associada a mudança no estilo de vida poderá assegurar nítidos efeitos benéficos nos sintomas climatéricos, na qualidade de vida, na sexualidade e na prevenção da osteoporose, com raros efeitos adversos graves (LEMOS, 2009; FONSECA, BAGNOLI, BARACAT, 2010).

As contra-indicações absolutas da TH são: antecedentes de câncer de mama e endométrio, hepatopatia ativa e/ou grave, antecedentes de tromboembolismo e infarto do miocárdio, sangramento genital anormal de causa desconhecida e porfiria (FERNANDES et al., 2004; CAMARGOS et al., 2008; NAMS, 2012).

2.3.7 Terapia hormonal em situações especiais

Nas mulheres fumantes e portadoras de doenças hepáticas crônicas, prefere-se a via não oral (ROSA-E-SILVA, MELO, 2010; CAMARGOS et al., 2011). Nestas últimas, deve-se fazer dosagem de bilirrubinas, fosfatase alcalina, transaminases (TGO, TGP) e gamaglutamiltransferase antes e após um mês de terapia. Nas hepatopatias agudas a hormonioterapia está contra-indicada (ROSAS et al., 2000; PADUA et al., 2009; ROSA-E-SILVA; MELO, 2010).

Nas doenças metabólicas: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, gota e diabetes a terapia hormonal pode ser instituída; na porfiria é contra-indicada (SJÖBERG, KAAJA, TUOMILEHTO, 2004, ROSA-E-SILVA, MELO, 2010). Na hipertrigliceridemia prefere-se a via não oral. Nas mulheres diabéticas a hormonioterapia por via oral ocasiona maior resistência insulínica durante a fase de associação do progestógeno, diretamente proporcional a androgenicidade do mesmo; preferir a via transdérmica (GOLDSLAND; GANGAR; WALTON, 1993; ROSA-E-SILVA; MELO, 2010; CAMARGOS et al., 2011).

Hiperandrogenismo: a ação antiandrogênica da drospirenona e ciproterona por competição nos receptores androgênicos e inibição dos sistemas enzimáticos proporciona efeitos benéficos sobre a acne, seborréia e hirsutismo (SITRUK-WARE, 2003).

Nas obesas e hipertensas a hormonioterapia deverá ser feita por via não oral (ROSAS et al., 2000; CAMARGOS et al., 2011). A drospirenona (DRSP) pela atividade antimineralocorticóide que possui, permite a hormonioterapia por via oral, nos casos de hipertensão arterial, pois é um progestógeno antagonista do receptor de aldosterona nos rins, aumentando a excreção de sódio e água (WHITE et al., 2006; ROSA-E-SILVA; MELO, 2010).

Doenças auto-imunes: os anticorpos e as células imunocompetentes agredem o organismo quebrando a tolerância natural do mesmo e levando a manifestações clínicas. Os estrógenos nas doenças auto-imunes levam ao aumento da produção de anticorpos, inibem o linfócito T supressor, mudam a classe de anticorpos de IgM para IgG, diminuem o clearance de imunocomplexos circulantes, melhorando desta forma a resposta tecidual (FONSECA; ALDRIGHI, 2001; ROSA-E-SILVA; MELO, 2010). A progesterona e os androgênios levam a supressão do sistema imunológico. A terapia hormonal pode ser administrada na tireoidite de Hashimoto, doença de Addison e menopausa precoce. No lúpus eritematoso sistêmico a terapia hormonal com estrógenos e progestógenos pode ser administrada, exceto na presença de anticorpos antifosfolípides, predisposição a trombose, antecedente de tromboembolismo e comprometimento orgânico severo (FONSECA et al., 2001; ROSA-E-SILVA; MELO, 2010).

A artrite reumatóide, doença inflamatória crônica de etiologia desconhecida, cuja prevalência é de três mulheres para cada homem, com a terapia hormonal melhora muito a sintomatologia (ROSAS et al., 2000; CAMARGOS et al., 2011).

Na síndrome de Sjögren, a principal manifestação é a secura das mucosas. A hormonioterapia pode ser administrada com sucesso (BAGNOLI et al., 2005; FONSECA; ARIE; BAGNOLI, 2005).

Na esclerose múltipla há dúvidas se a terapia hormonal pode ser dada; é doença desmielinizante, onde ocorre resposta inflamatória intensa, alterações vasculares e perivasculares, infiltrado de leucócitos mononucleares, aumento da

matriz extracelular, afetando a pele e os órgãos internos (ROSA-E-SILVA; MELO, 2010).

Na púrpura trombocitopênica há hemorragias cutâneas e nas mucosas (epistaxe), e o quadro se agrava na gravidez. A terapia hormonal é contra-indicada (FONSECA et al., 2005).

A esclerodermia é mais comum na quinta década de vida e apresenta alterações fibróticas, vasculares e imunológicas. As manifestações são encontradas na pele, sistema locomotor, digestivo, coração e rins. Há dúvidas quanto a utilização da terapia hormonal (HYPHANTIS et al., 2007).

Doença cardiovascular: a hormonioterapia está contra-indicada nas mulheres com doenças cardiovasculares pré-existentes, pois os estudos mostram que em comparação com o placebo, há maior tendência de eventos negativos com seu uso (HULLEY et al., 1998; ROSA-E-SILVA, MELO, 2010, CAMARGOS et al., 2009).

Trombose venosa: as mulheres que têm antecedentes de trombose com a utilização de hormônios, não deve usá-los. Se o tromboembolismo for por outros motivos, pode-se administrar hormônios sempre por via não oral, de preferência transdérmica (ÓLIE et al., 2011). A monitorização deve ser rigorosa com os seguintes exames: proteína C, proteína S, antitrombina III, fator V de Leyden, mutação da protrombina, fator VIII e homocisteína (SIDELMANN et al., 2003; ROSA-E-SILVA, 2010; CAMARGOS et al., 2011).

Neoplasias: a hormonioterapia em outras doenças, como nos tumores, assume características próprias a depender de cada caso. No linfoma, carcinoma de bexiga, tireóide, aparelho digestivo, ovário (exceto tipo endometrióide ou de células claras), colo de útero do tipo epidermóide, vulva e vagina, a hormonioterapia pode ser empregada. No mieloma múltiplo, esclerose tuberosa complexa ou linfangiomatose e carcinomas de mama, pulmão, ósseo, rim, fígado e pâncreas, a hormonioterapia é contra-indicada (ROSA-E-SILVA; MELO, 2010; CAMARGOS et al., 2011).

2.3.8 Recomendações da Sociedade Norte Americana de Menopausa - North American Menopause Society (NAMS) - em relação ao uso da TH na pós-menopausa.

Os resultados e questionamentos surgidos por parte dos médicos e leigos em relação à TH, após os resultados do estudo WHI, em 2002, fizeram com que a Sociedade Brasileira de Climatério (SOBRAC), em 2004, realizasse um Consenso sobre TH, dando diretrizes para seu uso. Por outro lado, as atuais recomendações da Sociedade Norte Americana de Menopausa, NAMS, publicadas em 2012, sobre o uso da TH em mulheres na pós-menopausa são as seguintes:

As indicações para iniciar a TH são: pacientes com sintomas climatéricos (sintomas vasomotores de intensidade moderada e/ou acentuada), pacientes com sintomas urogenitais secundários ao hipoestrogenismo e prevenção e tratamento da osteoporose (NAMS 2012).

Ela não deve ser indicada para tratamento específico de disfunções sexuais, inclusive diminuição da libido.

A via sistêmica deverá ser usada para tratamento dos sintomas vasomotores enquanto a via vaginal é a preferencial para tratamento dos sintomas urogenitais.

Não existe diferença na resposta, quando se usa a via oral ou transdérmica.

A TH local pode melhorar a função sexual, corrigindo a atrofia, restaurando o eco sistema, aumentando a lubrificação e o fluxo sanguíneo vaginal (KINGSBERG, 2009; NAMS 2012). Pode trazer benefícios para mulheres com queixas de urgência e incontinência urinária, por ação sobre o epitélio uretral e vesical, assim como reduzir a incidência de infecção urinária de repetição.

A TH sistêmica deve ser indicada para tratamento dos sintomas vasomotores, devendo ser suspensa tão logo estes desapareçam.

Deve-se prescrever doses convencionais, baixas ou ultra-baixas de hormônios; entretanto deve-se optar, quando possível, pela menor dose de hormônio capaz de determinar a resposta terapêutica desejada.

É importante individualizar o esquema de TH.

Parece haver um período oportuno para iniciar a TH com a finalidade de prevenir as consequências deletérias da deficiência estrogênica sobre o risco cardiovascular. Quando ultrapassada esta fase, a TH não parece ser eficaz. Este período é denominado "janela de oportunidade", e vai dos 50 aos 59 anos.

O momento ideal para iniciar a TH é quando a paciente sintomática está próxima à menopausa (NAMS, 2012). 50% das mulheres têm recorrência dos

sintomas vasomotores, quando interrompem a medicação; independe se esta interrupção tenha sido feita da maneira abrupta ou por redução progressiva da dose.

A TH não está indicada na prevenção primária e secundária da doença cardiovascular (DCV).

O estudo WHI demonstrou que o esquema de TH combinado-contínuo usando 0,625 mg de estrógenos conjugados e 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona aumentou a incidência de câncer de mama, quando usado por mais de cinco anos; não há comprovação, neste estudo, de que os estrogênios conjugados, quando usados isoladamente, aumente este risco nos primeiros sete anos de tratamento. O progestógeno foi considerado o responsável por este aumento, especificamente o acetato de medroxiprogesterona. A progesterona micronizada parece não aumentar o risco, entretanto, este achado merece confirmação.

Não há indicação para a TH nas mulheres tratadas de câncer de mama.

Ela é eficaz na prevenção e tratamento da osteoporose, existindo, no entanto, outros medicamentos que devem ser considerados, dependendo da faixa etária da paciente.

A TH aumenta o risco de tromboembolismo venoso, principalmente quando usada por via oral, nos dois primeiros anos de uso, em mulheres obesas com o índice de massa corpórea (IMC>30) e com idade acima de 60 anos.

A TH não tem substancial impacto sobre a cognição após a menopausa; não faz prevenção da Doença de Alzheimer (NAMS 2012).

Ela pode ter efeito positivo sobre o humor; entretanto não é droga antidepressiva e não deve ser usada como tal.

Mulheres com falência ovariana precoce e menopausa precoce têm indicação para seu uso, visando proteção cardiovascular e osteoporose.

A TH pode melhorar a QV das mulheres climatéricas, seja através da redução dos sintomas climatéricos, principalmente os vasomotores, como também corrigindo os distúrbios do sono e alterações do humor (HESS et al.; 2008; NAMS 2012).

Nas diretrizes da *North American Menopause Society (NAMS)*, de 2012, os autores concluíram que a adição de progestógeno à terapia estrogênica deve ser feita sempre que a mulher tiver o útero intacto para prevenir o risco de hiperplasia e carcinoma endometrial induzido pelos estrogênios.

A terapia estrogênica (TE) sistêmica, quando utilizada em mulheres com útero por mais de três anos, aumenta em cinco vezes o risco de câncer de endométrio.

O progestógeno não está indicado em pacientes quando o estrogênio for usado por via vaginal, exceto quando for administrado creme de estrógenos conjugados.

A TH, segundo estudos epidemiológicos, não aumenta a incidência de câncer de ovário e de pulmão.

Alterando o tipo de estrogênio e progestógeno, dose, via e regime de administração, os clínicos podem individualizar o tratamento para minimizar os efeitos adversos.

A individualização na prescrição da TH é o segredo para seu sucesso. (LEMOS 2009; NAMS, 2012).

2.3.9 Pontos importantes no manejo da terapia hormonal (TH)

- A indicação primária da TH é o alívio dos sintomas vasomotores e urogenitais.
- Realizar propedêutica clínica e ginecológica completa antes de iniciar TH.
- Orientar a paciente sobre os riscos e benefícios envolvidos e discutir o uso de TH com a mesma.
- A TH deve ser usada por um período de tempo limitado, na menor dose eficaz possível, considerando-se os riscos e benefícios envolvidos.
- Ainda não existe consenso sobre a duração adequada da TH.
- O uso a longo prazo da TH deve ser considerado em pacientes com osteoporose ou com risco aumentado para a doença, quando diagnosticada nos primeiros anos da pós-menopausa.
- As evidências atuais não justificam o uso da TH para prevenção primária ou secundária de doenças cardiovasculares.
- Considerar a via local quando a TH for indicada apenas para sintomas relacionados à atrofia vaginal. Neste caso, não está indicado o uso de progestógeno.
- A TH aumenta o risco de tromboembolismo venoso (CAMARGOS et al., 2009).

2.4 Terapia hormonal e qualidade de vida

Está clara a importância da TH na melhora dos sintomas climatéricos (ondas de calor e atrofia urogenital) e na prevenção da osteoporose; contudo permanece incerto o impacto dessa terapia na qualidade de vida de mulheres na pós-menopausa (ZAHAR et al., 2005). Estudos que avaliaram o impacto da TH na qualidade de vida de mulheres na pós-menopausa apresentaram resultados conflitantes. Alguns autores observaram melhora da qualidade de vida de mulheres usuárias de TH quando comparadas a um grupo usando placebo (GAMBACCIANI et al., 2003; GONZÁLEZ et al., 2004; MAMERI FILHO et al., 2005; PALACIOS, 2007; LEE et al., 2007; NIJLAND; WEIGMAR; DAVIS, 2007; ETTINGER, 2007; PAULA et al., 2007; GAMBACCIANI et al., 2008; YANGIN, 2008; GAST et al., 2009). Entretanto, outros autores não verificaram diferenças na qualidade de vida entre usuárias e não usuárias de TH (EVIÖ et al., 2007; WILLIANS et al., 2008). Estes estudos foram realizados em diferentes contextos socioculturais e os resultados não podem ser extrapolados para populações com realidades e perspectivas distintas.

Houve melhora da sexualidade e qualidade de vida no grupo de mulheres que usou associação de estrogênio com androgênio quando comparado com grupos que usaram apenas estrogênio ou placebo. As questões relacionadas à depressão, humor e sexualidade, especificamente aumento do desejo, fantasias sexuais e satisfação sexual foram as que melhor responderam à terapêutica estrogênio-androgênio (MAMERI FILHO et al., 2005; PAULA et al., 2007).

Em pacientes histerectomizadas, houve melhora da qualidade de vida em mulheres na pós-menopausa, que usaram implantes subcutâneos de 17 B estradiol. Esta melhora foi consequente ao desaparecimento dos sintomas vasomotores e outros sintomas climatéricos (PINHO-NETO, 2003).

A mesma resposta foi evidenciada, em mulheres que usaram diversos esquemas e vias de administração de TH quando comparadas a não usuárias. A melhora da qualidade de vida foi relacionada aos domínios cognição, sintomas vasomotores, distúrbios do sono e atratividade (ZAHAR et al., 2005; MARTINS et al., 2009).

Moriyama et al., (2008) compararam o uso de TH associada ao exercício físico com grupos de mulheres que usaram apenas TH; praticaram somente atividade física e grupo controle, em relação a sintomas climatéricos e qualidade de vida. O grupo que associou a TH á atividade física foi o que teve a melhor resposta.

A atividade física regular e a TH constituída de estradiol oral melhoram os sintomas climatéricos e a qualidade de vida, porém a melhor resposta foi obtida com o uso da TH (LINDI-ASTRAND et al., 2004).

Houve melhora da qualidade de vida em decorrência da redução de sintomas vasomotores e mudança em relação aos aspectos psicossociais, físicos e queixas sexuais em grupos de mulheres que usaram isoflavona ou TH (VIEIRA; SOARES-JUNIOR; BARACAT, 2007).

Não houve melhora das ondas de calor de intensidade moderada ou acentuada em mulheres na pós-menopausa, sem antecedentes de câncer de mama, que usaram suplemento alimentar de soja, extrato de soja e isoflavona, quando comparado com placebo (BOLANÕS; DEL CASTILLO; FRANCIA; 2012).

Eviö et al., em 2007, em programa educacional para prevenção de osteoporose, não observou melhora na qualidade de vida em mulheres entre 60 e 70 que usaram TH, quando comparadas a grupo que usou placebo. O uso de medicamentos e morbidades interferiram no resultado.

Houve melhora dos sintomas climatéricos e conseqüentemente, na qualidade de vida de mulheres na pós-menopausa que usaram esquema de TH constituído de valerato de estradiol e dienogest (GRAESER et al., 2007).

Foi avaliado a melhora dos sintomas climatéricos em mulheres hysterectomizadas, através da administração de terapia estrogênica utilizando a via oral, intranasal e transdérmica. Houve melhora significativa das ondas de calor e demais sintomas nos três grupos de mulheres. A via de administração do hormônio não interferiu no resultado (BAKSU et al., 2009).

A comparação entre dois esquemas combinado-contínuo de TH, por via oral, constituídos de estradiol/drospirenona e estradiol/acetato de noretisterona não evidenciou diferença significativa nos resultados. Ambos os esquemas foram efetivos na redução dos sintomas vasomotores, proteção endometrial e manutenção do peso, com melhora da qualidade de vida (LEE et al., 2007; BATTAGLIA et al., 2009).

Houve melhora da qualidade de vida e dos sintomas climatéricos em grupos de mulheres que usaram esquemas de TH combinado-contínuo por via transdérmica, em dose convencional e dose baixa, comparados com a via oral. A proteção endometrial ocorreu nos três grupos (MATTSSON et al., 1999).

Esquema combinado-contínuo de TH de baixa dose, constituído de estradiol/levonorgestrel aplicado por via transdérmica em forma de adesivos, foi efetivo na melhora dos sintomas vasomotores e queixas vaginais em grupo de mulheres, quando comparado a placebo (BACHMAN et al., 2009).

Mulheres que usaram um esquema combinado-contínuo de TH constituído de estradiol/acetato de noretisterona tiveram melhora da qualidade de vida com diminuição da pontuação nos domínios relacionados aos sintomas vasomotores, comportamento sexual, depressão, ansiedade e sintomas somáticos, quando comparadas com grupo placebo (GAMBACCIANI et al., 2003).

Não foi possível identificar diferenças significativas nos escores de qualidade de vida quando comparado um grupo de mulheres em uso de TH combinado-contínuo com outro sem uso de medicação (HAYS, 2003).

Houve melhora dos sintomas vasomotores de intensidade moderada e acentuada, com melhora da qualidade de vida, em grupos de mulheres na pós-menopausa que usaram esquema combinado-contínuo de TH constituído de estradiol/acetato de noretisterona em dose baixa e ultra-baixa, quando comparado com grupo que usou placebo (PANAY et al., 2007).

A mesma resposta foi obtida com o uso de TH com estrogênio em dose convencional e baixa, comparada com grupo placebo (AÉDO et al., 2008).

Foi avaliado a melhora dos sintomas climatéricos e da densidade mineral óssea (DMO) em grupos de mulheres nos primeiros anos após a menopausa que usaram esquema de TH constituído de estradiol/acetato de noretisterona em doses baixa e ultra-baixa, comparado com grupo controle, que usou carbonato de cálcio. Houve melhora dos sintomas climatéricos e da Densidade Mineral Óssea (DMO) nos grupos que usaram TH (GAMBACCIANI et al., 2008).

Não houve diferença significativa na resposta relacionada ao aumento da DMO em grupos de mulheres que usaram dose ultra-baixa de estradiol e de cloridrato de raloxifeno para tratamento de osteopenia. As ondas de calor, nestas pacientes, desapareceram com o uso da TH. O grupo que usou cloridrato de

raloxifeno não obteve melhora. Ambos os medicamentos foram bem tolerados (SCHAEFERS et al., 2009).

Sintomas climatéricos de intensidade moderada e acentuada, atrofia vaginal, além da segurança da medicação foram avaliados em grupos de mulheres que usaram gel de estradiol a 1% transdérmico em dose convencional, baixa e ultra-baixa. A resposta foi positiva nos três grupos de participantes, sem ocorrência de efeitos colaterais, com melhora da qualidade de vida. Esta melhora foi independente da idade, status uterino e ovariano (HEDRICK et al., 2009; HEDRICK et al., 2010).

As queixas urogenitais decorrentes do hipoestrogenismo como síndrome uretral, ressecamento vaginal e dispareunia melhoram com a aplicação vaginal de creme de promestriene. Esta droga tem a vantagem de apresentar absorção sistêmica desprezível (SUN et al., 2009; POMPEI; FERNANDES; MELO, 2010).

Esquema combinado-contínuo de TH associado à aplicação de creme vaginal de estrógenos conjugados determinou melhora da qualidade de vida de mulheres na pós-menopausa com queixa de ressecamento vaginal e dispareunia. (GAST et al., 2009).

Creme vaginal de estrógenos conjugados usados duas vezes por semana determinou melhora de sintomas locais como dor, irritação, secura vaginal e sangramento vaginal, conseqüente a correção do hipoestrogenismo. A absorção do medicamento através da mucosa vaginal determinou efeitos sistêmicos como estimulação endometrial e mastalgia (FREEDMAN et al., 2009; SUCKING et al., 2009).

Houve aumento do índice de maturação celular, com redução do número de esfregaços atróficos, em grupo de mulheres que usou comprimido de estradiol na vagina durante cinco dias, comparado com grupo que administrou o comprimido apenas um dia ou usou placebo (BATESON; WEISBERG, 2009).

A mesma resposta foi obtida com o uso de pessários de estradiol em duas doses diferentes, quando comparada a grupo de mulheres que usou placebo (GRISSER et al., 2012).

Archer, em 2010, demonstrou em seu estudo que o uso de estrogênio por via vaginal é o modo preferencial de tratamento dos sintomas urogenitais secundários ao hipoestrogenismo, sendo que a individualização da dose é a chave para uma boa resposta terapêutica.

O estudo de Gallagher et al., em 2001 demonstrou a eficácia da tibolona usada em dose convencional e baixa na DMO de coluna lombar e colo de fêmur, quando comparada a grupo de mulheres que usou placebo.

O tratamento com tibolona resultou na melhora da sexualidade e qualidade de vida de grupo de mulheres na pós-menopausa, quando comparado com outras participantes do estudo que usaram cloridrato de raloxifeno (NIJLAND; WEIMAR; DAVIS, 2007; NIJLAND; WEIJMAR; DAVIS, 2007).

Houve melhora da qualidade de vida em dois grupos de mulheres que usaram dose ideal de tibolona e esquema combinado-contínuo de TH, constituído de estrógenos conjugados e acetato de medroxiprogesterona, decorrente do desaparecimento dos sintomas vasomotores. Houve melhora da resposta sexual relacionada ao desejo, no grupo que usou tibolona (KÖKÇÜ et al., 2000; HAMMAR, 2007).

A comparação entre dois grupos de mulheres que usaram dose ideal de tibolona e dose baixa de esquema combinado-contínuo de TH constituído de estradiol/acetato de noretisterona demonstrou que ambos as drogas foram efetivas em relação ao desaparecimento dos sintomas vasomotores e vaginais, decorrentes do hipoestrogenismo. A tibolona exibiu melhor resposta em relação ao sangramento vaginal, mastalgia e sexualidade (HUBER et al., 2002; LUNDSTRÖN et al., 2002; ARCHER et al., 2007).

A tibolona determinou diminuição significativa da densidade mamográfica, do marcador de proliferação celular (Ki-67) e aumento do anticorpo pró-aptóico (Bc-12) de grupo de mulheres na pós-menopausa, quando comparado com grupo que usou estrógenos conjugados/acetato de medroxiprogesterona (VALDIVIA; DULIA, 2000; VALDIVIA et al, 2002).

Houve uma melhora significativa dos sintomas climatéricos em mulheres que usaram tibolona, assim como redução do colesterol total e frações. Não houve modificações do peso e pressão arterial (WEHBA et al., 2000).

Tanto a tibolona quanto o estradiol foram efetivos na melhora de sintomas vasomotores de mulheres histerectomizadas, na pós-menopausa. A tibolona determinou melhor resposta em relação ao desejo e fantasias sexuais (SOMUKIRAN et al., 2007).

Mulheres hysterectomizadas que usaram tibolona tiveram melhora na qualidade de vida em consequência do desaparecimento dos sintomas vasomotores e boa resposta na sexualidade (BHATTACHARYA, 2007).

Houve melhora da qualidade de vida e dos sintomas vasomotores de mulheres portadoras de lúpus eritematoso sistêmico, na forma estável ou inativa, com o uso de tibolona. Esta droga não interferiu no aparecimento de surtos da doença (VIEIRA et al., 2009).

Houve melhora da qualidade de vida de grupo de mulheres que usou tibolona, devido a melhora dos sintomas vasomotores e relacionados a alteração de humor (GÜILSEREN et al., 2005)

A tibolona teve efeitos benéficos na sintomatologia climatérica e função sexual nos domínios relacionados ao desejo, estimulação, lubrificação e dor. A dose ideal é de 2,5 mg (HUDITA; POSEA; RUSU, 2003; et al. LANDGREN et al., 2005; SWANSON et al., 2006; KAMENOV; TODOROVA; CHRISTOV, 2007).

O climatério representa um problema de saúde pública relativamente recente e que surgiu com o aumento da expectativa de vida das mulheres, ocorrido em quase todo o mundo, resultando num número maior de mulheres que atinge a menopausa. No início do século XX, a menopausa marcava o final da vida da mulher e apenas 6% delas eram pós-menopausadas. No final do século XX, 50% das mulheres atingiram a fase de pós-menopausa. A expectativa de vida para a mulher em 2010 é de 77,3 anos. Considerando que a média das mulheres atinge a menopausa com 51 anos, espera-se que as mulheres passem um terço das suas vidas no climatério. Havendo um aumento na expectativa de vida das mulheres, é importante que as mesmas tenham também qualidade de vida (ROZENBAUN, 1998; CAMARGOS et al., 2008).

3 HIPÓTESE

O esquema combinado-contínuo de terapia hormonal utilizando associação de estrogênio e progestógeno deverá melhorar a qualidade de vida de mulheres sintomáticas na pós-menopausa em comparação com a tibolona.

4 OBJETIVO

Comparar os efeitos de um esquema combinado-contínuo (estrogênio e progestógeno) de baixa-dose de terapia hormonal (BD-TH) com os efeitos da tibolona e suplemento de cálcio/vitamina D3 (controle) na qualidade de vida de mulheres sintomáticas, na pós-menopausa.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Material

Foi realizado estudo clínico, prospectivo, duplo-cego, randomizado, controlado por grupo tratado com carbonato de cálcio e vitamina D3, sendo a população estudada constituída por 174 mulheres na faixa etária entre 45 e 60 anos e selecionadas entre as mulheres que foram atendidas no ambulatório de climatério do Hospital Universitário - Centro de Atenção a Saúde - da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-CAS/UFJF), no período compreendido entre junho de 2009 e junho de 2011. As mulheres elegíveis que concordaram em participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (MAMERI FILHO et al., 2005; MARTINS et al., 2009).

5.1.1 Critérios de Seleção

5.1.1.1 Critérios de inclusão

As mulheres climatéricas selecionadas foram aquelas com idade entre 45 e 60 anos e na fase de pós-menopausa, com sintomas vasomotores moderados ou acentuados e Índice Menopausal de Blatt-Kupperman (IMBK) igual ou maior que 20 pontos e dosagem de hormônio folículo estimulante (FSH) igual ou maior que 40 mUI/mL.

5.1.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídas mulheres fora da faixa etária de 45 a 60 anos, sem sintomas vasomotores ou com sintomas de intensidade leve, mulheres em uso de terapia hormonal, não hormonal, herbais, isoflavonas ou alimentos a base de soja nos últimos seis meses, operadas de câncer de mama e/ou endométrio, mamografia categoria 3, 4 e 5, na classificação de BI-RADS, com antecedente de infarto do miocárdio, doença coronariana e cirurgia cardíaca prévia, com antecedentes de tromboembolismo, hepatopatia aguda ou grave, insuficiência renal, coagulopatia, doença tireoideana descompensada, distúrbios intestinais que pudessem interferir

na absorção de fármacos, sangramento genital anormal de causa desconhecida, porfiria, ou que tivessem qualquer outra contra-indicação para utilização de Terapia Hormonal (TH).

O diagnóstico de climatério foi eminentemente clínico, baseado na faixa etária da paciente. A menopausa foi caracterizada pela ausência de menstruação por período mínimo de 12 meses, confirmado pela elevação da gonadotrofina folículo-estimulante (FSH) acima de 40 mUI/mL.

5.2 Métodos

Os seguintes instrumentos foram utilizados na pesquisa:

5.2.1 Dados epidemiológicos, clínicos e hábitos de vida.

Através de entrevista, foram avaliados os seguintes dados epidemiológicos: idade, cor (definida pela própria participante como branca ou não branca), escolaridade (total de anos completos de estudo), ocupação (com ou sem ocupação), estado marital (com ou sem companheiro fixo), renda familiar (em salários mínimos); dados clínicos como: tempo de menopausa em anos, morbidades como dores articulares, diabetes, hipertensão arterial, doença cardiovascular e câncer, número de relações sexuais no último mês, dificuldades sexuais, conjugais e sociais. Hipertensão arterial foi definida como pressão arterial sistólica e diastólica maiores que 140 mmHg e/ou 90 mmHg, respectivamente. O diagnóstico de diabetes se baseou numa glicemia de jejum superior a 126mg/dl. Foram avaliados os seguintes hábitos de vida: prática de atividade física regular (no mínimo três vezes por semana e por 30 minutos ou mais), artística, religiosa, ingestão de álcool, tabagismo (consumo diário de 15 ou mais cigarros por dia nos últimos seis meses), uso de benzodiazepínicos e antidepressivos e insônia. Este instrumento teve como objetivo demonstrar as características dos grupos (Apêndice A).

5.2.2 Avaliação dos sintomas climatéricos

ÍNDICE MENOPAUSAL DE BLATT – KUPPERMANN

A avaliação dos sintomas climatéricos foi realizada pelo Índice Menopausal de Blatt-Kupperman (IMBK). Este instrumento teve como objetivos diagnosticar as mulheres portadoras de síndrome climatérica classificando-a, conforme a intensidade dos sintomas, em leve, moderada e acentuada, de acordo com a pontuação obtida na aplicação do questionário e acompanhar a resposta dos medicamentos utilizados na pesquisa (CHEDRAUI et al., 2007). Ele encontra-se adaptado e validado no Brasil, sendo amplamente utilizado tanto para propósitos de pesquisa como na prática clínica para monitorar os efeitos dos diversos tratamentos instituídos no climatério (FERNANDES; PEREIRA FILHO, 1995; SILVEIRA et al., 2007). A resposta para cada sintoma investigado seguiu a seguinte escala de escores: 0 (ausência de sintomas); 1 (sintomas leves); 2 (sintomas moderados) e 3 (sintomas acentuados).

Para pontuação das ondas de calor ou fogachos, determinamos que o sintoma leve tivesse frequência menor que 5 por dia, o moderado entre 5 e 10 por dia e o acentuado, mais que 10 fogachos ao dia (MAMERI FILHO et al., 2007). Com relação a intensidade, foi considerado fogacho de intensidade leve a presença de onda de calor sem sudorese, moderado aquele fogacho acompanhado de sudorese, sem interferir com a atividade diária e acentuado aquele com sudorese capaz de interromper momentaneamente uma atividade (PANAY et al. 2007). Os demais sintomas obedeceram aos critérios descritos pelos médicos alemães M.H.G. Blatt e H.S.Kupperman. Divulgado em 1953, o “Índice da Menopausa” passou a ser referência pelos médicos ginecologistas para diagnóstico da síndrome climatérica.

Para o cálculo do escore total, os sintomas pesquisados apresentaram pesos diferenciados, nos quais as ondas de calor (fogachos) assumiram maior relevância (peso 4), parestesia, insônia e nervosismo um valor intermediário (peso 2) e os demais sintomas como depressão, vertigens, fadiga, artralgia/mialgia, cefaléia, palpitação e zumbido, peso 1 (um). Multiplicando a intensidade do sintoma pelo respectivo fator de conversão e, em seguida, fazendo a soma dos resultados

obtidos, se conseguiu uma pontuação capaz de diagnosticar e classificar a síndrome climatérica em leve, moderada e acentuada. Considerou-se síndrome climatérica valores iguais ou superiores a 5 pontos. Na de intensidade leve, a pontuação foi de 5 a 19, moderada entre 20 e 35 e acentuada maior que 35 (SILVEIRA et al., 2007). Apenas mulheres com ondas de calor de intensidade moderada ou acentuada e IMBK igual ou maior que 20 foram selecionadas para participar do estudo. Além de ser utilizado na seleção de participantes, este instrumento avaliou a resposta aos medicamentos usados na pesquisa após 4, 8 e 12 semanas de tratamento (Anexo A).

5.2.3 Avaliação da qualidade de vida

QUESTIONÁRIO DA SAÚDE DA MULHER

Na avaliação da qualidade de vida foi utilizado o Questionário da Saúde da Mulher (QSM), elaborado em 1992 por Hunter, na Inglaterra e posteriormente adaptado para o português por DIAS et al. em 2002, cujo objetivo é analisar mudanças físicas e no bem-estar de mulheres na fase do climatério, entre 40 e 65 anos (HUNTER, 1992; HUNTER, 2003). O Questionário da Saúde da Mulher (QSM) consta de 36 questões, oferecendo quatro alternativas como possibilidade de resposta. Suas questões estão divididas em nove grupos ou domínios, dispostos aleatoriamente, que avaliam as seguintes categorias de sintomas: humor deprimido (questões 3, 5, 7, 8, 10, 12, 25); sintomas somáticos (questões 14, 15, 16, 18, 23, 30, 35); dificuldades cognitivas (questões 20, 33, 36); sintomas vasomotores (questões 19, 27); ansiedade (questões 2, 4, 6, 9); função sexual (questões 24, 31, 34); distúrbios do sono (questões 1, 11, 29); sintomas menstruais (questões 17, 22, 26, 28), que não foram aplicadas por se tratar de sujeitos na fase de pós-menopausa do climatério e atração (questões 13, 21, 32) (HUNTER, 1992). Este instrumento vem sendo utilizado em estudos sobre qualidade de vida, correlação de sintomas na menopausa e avaliação da resposta à terapia hormonal (TH) (DIAS et al., 2002).

A interpretação das respostas do questionário foi feita de acordo com um escore relacionado à gravidade dos sintomas (HUNTER, 1992; HUNTER, 2003). Assim, temos a seguinte pontuação para cada uma das respostas possíveis: (1) Não, de jeito nenhum; (2) Raramente; (3) Sim, as vezes; (4) Sim, sem dúvida. Há 30 questões referentes a algo desagradável, como, por exemplo, sentir-se triste ou infeliz, e seis questões (7, 10, 21, 25, 31 e 32) que se referem a algo favorável, como estar satisfeita com a sua vida sexual. Neste estudo foram avaliadas 32 questões do QSM. As questões foram respondidas antes do início (T0) e após quatro (T4), oito (T8) e doze (T12) semanas de tratamento. Nos itens desfavoráveis do QSM, quando houve melhora, a pontuação foi menor. Nos itens favoráveis, quando houve melhora, a pontuação foi maior. Na avaliação por grupos de sintomas (domínios do QSM) e também na avaliação global do QSM, para uniformizar os dados, foi utilizado o recurso de inverter a pontuação das questões favoráveis, para que todas as questões tenham pontuação inicial maior e que diminuam com a melhora da qualidade de vida (DIAS et al., 2002) (Anexo B). O questionário foi aplicado por um mesmo examinador, em todas as pacientes, antes do início do tratamento (T0), e por ocasião do retorno à consulta que ocorreu com 4 (T4), 8 (T8) e 12 (T12) semanas (Anexo B).

5.2.4 Exames complementares.

Os seguintes exames complementares foram solicitados na consulta inicial: sangue (hemoglobina, glicemia, colesterol total e frações, triglicérides; dosagem plasmática de TSH, T4 e FSH; ultrassonografia (USG) com transdutor vaginal para medida da espessura endometrial e estudo de anexos; mamografia e colpocitologia oncótica. Seus resultados foram registrados em instrumento específico (Apêndice B).

5.3 Procedimentos na coleta de dados

A coleta de dados foi realizada durante a consulta de mulheres agendadas no ambulatório de climatério do CAS-HU/UFJF, no período compreendido entre junho

de 2009 e junho de 2011, por ocasião de sua inclusão no projeto. A cada participante foi explicado o objetivo da pesquisa e a forma de sua participação no estudo. Havendo concordância na participação do projeto, foi lido e assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O método escolhido para a coleta de dados foi a entrevista. A participante respondeu a instrumentos contendo dados sociodemográficos, clínicos e hábitos de vida, ao Índice Menopausal de Blatt-Kupperman (IMBK) e ao Questionário da Saúde da Mulher (QSM). Os questionários foram aplicados por um mesmo pesquisador. Uma cópia dos instrumentos foi entregue à entrevistada, para que ela acompanhasse as questões, lidas em voz alta, pelo entrevistador e as respostas assinaladas nos formulários, pelo mesmo. Após exame físico e ginecológico, foram solicitados os exames complementares, de acordo com o protocolo do ambulatório de climatério. A randomização das pacientes foi realizada por sorteio. A participante foi, aleatoriamente, distribuída em um dos três grupos: G_{Ctrl} (controle), que recebeu cápsula contendo 50 mg de carbonato de cálcio e 200UI de vitamina D₃; G_{EP} (estrogênio + progestógeno), que recebeu cápsula com 1 mg de 17 B estradiol + 0,5 mg de acetato de noretisterona e G_T (Tibolona) cápsula contendo 2,5 mg de tibolona. A Farmácia de Manipulação Cavalieri (Juiz de Fora – MG) fez a doação e manipulação dos medicamentos utilizados na pesquisa. Foi realizado o controle de qualidade da matéria prima, do fornecedor e do produto acabado (uniformidade de conteúdo de hormônios). Todas as cápsulas tinham o mesmo aspecto, impossibilitando a distinção do conteúdo e foram colocadas em frascos semelhantes. De acordo com a substância ativa, a cápsula recebeu a denominação de Fórmula 1, Fórmula 2 e Fórmula 3. Somente a farmacêutica da referida Farmácia de Manipulação tinha conhecimento do conteúdo das mesmas. Para as participantes que foram sorteadas para fazer parte do Grupo 1, foram prescritas 30 cápsulas denominadas de Fórmula 1, as do Grupo 2, receberam prescrição de 30 cápsulas denominadas de Fórmula 2 e as do Grupo 3, 30 cápsulas denominadas de Fórmula 3. Esta receita foi entregue na referida Farmácia de Manipulação, para recebimento da medicação. As mulheres foram instruídas para tomar uma cápsula por dia, sempre no mesmo horário, por período de quatro semanas, sem interrupção. Anotar os sintomas se ocorressem. Comunicar com o pesquisador, se necessário. Retornar ao ambulatório, no dia agendado, para reavaliação, através do IMBK e do QSM e obtenção de nova prescrição. As coletas

de dados se repetiram com oito e doze semanas. As avaliações através de instrumentos, no momento da inclusão da paciente no projeto foram registradas nos anexos A, B e apêndice A; após quatro, oito e doze semanas de uso do medicamento nos anexos A, B e apêndice B.

5.4 Aspectos éticos

O projeto desta pesquisa passou por análise e aprovação do Comitê de Ética do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU/UFJF) com o parecer nº 0046/09. Todas as mulheres foram devidamente esclarecidas e sua autorização e concordância na participação do mesmo foram confirmadas através da assinatura do termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

5.5 Análise estatística

O tamanho da amostra foi calculado no software GraphPad StatMate versão 2, com base nos seguintes parâmetros: $\alpha = 5\%$, $\beta = 20\%$ (poder de 80%), magnitude da diferença entre grupos de 30%. Com base nesses cálculos chegamos a um total de 120 sujeitos, sendo 40 sujeitos por grupo.

Nas análises inferenciais, a distribuição dos dados foi avaliada quanto à normalidade (teste de Kolmogorov-Smirnov) e quanto à cedasticidade (teste de Levene). Com base nos resultados obtidos optamos por realizar as inferências utilizando estatística não paramétrica.

Para avaliar a significância da qualidade de vida global e em cada domínio, para cada grupo separadamente, foi utilizado o Wilcoxon Signed Ranks Test (CONOVER, 1999).

A comparação dos pares de grupos em cada momento para a Qualidade de Vida global e depois para cada domínio foi feita pelo teste de Kruskal-Wallis (CONOVER, 1999).

Para comparar os pares de grupos nos domínios que apresentaram diferenças significativas no final do tratamento pelo teste de Kruskal-Wallis, foi realizado o teste de Mann-Whitney (CONOVER, 1999).

Para a análise estatística, foi utilizado o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 14). $p < 0,05$ na comparação entre grupos foi considerado significativo.

6 RESULTADOS

Trabalho submetido à revista MATURITAS.

Efeitos de um esquema combinado-contínuo de terapia hormonal de baixa dose (estradiol e acetato de noretisterona) e da tibolona sobre a qualidade de vida de mulheres sintomáticas, na pós-menopausa: estudo duplo cego, randomizado.

Effects of a continuous-combined regimen of low-dose hormone therapy (oestradiol and norethindrone acetate) and tibolone on the quality of life in symptomatic postmenopausal women: a double-blind, randomized study.

Alvaro Fernando Polisseni*^a, Amaury Teixeira Leite Andrade^b, Luiz Claudio Ribeiro^c, Isabela Queirós Castro^c, Marcos Brandão^d, Fernanda Polisseni^a, Martha de Oliveira Guerra^b.

Hospital Universitário – Universidade Federal de Juiz de Fora – MG.

a: Departamento de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil

b: Centro da Biologia de Reprodução da Universidade Federal de Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil

c: Departamento de Estatística da Universidade Federal de Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil

d: Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil

ABSTRACT

Objective: This study compared the effects of a continuous-combined regimen of low-dose hormone therapy (LD-HT) versus tibolone and supplemental calcium/vitamin D3 (control) on quality of life (QoL) in symptomatic postmenopausal women.

Design: This study was a prospective, randomised, double-blind, comparative trial with a control group.

Setting: The study was conducted in a climacteric outpatient clinic in the University Hospital of Federal University of Juiz de Fora, Brazil.

Population: A total of 174 postmenopausal women under 60 years of age who attended the climacteric outpatient clinic between June 2009 and June 2011 were recruited. These women complained of moderate or intense vasomotor symptoms and exhibited no contraindications for the use of hormone therapy.

Interventions: The patients were randomised into three groups: (1) daily treatment with 2.5 mg tibolone (n=64), (2) 50 mg calcium carbonate+200 IU vitamin D3 (Ca/Vit D3, n=54) or (3) 1 mg oestradiol+0.5 mg norethindrone acetate (E2/NETA, n=56) for 12 weeks.

Primary outcome measures: The primary outcome was the evaluation of QoL using the Women's Health Questionnaire (WHQ) in all subjects at baseline and after 4, 8 and 12 weeks of treatment.

Results: A total of 130 women in the following groups completed the study: Tibolone (n=42), Ca/Vit D3 (n=44) and E2/NETA (n=44). An improved QoL based on the WHQ was observed at T0 (80.12±14.04, 77.73±15.3, 77.45±15.4) and T12 (57.0±15.5, 55.7±16.7, 58.4±12.6) for the Tibolone, E2+NETA and Ca/Vit D3 groups, respectively (p values<0.05). The three groups exhibited significantly different scores at T12 for sexual behaviour and vasomotor symptoms. The Tibolone group exhibited better sexual function compared with the E2/NETA and Ca/Vit D3 groups (4.2±2.6, 5.6±2.8, 5.4±2.8, respectively, p values<0.05). LD-HT was superior to Tibolone and Ca/Vit D3 treatment for improvements in vasomotor symptoms (3.2±1.5, 4.0±1.8, 4.3±2.0, respectively, p values<0.05). Adverse effects were few and mild.

Conclusions: An improved QoL was observed in the three study groups. Tibolone primarily improved sexual function, and E2/NETA exhibited a superior response for vasomotor symptoms.

Trial registration: portal 2.saude.gov.br/sisnep/cep/index.cfm
Identifier: 0046/09

Funding: Cavalieri Dispensing Chemists, Ltd.

Keywords: Hormonal Therapy, Postmenopausal, Quality of Life.

7 CONCLUSÕES

Houve melhora da qualidade de vida global, nos três grupos de estudo.

Houve melhora na qualidade de vida em todos os domínios do Questionário da saúde da Mulher, nos três grupos de estudo.

A tibolona atuou positivamente na qualidade de vida das pacientes sintomáticas, na pós-menopausa, tendo efeito superior à associação estro-progestogênica e ao suplemento de Ca/vitamina D3 na função sexual.

A associação estro-progestogênica (BD-TH) também mostrou-se efetiva na melhoria da qualidade de vida destas pacientes, tendo efeito estatisticamente significativo maior nos sintomas vasomotores quando comparada ao uso de suplemento de Ca/vitamina D3 e tibolona.

A seleção da droga em função do sintoma principal, a individualização na prescrição e dose do medicamento são fundamentais na boa resposta terapêutica.

Em estudos futuros, a avaliação da qualidade de vida, em mulheres sintomáticas, poderia ser uma ferramenta essencial associada aos dados clínicos e laboratoriais, na avaliação da eficácia da terapia hormonal.

REFERÊNCIAS

AÉDO, S.; SCHIATTINO, I.; CAVADA, G. et al. Quality of life in climacteric Chilean women treated with low-dose estrogen. **Maturitas**, v. 61, p. 248-51, 2008.

ALEXANDER, J. L.; DENNERSTEIN, L.; WOODS, N. F. Role of stressful life events and menopausal stage in wellbeing and health. **Expert Rev Neurotherapeutics**, v. 7, n. 11, p. 93-13, 2007.

ALMEIDA, A. B. **Reavaliando o climatério: enfoque atual e multidisciplinar**. São Paulo: Atheneu, 2003.

ANDERSON, G.L.; LIMACHER, M., ASSAF, A. R. et al. Women Health Initiative Screening Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. **JAMA**, v. 291, p. 1701-112, 2004.

ARCHER, D. A. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. **Menopause**, v. 17, n.1, p. 194-03, 2010.

ARCHER, D. F.; HENDRIX, S.; FERENCZY, A. et al. Tibolone histology of the endometrium and breast endpoints study: design of the trial and endometrial histology at baseline in postmenopausal women. **Fertility and Sterility**, v. 88, n. 4, p. 866-78, 2007.

ARCHER, D. F.; HENDRYX, S.; GALLAGHER, J. C. et al. Endometrial effects of tibolone. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 92, n. 3, p. 911-18, 2007.

BACHMANN, G. A.; SCHAEFERS, M.; UTIAN, W. H., et al. Microdose transdermal estrogen therapy for relief of vulvovaginal symptoms in postmenopausal women. **Menopause**, v. 16, n. 5, p. 877-82, 2009.

BAGNOLI, V. R.; FONSECA, A. M.; ARIE, P. Y. et al. **Alterações ginecológicas na síndrome de Sjögren**. In: Cossermelli, W (ed) - Síndrome de Sjögren. São Paulo, Segmento Farma, p. 179-85, 2005.

BAKSU, B.; BAKSU, A.; GÖKER, N. et al. Do different delivery systems of hormone therapy have different effects on psychological symptoms in surgically menopausal women? **Maturitas**, v. 62, p. 140-45, 2009.

BAKSU, B.; DAVAS, I.; AGAR, E. et al. Do different delivery systems of estrogen therapy influence serum lipids differently in surgically menopausal women? **J Obstet Gynaecol Res**, v. 33, n.3, p. 346-52, 2007.

BALEM, E. M. F.; DARDES, R. C. M.; CARNEIRO, A. L. B. et al. Efetividade do dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (Mirena) para a terapia de

reposição hormonal na perimenopausa e pós-menopausa. **FEMINA**, v. 28, n. 3, p. 141-46, 2010.

BANKOWSKY, B. J.; GALLICCHIO, L. M.; WHITEMAN, M. K. et al. The association between menopausal symptoms and quality of life in midlife women. **Fertility and sterility**, v. 86, n. 4, p. 1006-008, 2006.

BATESON, D. J.; WEISBERG, E. An open-label randomized trial to determine the most effective regimen of vaginal estrogen to reduce the prevalence of atrophic changes reported in postmenopausal cervical smears. **Menopause**, v. 16, n. 4, p. 765-79, 2009.

BATTAGLIA, C.; CIANCIOSI, A.; MANCINI, F. et al. Angelic versus Activelle in normotensive postmenopausal women. **Menopause**, v.16, n. 4, p. 803-09, 2009.

BERGKVIST, L.; ADAMI, H. O.; SCHAIRER, C. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. **N Engl J. Med**, v. 321, p. 293-97, 1989.

BHATTACHARYA, S.M. Effects of tibolone on health-related quality of life in menopausal women. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 99, n. 1, p.43-5, 2007.

BOLANÕS, R.; DEL CASTILLO, A.; FRANCIA, J. Soy isoflavonas versus placebo in the treatment of climacteric vasomotor symptoms: systematic review and meta-analysis. **Menopause**, v.17, n.3, p. 660-66, 2010.

CAMARGOS, A. F.; MELO, V. H.; CARNEIRO, M. et al. **Ginecologia ambulatorial baseada em evidências científicas**. Belo Horizonte: Coopemed, 2008.

CAMARGOS, A. F.; LEMOS, C. N. C. D.; MELO, V. H. et al. **Manual de sobrevivência do ginecologista e obstetra**. Belo Horizonte: Coopemed, 2009.

CAMARGOS, A. F.; PEREIRA, F. A. N.; CRUZEIRO, I. K. D. C. et al. **Anticoncepção, Endocrinologia e Infertilidade**. Belo Horizonte: Coopemed, 2011.

CHEDRAUI, P.; AGUIRRE, W.; HIDALGO, L. et al. Assessing menopausal symptoms among healthy middle aged women with the Menopause Rating Scale. **Maturitas**, v. 57, p. 271-78, 2007.

COL, N. F.; HASKINS, A. E.; EWAN-WHYTE, C. J. Measuring the impact of menopausal symptoms on quality of life: methodological considerations. **Menopause**, v.16, n. 5, p. 843-45, 2009.

CONDE, D. M.; PINTO-NETO, A. M.; CABELLO, C. et al. Menopause symptoms and quality of life in women aged 45-65 years with and without breast cancer. **Menopause**, v. 12, n. 4, p.436-43, 2005.

CONDE, D. M.; PINTO-NETO, A. M.; SANTOS-SÁ, D. et al. Factors associated with quality of life in a cohort of postmenopausal women. **Gynecol Endocrinol**, v. 22, n. 8, p. 441-46, 2006.

CONOVER, W. J. **Practical Nonparametric Statistics**. 3rd ed. New York: John Wiley and Sons, 1999.

DALLANEZI, G.; NAHAS, E. A. P.; NAHAS-NETO, J. et al. Quality of life of women with low bone mass in postmenopause. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v.33, n. 3, p. 133-38, 2011.

DE LORENZI, D.; BARACAT, E. Climatério e qualidade de vida. **FEMINA**, v. 33, p. 899-03, 2005.

DE LORENZI, D. R. S.; BARACAT, E. C.; SACILOTO, B. et al. Fatores associados à qualidade de vida após a menopausa. **Rev Assoc Med Bras**, v. 52, n. 5, p. 312-27, 2006.

DE LORENZI, D. R. S.; SACILOTO, B.; ÁRTIGO, G. R. et al. Qualidade de vida e fatores associados em mulheres climatéricas residentes na região sul do Brasil. **Acta Med Port**, v.22, p. 51-8, 2009.

DE LORENZI, D. R. S.; DANELON, C.; SACILOTO, B. et al. Fatores indicadores da sintomatologia climatérica. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 27, n. 1, p. 12-9, 2005.

DEL PUP, L.; POSTRUZNIK, D.; CORONA, G. Effect of one-month treatment with vaginal promestriene on serum estrone sulfate levels in cancer patients: A pilot study. **Maturitas**, v. 72, n. 1, p. 93-4, 2012.

DIAS, R. S.; RAMOS, C. C.; KERR-CORRÊA, F. et al. Adaptação para o português do questionário de auto-avaliação de percepção de saúde física e mental da mulher de meia-idade – Questionário da Saúde da Mulher. **Rev de Psiq Clín**, São Paulo, v. 29, n. 4, p. 183-87, 2002.

DOUGUÉS, 1893 apud FONSECA, A. M.; BAGNOLI, V. R.; ARIE, W. M. Y. Terapia hormonal: alguns aspectos relevantes da sua história. **J SOBRAGE**, n. 39, p. 6-9, 2009.

DU, Y.; SCHWARZ, S.; KNOPF, H. et al. Health correlates and mode of administration of hormones- Are there any differences between parenteral and oral estrogen preparations? **Maturitas**, v. 64, p. 228-34, 2009.

ELAVSKY, S.; MCAULLEY, E. Physical activity, symptoms, esteem and life satisfaction during menopause. **Maturitas**, v. 52, n. 3-4, p. 374-85, 2005.

ETTINGER, B. Rationale for use of lower estrogen doses for postmenopausal hormone therapy. **Maturitas**, v. 57, n. 1, p. 81- 4, 2007.

EVIÖ, S.; PEKKARINEN, T.; SINTONEN, H. et al. The effect of hormone therapy on the health-related quality of life in elderly women. **Maturitas**, v. 56, p. 122-28, 2007.

FAVARATO, M.; ALDRIGHI, J. A mulher coronariopata no climatério após a menopausa: implicações na qualidade de vida. **Rev Assoc Med Bras**, v. 47, p. 339-45, 2001.

FERNANDES, C. E.; BARACAT, E. C.; LIMA, G. R. **Climatério: manual de orientação**. São Paulo: FEBRASGO, 2004.

FERNANDES, E. C.; FERREIRA, J. A. S.; MELO, N. R. et al. **Terapia hormonal no climatério feminino: onde estamos e para onde vamos?** São Paulo: Segmento, 2004.

FERNANDES, C. E.; PEREIRA FILHO, A. S. **Climatério: manual de orientação**. São Paulo: FEBRASGO, 1995.

FONSECA, A. M.; ALDRIGHI, J. M. TRH nas mulheres com problemas clínicos. **Rev Assoc Med Bras**. V. 47, n. 1, p. 20-5, 2001.

FONSECA, A. M.; ARIE, W. M. Y.; BAGNOLI, V. R. A gravidez na síndrome de Sjögren. In Cossermelli, W. **Síndrome de Sjögren**. São Paulo, Segmento Farma, p. 185-88, 2005.

FONSECA, A. M.; BAGNOLI, V. R.; ARIE, W. M. Y. Terapia hormonal: alguns aspectos relevantes da sua história. **J SOBRAGE**, n. 39, p. 6-9, 2009.

FONSECA, A. M.; BAGNOLI V. R.; ARIE, W. M. Y. et al. **Dados demográficos, epidemiológicos e clínicos de mulheres brasileiras climatéricas**. Leitura Médica Ltda. São Paulo, 2010.

FONSECA, A. M.; BAGNOLI, V. R. ; BARACAT, E. C. Terapia estrogênica no climatério: qual a melhor via? Uma resposta baseada nas melhores evidências. **Femina**, v. 28, n. 2, p.89-90, 2010.

FONSECA, A. M.; BAGNOLI, V.R.; CHUERY, A. S. S., et al. Terapêuticas do climatério-hormonal e alternativa. In PINOTTI, J. A.; FONSECA, A. M.; BAGNOLI, V. R. **Tratado de Ginecologia: Condutas e Rotinas da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP**. São Paulo. Revinter, p. 354-65, 2005.

FONSECA, A. M.; BAGNOLI, V. R.; VERGOLINO, R. V. D., et al. **Terapia de reposição hormonal: doenças auto-imunes**. In: FONSECA, A. M.; BAGNOLI, V. R.; HALBE, H. V. Terapia hormonal em condições especiais. Livraria e Editora Revinter Ltda. Rio de Janeiro, p. 13-2, 2001.

FREEMAN, E. W.; SAMMEL, M. D.; LIN, H. et al. The role of anxiety and hormonal changes in menopausal hot flashes. **Menopause**, v. 12, n. 3, p. 258-66, 2005.

FREEDMAN, M.; KAUNITZ, A. M.; REAPE. et al. Twice-weekly synthetic conjugated estrogens vaginal cream for the treatment of vaginal atrophy. **Menopause**, v. 16, n. 4, 2009.

GALLAGHER, J. C.; BAYLINK, D. J.; FREEMAN, R. et al. Prevention of Bone Loss with Tibolone in Postmenopausal Women: Results of Two Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Studies. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 86, n. 10, p. 4717-726, 2001.

GALVÃO, L. L. F.; FARIAS, M. C. S.; AZEVEDO, P. R. F. et al. Prevalência de transtornos mentais comuns e avaliação da qualidade de vida no climatério. **Rev Assoc Med Bras**, v. 53, n. 5, p. 414-20, 2007.

GAMBACIANI, M.; CIAPONI, M.; CAPPAGLI, B. et al. Effects of low-dose, continuous combined estradiol and noretisterone acetato on menopausal quality of life in early postmenopausal women. **Maturitas**, v. 44, p. 157-63, 2003.

GAMBACCIANI, M.; CAPPAGLI, B.; CIAPONI, M. et al. Ultra low-dose replacement therapy and bone protection in postmenopausal women. **Maturitas**, v. 59, p. 2-6, 2008.

GAST, M. J.; FREEDMAN, M. A.; VIEWEG, A. J. et al. A randomized study of low-dose conjugated estrogens on sexual function and quality of life in postmenopausal women. **Menopause**, v. 16, n. 2, p. 1- 10, 2009.

GENAZZANI, A. R. Women`s sexuality after menopause: What role for androgens? **Sexuality, Reproduction & Menopause**, v. 2, n. 4, p. 204-08, 2004.

GIANNOULI, P.; ZERVAS, I.; ARMENI, E. Determinants of quality of life in Greek middle-age women: A populational survey. **Maturitas**, v. 71, p. 154-61, 2012.

GIANNOULI, P.; ZERVAS, IOANNIS.; ARMENI, E. et al. Determinants of quality of life in Greek middle-age women: A population survey. **Maturitas**, v. 71, p. 154-61, 2012.

GOLDSLAND, I. F.; GANGAR, K.; WALTON, C. Insulin resistance, secretion and elimination in postmenopausal women receiving oral or transdermal hormone replacement therapy. **Metabolism**, v. 42, p. 486-90, 1993.

GOMPEL, A.; ROZEMBERG, S.; BARLOW, D. H. The EMAS 2008 update on clinical recommendations on posmenopausal hormone replacement therapy. **Maturitas**, v. 61, p. 227-32, 2008.

GONÇALVES, R.; MERIGHI, M. A. B.; ALDRIGHI, J. M. Reflexões sobre o climatério com enfoque no corpo, na cultura e na subjetividade. **Reprod Clim**, v. 18, p. 108-12, 2003.

GONZÁLEZ, M.; VIÁFARA, G.; CABA, F. et al. Sexual function, menopause and hormone replacement therapy (HTR). **Maturitas**, v. 48, p. 411-20, 2004.

GRADY, D.; HEMINGTON, D; BITTNER, V. et al. HERS Research Group-Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: heart and estrogen/progestin replacement therapy (HERS II) research group. **JAMA**, v. 280, p. 605-13, 1998.

GRAESER, E.; MELLINGER, U.; ERTAM, K. et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy of a continuous-combined hormone therapy preparation containing 1 mg estradiol

valerato/2 mg dienogest on hot flushes in postmenopausal women. **Maturitas**, v. 58, p. 201-07, 2007.

GRAMBELL, R. D.; MAIER, S. C.; SANDERS, B. I. Decrease incidence of breast cancer in postmenopausal estrogen-progestogen user. **Obstet Gynecol**, v. 62, p. 435-43, 1983.

GRIESSER, H.; SKONINIETZKI, S.; FISCHER, T. et al. Low dose estriol pessaries for the treatment of vaginal atrophy: A double-blind placebo-controlled trial investigating the efficacy of pessaries containing 0,2 and 0,003 mg estriol. **Maturitas**, v. 71, p. 360-68, 2012.

GÜLSEREN, L.; KALAFAT, D.; MANDACI, H. et al. Effects of tibolone on the quality of life, anxiety-depression levels and cognitive functions in natural menopause : an observational follow-up study. **Aust N Z J Obstet Gynaecol**, v. 45, n.1, p. 71-3, 2005.

GUTMANN, J. N. Exploring sexual dysfunction in the menopausal woman. **Sexuality, Reproduction & Menopause**, v.3, n.1, p. 8-1, 2005.

GUZMÁN-SILVA, M. A.; POLLASTRI, C. A.; ANDRADE, G. M. et al. Ação da tibolona sobre o parênquima mamário. **Femina**, v. 38, n.1, p.47-2, 2010.

HAMMAR, M. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. **BJOG**, v. 114, p. 1522-529, 2007

HAYS, J.; OCKENE, J. K.; BRUNNER, R. L. et al. Effects of Estrogen/Progestin on Health-Related Quality of Life. **N Engl J Med**, v. 348, p. 1839-844, 2003.

HEDRICK, R. E.; ACKERMAN, R. T.; KOLTUN, W. D. et al. Transdermal estradiol gel 0,1% for the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. **Menopause**, v.16, n. 1, p. 132-40, 2009.

HEDRICK, R. E.; ACKERMAN, R. T.; KOLTUN, W. D. et al. Estradiol gel 0,1% relieves vasomotor symptoms independent of age, ovarian status or uterine status. **Menopause**, v. 17, n. 6, p. 1-7, 2010.

HESS, R.; COLVIN, A.; AVIS, N. A. et al. The impact of hormone therapy on health-related quality of life: longitudinal results from the Study of Women's Health Across the Nation. **Menopause**, v. 15, n.3, p. 422-8, 2008.

HOLLINGSWORTH, M.; BERMAN, J. The role of androgens in female sexual dysfunction. **Sexuality, Reproduction & Menopause**, v. 4, n. 1, p. 27-32, 2006.

HUBER, J.; PALACIOS, S.; BERGLUND, L. et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on bleeding rates, quality of life and tolerability in postmenopausal women. **J Br Obstet Gynaecol**, v. 109, p. 886-93, 2002

HUDITA, D.; POSEA, C.; RUSU, M. R. Efficacy and safety of oral tibolone 1,25 or 2,5 mg/day vs. placebo in postmenopausal women. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 7, p. 117-25, 2003.

HUGUET, P. R.; MORAIS, S. S.; OSIS, M. J. D. et al. Qualidade de vida e sexualidade de mulheres tratadas de câncer de mama. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 31, n. 2, p. 61-7, 2009.

HULLEY, S.; GRADY, D.; BUSH, T. et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and estrogen/progestin replacement therapy (HERS) research group. **JAMA**, v. 280, p. 605-13, 1998.

HUNTER, M. The Women's Health Questionnaire: a measure of mid-aged women's perception of their emotional and physical health. **Psychology and Health**, v. 20, p. 45-4, 1992.

HUNTER, M. The Women's Health Questionnaire (WHQ): Frequently Asked Questions (FAQ) – Review. Health and Quality of Life Outcomes. **Psychology and Health**, Londres, v. 1, n. 41, p. 35-9, 2003.

HYPHANTIS, T. N.; TSIFETAKI, N.; PAPPA, C. et al. Clinical features and personality traits associated with psychological distress in systemic sclerosis patients. **J Psychosom Res**, v. 62, n. 1, p. 47-6, 2007.

IBGE. Indicadores Sociais Mínimos.

http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/população/condicãodevida/indicadores_minimos/sinteseindicsociais2010/SIS_2010.pdf.

KAMENOV, Z. A.; TODOROVA, M. K.; CHRISTOV, V. G. Effect of tibolone on sexual function in late postmenopausal women. **Folia Med**, v.49, n.1-2, p.41-8, 2007.

KARAÇAM, Z.; SEKER, S. E. Factors associated with menopausal symptoms and their relationship with the quality of life among Turkish women. **Maturitas**, v. 58, p. 75-2, 2007.

KINGSBERG, S. A. The sexual health benefits of oral low-dose estrogen plus progestogen and vaginal estrogen for posmenopausal women. **Menopause**, v. 16, n. 2, p. 224-25, 2009.

KLOOSTERBOER, H. J. Tissue-selectivity: the mechanism of action of tibolone. **Maturitas**, v. 48, suppl. 1, p. 30-40, 2004.

KÖKÇÜ, A.; CETINKAYA, M. B.; YANIK, F. et al. The comparison of effects of tibolone and conjugated estrogen-medroxyprogesterone acetate therapy on sexual performance in postmenopausal women. **Maturitas**, v. 36, p. 75-80, 2000.

LANDGREN, M. B.; HEL, S. MOND, F. A. et al. Tibolone relieves climacteric symptoms in highly symptomatic women with at least seven hot flushes and sweats per day. **Maturitas**, v. 50, p. 222-30, 2005.

LEE, B. S.; KANG, B.M.; ION, H. C. et al. Efficacy and tolerability of estradiol 1mg and drospirenona 2 mg in postmenopausal Korean women: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study. **Maturitas**, v. 57, p. 361-69, 2007.

LEMOS, C. N. C. D. Terapia Hormonal: a regra é individualizar. **FEMINA**, v. 37, n. 5, p. 237-38, 2009.

LINDI-ASTRAND, L.; NEDSTRAND, E.; WYON, Y. et al. Vasomotor symptoms and quality of life in previously sedentary postmenopausal women randomized to physical activity or estrogen therapy. **Maturitas**, v. 48, p. 97-5, 2004.

LLANEZA, P.; IÑARREA, J.; GONZALEZ, C. et al. Differences in health related quality of life in a sample of Spanish menopausal women with and without obesity. **Maturitas**, v.58, p. 387-94, 2007.

LÚCIA SOUZA, C.; ALDRIGHI, J. M.; LORENZI FILHO, G. Qualidade do sono em mulheres paulistanas no climatério. **Rev Assoc Med Bras**, v. 51, n. 3, p. 170-76, 2005.

LUNDSTRÖM, E.; CRISTOW, A.; KERSEMAEKERS, W. et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. **Am J Obstet Gynecol**, v. 186, n. 4, p. 717-22, 2002.

MACKEY, S. Menstrual change during the menopause transition: Do women find it problematic? **Maturitas**, v. 64, p. 114-18, 2009.

MAMERI FILHO, J.; HAIDAR M. A.; SOARES JUNIOR, J. M. et al. Efeitos da associação estro-androgênica em mulheres na pós-menopausa. **Rev Bras Ginecol Obstet**, São Paulo, v. 27, n. 3, p.118-24, 2005.

MARTINS, M. A. D.; NAHAS, E. A. P. ; NAHAS-NETO,J. et al. Qualidade de vida em mulheres na pós-menopausa, usuárias e não usuárias de terapia hormonal. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 31, n. 4, p. 196-02, 2009.

MATTSSON, L. A.; BOHNET, H. G.; GREDMARK, T. et al. Continuous, Combined Hormone Replacement: Randomized Comparison of Transdermal and oral preparations. **Obstet Gynecol**, v. 94, n. 1, 61-5, 1999.

MELO, N. R.; POMPEI, L. M. ; FERNANDES, C. E. et al. **Terapêutica hormonal no climatério feminino: onde estamos e para onde vamos?** São Paulo: Segmento, 2004.

MODELSKA, K.; CUMMINGS, S. Tibolone for Postmenopausal Women: Systematic Review of Randomized Trials. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 87, n. 1, p. 16-3, 2002.

MOHMOUD, M. Androgen therapy for low female libido. **Sexuality, Reproduction & Menopause**. v.4, n. 2, p. 52-9, 2006.

MORIYAMA, C. K.; ONEDA, B.; BERNARDO, F. R. et al. A randomized placebo-controlled trial of the effects of physical exercises and estrogen therapy on health-

related quality of life in postmenopausal women. **Menopause**, v. 15, n. 4, p. 613-18, 2008.

NAHAS, E. A. P.; NAHAS NETO, J. Vias de administração da terapia hormonal. **J Sobrac**, ano XIV, n. 4, p. 5-7, 2007.

NAMS. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. **Menopause**, v. 19, n. 3, p. 257- 71, 2012.

NELSON, D. B.; SAMMEL, M. D.; FREEMAN, E. Effect of physical activity on menopausal symptoms among urban women. **Med Sci Sports Exerc**, v. 40, n. 1, p. 50-8, 2008.

NIJLAND, E. A.; WEIJMAR, S.; DAVIS, A. Effects of tibolone and raloxifene on health-related quality of life and sexual function. **Maturitas**, v. 58, p. 164-73, 2007.

ÓLIE, V.; PLU-BUREAU, G.; CONARD, J. Hormone therapy and recurrence of among postmenopausal women. **Menopause**, v.18, n. 5, p. 488-93, 2011.

PADUA, M. A.; FONSECA, A. M.; BAGNOLI, V. R. et al. Hormone therapy in Brazilian postmenopausal women with chronic hepatitis C: a pilot study. **Climacteric**, v.3, p. 1-8, 2009.

PALACIOS, S. Androgens and female sexual function. **Maturitas**, v. 57, p. 61-5, 2007.

PALACIOS, S. Managing urogenital atrophy. **Maturitas**, v. 63, p. 315-18, 2009.

PALACIOS, S. Tibolone: what does tissue specific activity mean? **Maturitas**, v.37, p. 159-65, 2001.

PANAY, N.; YLIKORKALA, O.; ARCHER, D. F. et al. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. **Climacteric**, v.10, p. 120-21, 2007.

PAULA, F. J. F.; SOARES JUNIOR, J. M.; HAIDAR, M. A. et al. The benefits of androgens combined with hormone replacement therapy regarding to patients with posmenopausal sexual symptoms. **Maturitas**, v. 56, p. 69-7, 2007.

PEREIRA FILHO, A. S.; SOARES, A.; PETEL, L. A. et al. **Menopausa: diagnóstico e tratamento**. São Paulo: Segmento, 2003.

PINHO NETO, J. S. L. Avaliação dos efeitos sobre a qualidade de vida da mulher pós-menopáusia hysterectomizada com o uso de implantes subcutâneos biodegradáveis de 17-beta-estradiol. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 25, n. 6, p. 454, 2003.

PINTO-NETO, A. M.; CONDE, D. M. Qualidade de vida. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 30, n. 11, p. 235-37, 2008.

POLISSENI, A. F.; ARAUJO, D. A. C.; GUERRA, M. O. et al. Depressão e ansiedade em mulheres climatéricas. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 31, n. 3, p. 117- 23, 2009.

POMPEI, L. M.; FERNANDES, C. E.; MELO, N. R. Promestrieno no tratamento da atrofia vulvovaginal. **FEMINA**, v. 38, n. 7, p. 359-65, 2010.

ROSA-E-SILVA, A. C. J.; MELO, A. S. A importância da via de administração na terapia hormonal do climatério. **Femina**, v. 38, n. 6, p. 279-85, 2010.

ROSAS, F. C.; FONSECA, A. M.; BAGNOLI, V. R. et al. Terapia de reposição hormonal em condições especiais: artrite reumatóide. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v.11, n. 4, p. 225-30, 2000.

ROSSOUW, J. E.; ANDERSON G. L.; PRENTICE, R. L. et al. Writing Group for the Women`s Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women`s Health Initiative randomized controlled trial. **JAMA**, v. 288, p. 321-33, 2002.

ROSSOUW, J. E. Prescribing postmenopausal hormone therapy to women in their 50s in the post-Women`s Health Initiative era. **Maturitas**, 2010, v. 65, p. 179-80.

ROZENBAUN, H. Why has menopause become a public health problem? **Therapie**, v. 53, p. 49-9, 1998.

SCHAEFERS, M.; MUYERS, C.; ALEXANDERSEN, P. et al. Effect of microdose transdermal 17 B-estradiol compared with raloxifene in the prevention of bone loss in healthy postmenopausal women: a 2-years, randomized, double-blind trial. **Menopause**, v. 16, n. 3, p. 559-65, 2009.

SCLOWITZ, I. K. T.; SANTOS, I. S.; SILVEIRA, M. F. Prevalência e fatores associados a fogachos em mulheres climatéricas e pós-climatéricas. **Cad Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 2, p. 469-81, 2005.

SIDELMANN, J. J.; JESPERSEN, J.; ANDERSEN, L. F. et. al. Prospective Collaborative Danish Climacteric Study. Hormone replacement therapy and hipercoagulability. Results from the Prospective Collaborative Danish Climacteric Study. **BJOG**, v.110, n. 6, p. 541-57, 2003.

SILVA FILHO, E. A.; COSTA, A. M. Avaliação da qualidade de vida de mulheres no climatério atendidas em hospital-escola na cidade de Recife, Brasil. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 30, n. 3, p. 113-20, 2008.

SILVEIRA, I. L.; PETRONILO, P. A.; SOUZA, M. O. et al. Prevalência de sintomas do climatério em mulheres dos meios rural e urbano no Rio Grande do Norte, Brasil. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 29, n. 8, p. 415-22, 2007.

SIMONCINI, T.; GENAZZANI, A. R. Revisão das ações cardiovasculares e mamárias da drospirenona em estudos pré-clínicos. **Climacteric**, v.13, n. 1, 22-3, 2010.

SITRUK-WARE, R. L. Hormone therapy and the cardiovascular system: the critical role of progestins. **Climacteric**, v.6, p. 21-8, 2003.

SJÖBERG, L.; KAAJA, R., TUOMILEHTO, J. Epidemiology of postmenopausal hypertension. **Int J Clin Pract Suppl**, v. 139, p. 4-12, 2004.

SOARES, C. N. Depression during the menopausal transition: window of vulnerability. **Menopause**, v. 15, n. 2, p. 1-3, 2008.

SOMUNKIRAN, A.; EREL, C. T.; DEMIRCI, F. et al. The effect of tibolone versus 17 beta-estradiol on climacteric symptoms in women with surgical menopause: A randomized, cross-over study. **Maturitas**, v. 56, p. 61-8, 2007.

SPEROFF, L. The future of postmenopausal hormone therapy: it's time to move forward. **Maturitas**, v.57, p. 103-06, 2007.

SPEROFF, L. The LIBERATE tibolone trial in breast cancer survivors. **Maturitas**, v. 63, p. 1-3, 2009.

SUCKLING, J. A.; KENNEDY, R.; LETHABY, A. et al. Local estrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. In: **The Cochrane Library**, n.3, CD001500, 2009.

SUN, A. J.; LIN, S. Q.; JING, L. H. et al. Safety of promestrieno capsule used in postmenopausal atrophic vaginitis. **Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi**, v. 44, n. 8, p. 593-06, 2009.

SWANSON, S. G.; DROSMAN, M.D.; HELMOND, F. A. Tibolone for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms and genital atrophy in postmenopausal women: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Menopause**, v. 13, n. 6, p. 917-25, 2006.

TANGEM, T.; MYKLETUM, A. Depression and anxiety through the climacteric period: an epidemiological study. **J. Psychosom Obstet Gynaecol**, v. 29, n. 2, p. 125-31, 2008.

TIMUR, S.; SAHIN, N. H. Effects of sleep disturbance on the quality of life of Turkish menopausal women: A population-based study. **Maturitas**, v. 64, p. 177-81, 2009.

VALADARES, A. L.; PINTO-NETO, A. M.; OSIS, M. J. et al. Sexuality in Brazilian women aged 40 to 65 years or more of formal education: associated factors. **Menopause**, v. 15, n. 2, p. 264-69, 2008.

VALDIVIA, I.; CAMPODÓNICO, I.; TAPIA, A. et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone therapy on mammographic breast density and breast histochemical markers in postmenopausal women. **Fertility & Sterility**, v. 81, n. 3, p. 617-23, 2002.

VALDIVIA, I.; DULIA, O. Densidade mamográfica em mulheres após a menopausa tratadas com tibolona, estriol ou terapia de reposição hormonal convencional. **CNS Drugs Invest**, v. 20, n. 2, p. 101-07, 2000.

VERKOOIJEN, H. M.; BOUCHARDY, C.; RAPITI, E. et al. The incidence of breast cancer and changes in the use of hormone replacement therapy. **Maturitas**, v.64, p. 80-5, 2009.

VIEIRA, L. H. L.; SOARES JUNIOR, J. M.; BARACAT, E. C. Efeitos da isoflavona e dos estrogênios conjugados equinos sobre a qualidade de vida na pós-menopausa. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 29, n. 5, p. 248-52, 2007.

VIEIRA, C. S.; PEREIRA, F. V.; SILVA, M. F. S. et al. Tibolone in postmenopausal women with systemic lupus erythematosos: A pilot study. **Maturitas**, v. 62, p. 311-16, 2009.

VIGO, F.; LUBIANCA, J. N.; CORLETA, H. E. Progestagens: pharmacology and clinical use. **FEMINA**, v.39, n. 3, p.127-37, 2011.

VILLAVERDE-GUTIERREZ, C.; ARAUJO, E.; CRUZ, F. et al. Quality of life of rural menopausal women in response to a customized exercise programme. **J Adv Nurs**, v.54, n. 1, p. 11-9, 2006.

WAASETH, M.; BAKKEN, K; LUND, E. Patterns of hormone therapy in the Norwegian Women and Cancer study (NOWAC) 1996 – 2005. **Maturitas**, v. 63, p. 220-26, 2009.

WEHBA, S.; MACHADO, R. B.; FERNANDES, C. E. et al. Aspectos clínicos e metabólicos de mulheres na pós-menopausa tratadas com tibolona. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 22, n. 1, p. 37-1, 2000.

WEIJER, P. H. M. Risk of hormone therapy in the 50-59 year age group. **Maturitas**, v. 60, p. 59-4, 2008.

WHITE, W. B.; HANES, V.; CHAUHAN, V. et al. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17 beta-estradiol, in posmenopausal women with hypertension. **Hypertension**, v. 48, n. 2, p. 246-2, 2006.

WHITEHEAD M. I.; TOWNSEN P. T.; PRYSE-DAVIES, J et al. Effects of various types and dosages of progestogens on the postmenopausal endometrium. **J Reprod Med**, v.27, p. 539-8, 1982.

WIEBB, S.; GUYATT, G.; WEAVER, B. et al. Comparative responsiveness of generic and specific quality-of-life instruments. **J Clin Epidemiol**, v. 56, n. 1, p. 52-60, 2003.

WILLIAMS, R. E.; LEVINE, K. V.; KALILANI, L. et al. Menopause-specific questionnaire assessment in US population-based study shows negative impact on health-related quality of life. **Maturitas**, v. 60, p. 239-43, 2008.

WOODS, N. F.; SMITH-DIJULIO, K.; PERCIVAL, D. B. Symptoms during the menopausal transition and early postmenopause and their relation to endocrine levels over time: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. **J. Womens Health**, v. 16, n. 5, p. 667-77, 2007.

YANGIN, H. B. The relationship between depression and sexual function in menopause period. **Maturitas**, v. 61, p. 233-37, 2008.

YING, L.; OI, Y. Prevalence of depression and anxiety symptoms and their influence factors during menopausal transition and posmenopause in Beijing city. **Maturitas**, v. 59, p. 83-90, 2008.

ZAHAR, S. E. V.; PINTO-NETO, A. M.; CONDE, D. M. et al. Qualidade de vida em usuárias e não usuárias de Terapia de Reposição Hormonal. **Rev Assoc Med Bras**, v. 51, n. 3, p. 133-8, 2005.

APÊNDICE

Aceite de submissão do artigo

Ref.:

Ms. No.MAT-D-12-00258R1

Effects of continuous-combined regimen of low-dose hormone therapy (estradiol and norethindrone acetate) and tibolone on the quality of life for symptomatic postmenopausal women: a double-blind, randomized study with control group.

Maturitas.

Dear Dr. Polisseni,

I am pleased to tell you that your work has now been sent to the publisher for publication.

Thank you for submitting your work to this journal.

With kind regards

Maturitas.



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Maturitas

journal homepage: www.elsevier.com/locate/maturitas

Effects of a continuous-combined regimen of low-dose hormone therapy (oestradiol and norethindrone acetate) and tibolone on the quality of life in symptomatic postmenopausal women: A double-blind, randomised study[☆]

Alvaro Fernando Polisseni^{a,*}, Amaury Teixeira Leite Andrade^b, Luiz Claudio Ribeiro^c,
Isabela Queirós Castro^c, Marcos Brandão^d, Fernanda Polisseni^a, Martha de Oliveira Guerra^b

^a Department of Gynecology, Faculty of Medicine, Federal University of Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil

^b Centre of Reproductive Biology, Federal University of Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil

^c Department of Statistics, Federal University of Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil

^d Faculty of Pharmacy, Federal University of Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 4 September 2012

Received in revised form 1 November 2012

Accepted 2 November 2012

Available online xxx

Keywords:

Hormonal therapy

Postmenopausal

Quality of life

ABSTRACT

Objective: This study compared the effects of a continuous-combined regimen of low-dose hormone therapy (LD-HT) versus tibolone and supplemental calcium/vitamin D3 (control) on quality of life (QoL) in symptomatic postmenopausal women.

Design: This study was a prospective, randomised, double-blind, comparative trial with a control group. **Setting:** The study was conducted in a climacteric outpatient clinic in the University Hospital of Federal University of Juiz de Fora, Brazil.

Population: A total of 174 postmenopausal women under 60 years of age who attended the climacteric outpatient clinic between June 2009 and June 2011 were recruited. These women complained of moderate or intense vasomotor symptoms and exhibited no contraindications for the use of hormone therapy.

Interventions: The patients were randomised into three groups: (1) daily treatment with 2.5 mg tibolone ($n = 64$), (2) 50 mg calcium carbonate + 200 IU vitamin D3 (Ca/Vit D3, $n = 54$) or (3) 1 mg oestradiol + 0.5 mg norethindrone acetate (E2/NETA, $n = 56$) for 12 weeks.

Primary outcome measures: The primary outcome was the evaluation of QoL using the Women's Health Questionnaire (WHQ) in all subjects at baseline and after 4, 8 and 12 weeks of treatment.

Results: A total of 130 women in the following groups completed the study: tibolone ($n = 42$), Ca/Vit D3 ($n = 44$) and E2/NETA ($n = 44$). An improved QoL based on the WHQ was observed at T0 (80.12 ± 14.04 , 77.73 ± 15.3 , 77.45 ± 15.4) and T12 (57.0 ± 15.5 , 55.7 ± 16.7 , 58.4 ± 12.6) for the tibolone, E2 + NETA and Ca/Vit D3 groups, respectively (p values < 0.05). The three groups exhibited significantly different scores at T12 for sexual behaviour and vasomotor symptoms. The tibolone group exhibited better sexual function compared with the E2/NETA and Ca/Vit D3 groups (4.2 ± 2.6 , 5.6 ± 2.8 , 5.4 ± 2.8 , respectively, p values < 0.05). LD-HT was superior to tibolone and Ca/Vit D3 treatment for improvements in vasomotor symptoms (3.2 ± 1.5 , 4.0 ± 1.8 , 4.3 ± 2.0 , respectively, p values < 0.05). Adverse effects were few and mild.

Conclusions: An improved QoL was observed in the three study groups. Tibolone primarily improved sexual function, and E2/NETA exhibited a superior response for vasomotor symptoms.

© 2012 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Vasomotor symptoms, vaginal atrophy, sexual dysfunction, urinary symptoms, and increased risk for cardiovascular disease and osteoporosis are all consequences of the hypoestrogenism that occurs during perimenopause. These signs and symptoms may reduce the quality of life (QoL) of climacteric women [1–3]. The interest in studying QoL has increased in several fields because an increase in life expectancy should be accompanied by an improved QoL. The physical, social, psychological, and spiritual domains of

[☆] Trail registration: portal 2.saude.gov.br/sisnep/cep/index.cfm. Identifier: 0046/09.

* Corresponding author at: Rua Oscar Vidal, 245/301, Centro, Juiz de Fora, Minas Gerais, CEP: 36016290, Brazil. Tel.: +55 32 99877584.

E-mail address: afpoli@powerline.com.br (A.F. Polisseni).

QoL should be evaluated [4]. Several factors are related to the QoL in postmenopausal women, including education; marital status; paid work; family income; morbidities; lifestyle; and marital, family, social, and sexual difficulties [5]. The symptoms that arise at this stage result from hypoestrogenism and may reduce the QoL of these women [2,6]. Hormone therapy (HT) using oestrogen or other drugs, such as tibolone, has been recommended to improve these symptoms [6–9]. The issue of QoL has not been widely studied in Brazil, despite its importance. Many studies have been conducted in other countries, but these results may not be valid for the population in Brazil because of cultural and socio-economic differences [10]. The importance of HT in the improvement of menopausal symptoms is indisputable, but the impact of HT on the QoL of postmenopausal women is controversial [11–20]. Previous studies use different oestrogens and progestins, as well as varying drug regimens, doses and routes of administration, resulting in conflicting results. This study compared the effects of a combined, continuous, low-dose hormone therapy (LD-HT) with the effects of tibolone and a control group on the QoL in symptomatic postmenopausal women.

2. Methods

2.1. Study design and population

This prospective, randomised, double-blind study with control group was conducted at the University Hospital of Federal University of Juiz de Fora (HU-UFJF), Minas Gerais, Brazil, from June 2009 to June 2011. The study population included 174 postmenopausal women who were selected from a group of women who were treated at a climacteric outpatient clinic.

The Ethics Committee in Research of the University Hospital of Federal University of Juiz de Fora (Brazil) – CEP-HU/UFJF – approved this research (protocol number 0046/09), and each subject provided written informed consent prior to any study-related procedures. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, Good Clinical Practice and applicable laws and regulations. The ethics committee's approval was obtained at each of the participating sites.

2.1.1. Eligibility criteria for participants

The selected participants were between 45 and 60 years in age and were in the postmenopausal phase with moderate or pronounced vasomotor symptoms and a Blatt–Kupperman menopausal index (BKMI) that was equal to or greater than 20 points. Women outside of this age range were excluded if they had no vasomotor symptoms or had mild symptoms; used hormone, non-hormone, herbal, or isoflavone therapy or soy-based foods in the last 6 months; underwent surgery for breast and/or endometrial cancer; had a history of myocardial infarction or coronary artery disease; had a history of thromboembolism, acute or severe liver disease, renal failure, coagulopathy, decompensated thyroid disease, or intestinal disorders that might interfere with drug absorption; or exhibited abnormal genital bleeding of unknown cause, porphyria or any other contraindication for the use of HT. The diagnosis of postmenopausal phase was primarily clinical and was based on the patient's age. Menopause was characterised by the absence of menstruation for at least 12 months and was confirmed by an increase in follicle-stimulating hormone (FSH) to levels greater than 40 mIU/mL.

2.2. Data collection procedures

Data collection from the women was performed during scheduled patient clinic visits to the postmenopausal outpatient clinic at the HU-UFJF on the occasion of their inclusion in the trial.

Women with appointments at the clinic between June 2009 and June 2011 who met the eligibility criteria and agreed to participate were included in the study. The purpose of this research and study participation was explained to each participant. Interviews were used to collect patient data. Participants answered questions on sociodemographic characteristics and clinical and life habits. The Blatt–Kupperman menopausal index (BKMI) and the Women's Health Questionnaire (WHQ) were applied. The same investigator administered all of the questionnaires. Complementary exams were requested after the clinical and gynaecological examinations, according to the protocol. A computer-generated list of random numbers was used to allocate the participants. The participants were randomly assigned to one of the three treatment groups using simple randomisation procedures: group 1 received Formula 1 capsules (2.5 mg tibolone); control group 2 received Formula 2 capsules (50 mg calcium carbonate and 200 IU vitamin D3) and group 3 received Formula 3 capsules (1 mg oestradiol + 0.5 mg norethindrone acetate). The Cavalieri Dispensing Chemists, Ltd. (Juiz de Fora – MG) was responsible for the handling and dispensing of the medications. Quality control was conducted of the raw material, the supplier and the finished product to ensure the uniform content of the hormones. All capsules appeared identical, which made distinguishing the contents impossible. The capsules were prepacked in identical boxes and consecutively numbered for each woman according to the randomisation schedule. The composition of the capsules was unknown to the researcher and the research participant. Only the pharmacist responsible for the handling of the capsules and Cavalieri Dispensing Chemists, Ltd., knew the capsule contents. The participants were instructed to take one capsule daily in the morning for a period of 4 weeks, take notes of any symptoms that occurred, communicate with the investigator when necessary, and return for scheduled evaluations. The BKMI and WHQ were administered after 4, 8 and 12 weeks of medication use.

2.2.1. Efficacy assessment

This study compared the effects of tibolone and LD-HT on the overall QoL in each study group from baseline to 12 weeks of treatment.

The secondary efficacy analysis compared the effect of these drugs in each WHQ domain in each group and between group pairs, from baseline to 12 weeks of treatment. The group pairs that exhibited a significant difference at the end of treatment were compared.

2.2.1.1. Women's Health Questionnaire. QoL was evaluated using the WHQ that was developed by Hunter [21] and modified by Dias [22] for the Portuguese language. The WHQ analyses physical changes and changes in the well-being of postmenopausal phase women.

The WHQ includes 36 questions that offer four possible alternatives responses. The questions are divided into nine groups, or domains, that assess the following categories of symptoms: depressed mood (questions 3, 5, 7, 8, 10, 12, 25), somatic symptoms (questions 14, 15, 16, 18, 23, 30, 35), cognitive difficulties (questions 20, 33, 36), vasomotor symptoms (questions 19, 27), anxiety (questions 2, 4, 6, 9), sexual behaviour (questions 24, 31, 34); sleep problems (questions 1, 11, 29), menstrual symptoms (questions 17, 22, 26, 28), and attractiveness (questions 13, 21, 32) [21].

Survey responses were interpreted according to a score that related to symptom severity [21,23].

The following scores were assigned for each of the possible answers: (1) no, not at all; (2) rarely; (3) yes, sometimes; and (4) yes, definitely. Thirty questions refer to an unfavourable issue, and 6 questions refer to a favourable issue. This study evaluated 32 questions of the WHQ. An improvement in the unfavourable WHQ items was noted as a lower score. An improvement in the favourable items was noted as a higher score. Symptom clusters (WHQ domains) and

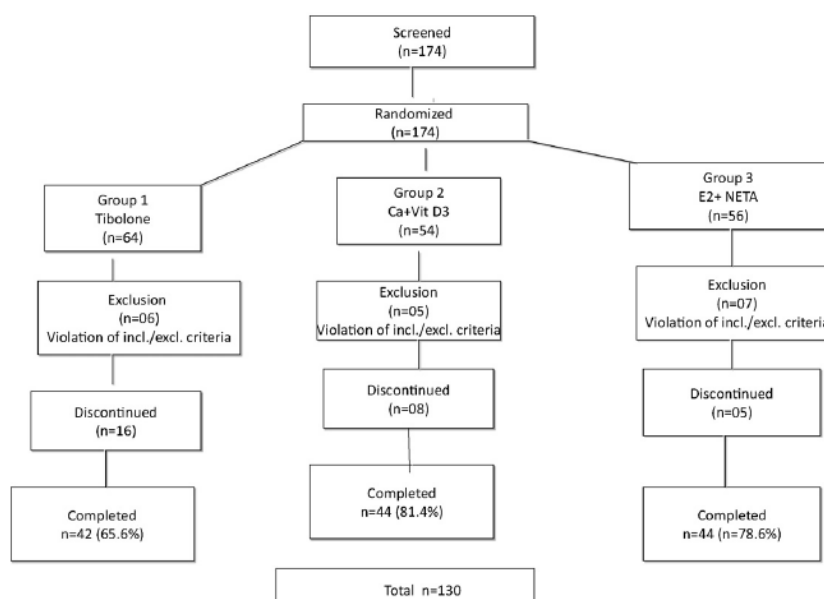


Fig. 1. Subject disposition.

the overall evaluation of the WHQ were standardised by reversing the favourable question scores so that all issues exhibited a higher initial score, which decreased with improved QoL [22].

2.3. Statistical analysis

The sample size was calculated using GraphPad StateMate version 2 using the following parameters: $\alpha = 5\%$, $\beta = 20\%$ (80% of power) and a magnitude of intergroup difference = 30%. The calculation results indicated a total of 120 subjects, which corresponded to 40 subjects per group.

Inferential analysis determined the data distribution, which was assessed relative to its normality (Kolmogorov–Smirnov test) and scedasticity (Levene's test). Inferences were performed using non-parametric statistics.

The Wilcoxon signed-rank test assessed the significance of the overall QoL in each domain for each group [24]. Comparisons between groups at all times for overall QoL for each domain were performed using the Kruskal–Wallis test [24]. Group pairs that exhibited significant differences were compared using the Kruskal–Wallis test and the Mann–Whitney test at the end of treatment [24]. Statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 14). A value of $p < 0.05$ was considered significant.

3. Results

3.1. Subject disposition and baseline characteristics

Subject dispositions are displayed in Fig. 1. Of the 174 women in group 1 ($n = 64$) who used tibolone, six were excluded for violations of the inclusion and exclusion criteria: measurements of follicle-stimulating hormone (FSH) < 40 mIU/mL ($n = 3$, 1.8%), the Blatt–Kupperman menopausal index (BKMI) < 20 ($n = 1$, 0.6%), age < 45 years ($n = 1$, 0.6%), or vasomotor symptoms of mild intensity

($n = 1$, 0.6%). We had 16 trial participants who discontinued the study. Six patients (3.6%) discontinued because of adverse effects [abdominal pain ($n = 2$, 1.2%), insomnia ($n = 1$, 0.6%), muscle pain ($n = 2$, 1.2%), or bleeding ($n = 1$, 0.6%)] and ten patients discontinued due to drug inefficacy ($n = 1$, 0.6%), family problems ($n = 3$, 1.8%), and the failure to attend follow-up examinations ($n = 6$, 3.6%). Amongst the 54 women in group 2 (control group), five were excluded for violations of the inclusion and exclusion criteria: measurements of FSH < 40 mIU/mL ($n = 3$, 1.5%), BKMI < 20 ($n = 1$, 0.5%), or vasomotor symptoms of mild intensity ($n = 1$, 0.5%). An additional five participants discontinued the study because of family problems ($n = 3$, 1.5%) and the failure to attend follow-up examinations ($n = 2$, 1.0%). Of the 56 women in group 3 (E2/NETA), seven were excluded for violations of the inclusion and exclusion criteria: measurement of FSH < 40 mIU/mL ($n = 4$, 2.4%), BKMI < 20 ($n = 2$, 1.2%), and a mammography BI-RADS category of 4 ($n = 1$, 0.6%). Five participants (3.0%) discontinued the study due to breast tenderness ($n = 1$, 0.6%), drug inefficacy ($n = 1$, 0.6%), family problems ($n = 2$, 1.2%), or failure to attend follow-up examinations ($n = 1$, 0.6%). Adverse effects were few and mild and were most prevalent in the group of women taking tibolone.

A total of 130 women completed the study. Group 1 ($n = 42$) received a daily capsule containing 2.5 mg tibolone, group 2 ($n = 44$) received 50 mg calcium carbonate + 200 IU vitamin D3 daily (control) and group 3 ($n = 42$) received 1 mg oestradiol + 0.5 mg norethindrone acetate daily.

No significant differences in the time of menopause ($p = 0.441$) or QoL ($p = 0.666$) were observed between the groups at baseline (T0). The demographic and baseline clinical characteristics of the three groups are presented in Table 1.

3.2. Primary efficacy analysis

The primary efficacy endpoint compared the effects of a combined, continuous, LD-HT with those of treatment with tibolone

Table 1
Demography and baseline clinics characteristics.

Variables	Tibolone (n=42)	Ca + Vit D3 (n=44)	E2+ NETA (n=44)
Age, years	51.24 ± 3.48	53.18 ± 4.06	52.98 ± 3.39
FSH	59.86 ± 16.73	74.42 ± 24.82	65.90 ± 19.68
YSM	4.28 ± 4.15	4.17 ± 3.07	5.12 ± 3.76
QoL	80.12 ± 14.04	77.45 ± 15.42	77.73 ± 15.32
Marital status			
Married	22 (52.4%)	35 (79.5%)	34 (77.3%)
Single/others	20 (47.6%)	09 (20.5%)	10 (22.7%)
Race			
White	24 (57.1%)	28 (63.6%)	24 (54.5%)
Other	18 (42.9%)	16 (36.4%)	20 (45.5%)
School education			
Uneducated	0	0	01 (0.8%)
1–8 years	26 (61.9%)	32 (72.7%)	24 (54.5%)
9–13 years	13 (30.9%)	05 (11.4%)	17 (38.7%)
>13 years	03 (7.2%)	07 (15.9%)	02 (4.5%)

FSH: follicle stimulating hormone; YSM: years since menopause.

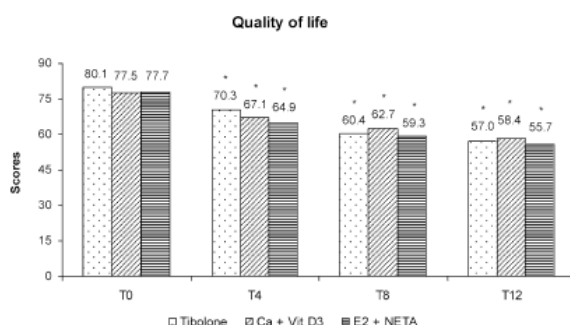


Fig. 2. Overall quality of life. Average score on the WHQ at baseline (T0) and 4 (T4), 8 (T8), and 12 (T12) weeks after treatment in groups of postmenopausal women treated with tibolone (n=42), Ca+Vit D3 (n=44), and E2+ NETA (n=44). * $p < 0.05$ vs. corresponding baseline value for the group.

and a control group on overall QoL in symptomatic postmenopausal women.

3.2.1. Assessment of overall QoL between groups

A significant decrease ($p < 0.05$) in the average WHQ scores of the three groups was observed from baseline to T12 (Fig. 2 and Table 2):

Table 2
Means and standard deviations of each domain of the WHQ at baseline (T0) and T12 in groups 1, 2, and 3.

Domains	Tibolone	Ca + Vit D3	E2+ NETA
T0			
Depressed mood	15.52 ± 4.46	14.89 ± 5.49	15.16 ± 4.99
Somatic symptoms	18.17 ± 4.12	17.36 ± 4.51	17.23 ± 4.61
Cognitive difficulties	8.62 ± 2.26	8.41 ± 2.39	8.32 ± 2.33
Vasomotor symptoms	7.17 ± 1.17	6.80 ± 1.34	6.77 ± 1.27
Anxiety	10.05 ± 2.95	8.68 ± 3.00	8.82 ± 3.27
Sexual behaviour	5.38 ± 3.72	7.02 ± 2.78	7.18 ± 3.00
Sleep problems	8.05 ± 1.96	7.52 ± 2.04	7.95 ± 2.15
Attractiveness	7.17 ± 2.36	6.77 ± 2.70	6.30 ± 2.40
QoL	80.12 ± 14.04	77.45 ± 15.42	77.73 ± 15.32
T12			
Depressed mood	11.40 ± 3.83	11.82 ± 4.66	11.39 ± 4.81
Somatic symptoms	14.33 ± 5.03	13.41 ± 3.51	12.70 ± 3.91
Cognitive difficulties	6.57 ± 2.25	6.80 ± 2.42	6.61 ± 2.79
Vasomotor symptoms	3.98 ± 1.80	4.30 ± 2.00	3.20 ± 1.50
Anxiety	6.76 ± 2.53	6.70 ± 2.55	6.66 ± 2.95
Sexual behaviour	4.17 ± 2.59	5.39 ± 2.85	5.59 ± 2.82
Sleep problems	5.83 ± 1.79	5.84 ± 1.93	5.91 ± 2.13
Attractiveness	5.9 ± 2.28	5.77 ± 2.41	5.14 ± 2.10
QoL	57.00 ± 15.50	58.99 ± 12.60	55.70 ± 16.67

tibolone (80.12 ± 14.04 and 57.0 ± 15.5), E2/NETA (77.73 ± 15.3 and 55.7 ± 16.7), and Ca/Vit D3 (77.45 ± 15.4 and 58.4 ± 12.6).

3.2.2. Assessment of the overall QoL in group pairs

No significant differences between group pairs were observed over time (T4, T8 and T12, Fig. 2).

Assessments of the overall QoL in group pairs over time demonstrated that the E2/NETA group exhibited the best QoL at the end of treatment (T12), with an average WHQ score of 55.7 ± 16.7. However, no statistically significant difference between the groups was observed. This result suggests an improved QoL in the groups treated with tibolone, E2/NETA, and supplemental Ca/Vit D3 (control) groups (Fig. 2 and Table 2).

3.3. Secondary efficacy analysis

The separate analysis of the eight WHQ domains revealed a significant reduction in scores for all three groups at the end of treatment (T12, Figs. 3 and 4 and Table 2). This response was observed in the fourth week of treatment for most WHQ domains.

The intensity of depressed mood decreased considerably between T0 and T12 of treatment, from 15.5 ± 4.46 to 11.4 ± 3.83 in the tibolone group, 14.89 ± 5.49 to 11.82 ± 4.66 in the control group, and 15.16 ± 4.99 to 11.39 ± 4.81 in the E2/NETA group ($p < 0.05$).

The course of somatic symptoms is displayed in Table 2 and Fig. 3. All three groups exhibited statistically significant decreases in somatic symptoms (i.e., improvement). The intensity of cognitive difficulties and anxiety decreased considerably after 12 weeks of treatment (Table 2 and Figs. 3 and 4).

The tibolone group exhibited a significant decrease in the intensity of vasomotor symptoms (Table 2 and Fig. 3) after 12 weeks of treatment, from 7.2 to 4.0 (7.17 ± 1.17–3.98 ± 1.80); the control group decreased from 6.8 to 4.3 (6.80 ± 1.34–4.30 ± 2.00); and the E2/NETA group decreased from 6.8 to 3.2 (6.77 ± 1.27–3.20 ± 1.50).

The tibolone group exhibited a significant decrease in the intensity of sexual behaviour complaints after 12 weeks of treatment, from 5.4 to 4.2; the control group, 7.0 to 5.4; and the E2/NETA group, 7.2 to 5.6 (Table 2 and Fig. 4).

The intensity of sleep problems and attractiveness symptoms also decreased, as demonstrated in Table 2 and Fig. 4.

3.3.1. Assessment of QoL in group pairs in the different domains of the WHQ

The three groups exhibited significantly different scores for only sexual behaviour and vasomotor symptoms at T12. The tibolone-treated group exhibited a better response than the E2/NETA and supplementary Ca/Vit D3 groups to sexual function issues (4.2 ± 2.6, 5.6 ± 2.8, 5.4 ± 2.8, respectively, $p < 0.05$). The LD-HT group exhibited better vasomotor symptom scores than the tibolone and Ca/Vit D3 groups (3.2 ± 1.5, 4.0 ± 1.8, 4.3 ± 2.0, respectively, $p < 0.05$; Table 3 and Figs. 3 and 4).

4. Discussion

The importance of HT in the QoL for postmenopausal women has been widely questioned. This study compared the effects of a continuous combined LD-HT regimen to those of tibolone and supplemental calcium/vitamin D3 on the QoL of postmenopausal women. The present data indicated that LD-HT and tibolone improved the QoL of the study participants in a short period of time. Gambacciani et al. [11] demonstrated a significant improvement in the QoL of postmenopausal women using low doses of E2/NETA (LD-HT) in a comparative study in Italy. Other studies have demonstrated similar results [25,26]. Eviö et al. [20] observed no change in the QoL between HT users and non-users. The average

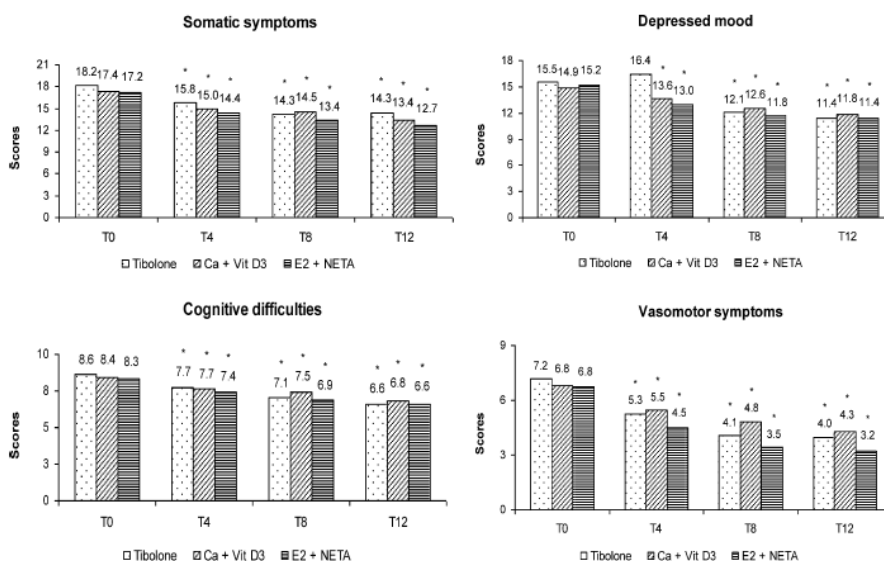


Fig. 3. Somatic symptoms, depressed mood, cognitive difficulties, and vasomotor symptoms. Average scores of the domains of the Women's Health Questionnaire (WHQ) at baseline (T0) and after treatment at 4 (T4), 8 (T8), and 12 (T12) weeks in groups of postmenopausal women using tibolone ($n=42$), Ca + Vit D3 ($n=44$), and E2 + NETA ($n=44$). * $p < 0.05$ vs. corresponding baseline value for the group.

ages of the HT users and non-users in this Finnish study were 67.5 years and 68.9 years, respectively. The use of HT in this age group is inconsistent with the literature and does not correspond to the target age of the present research, which may explain the differences in results. Most of the participants in the Eviö et al.

study exhibited comorbidities and used other medications, which may have adversely affected their QoL.

The present results demonstrated that the eight domains of the WHQ were significantly improved in all three groups at the end of treatment, which suggests an improved QoL even in the control

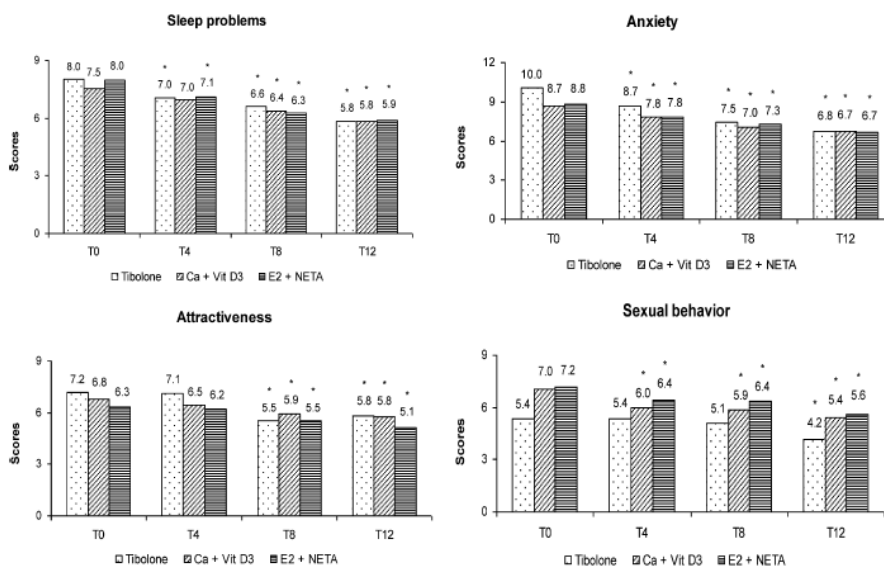


Fig. 4. Sleep problems, anxiety, attractiveness and sexual behaviour. Average scores of the domains of the Women's Health Questionnaire (WHQ) at baseline (T0) and after treatment at 4 (T4), 8 (T8), and 12 (T12) weeks in groups of postmenopausal women using tibolone ($n=42$), Ca + Vit D3 ($n=44$), and E2 + NETA ($n=44$). * $p < 0.05$ vs. the corresponding baseline value for the group.

Please cite this article in press as: Polisseni AF, et al. Effects of a continuous-combined regimen of low-dose hormone therapy (oestradiol and norethindrone acetate) and tibolone on the quality of life in symptomatic postmenopausal women: A double-blind, randomised study. Maturitas (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.11.001>

GModel

MAT-5871; No. of Pages 7

ARTICLE IN PRESS

6

A.F. Polisseni et al. / *Maturitas xxx (2012) xxx–xxx*

Table 3

Comparisons between groups in the domains of the WHQ that exhibited significant differences in *p*-values by the Kruskal–Wallis test at the end of treatment (T12).

Groups	Mean \pm std. deviation	<i>p</i> value
Vasomotor symptoms		
Tibolone \times Ca + Vit D3	4.0 \pm 1.8 \times 4.3 \pm 2.0	0.531
Tibolone \times E2 + NETA	4.0 \pm 1.8 \times 3.2 \pm 1.5	0.036
Ca + Vit D3 \times E2 + NETA	4.3 \pm 2.0 \times 3.2 \pm 1.5	0.007
Sexual behaviour		
Tibolone \times Ca + Vit D3	4.2 \pm 2.6 \times 5.4 \pm 2.8	0.034
Tibolone \times E2 + NETA	4.2 \pm 2.6 \times 5.6 \pm 2.8	0.018
Ca + Vit D3 \times E2 + NETA	5.4 \pm 2.8 \times 5.6 \pm 2.8	0.987

Ca + Vit D3: calcium carbonate/vitamin D3; E2 + NETA: oestradiol/norethindrone acetate.

group. Mameri Filho et al. [27] compared the QoL of three groups of randomly distributed women who used placebo, conjugated oestrogens, and conjugated oestrogens/methyltestosterone. An improved QoL was observed at the end of all the treatments, even in the placebo group. However, the reduction in the WHQ score was significant in only three domains for the placebo group and seven domains for the oestrogen and oestrogen–androgen combination groups.

The LD-HT scheme was more effective than tibolone for the treatment of vasomotor symptoms. The primary indication for systemic oestrogen HT is the treatment of these symptoms. Oestrogen also improves other symptoms. Hedrick et al. [28] demonstrated an improvement in vasomotor symptoms using a transdermal oestradiol gel in symptomatic postmenopausal women in a multicentre study of 488 patients in the United States and Canada. These results have been confirmed in subsequent studies [19,25,29–31].

The results of the present study demonstrated that tibolone was more effective than the LD-HT scheme for the improvement of sexual function. Kamenov et al. [26] compared the effects of tibolone and placebo on menopausal symptoms and sexual function in two groups of postmenopausal women in a prospective study. Tibolone treatment exhibited beneficial effects on the climacteric symptoms and sexual functions related to desire, arousal, lubrication, and pain. The importance of tibolone in the improvement of sexuality and QoL in postmenopausal women has been demonstrated previously [32–36]. Tibolone administration to postmenopausal women is associated with significant decreases in the levels of sex hormone binding globulin (SHBG) and an increase in free testosterone and the testosterone/SHBG ratio [32–36].

The performance of the study in a public university hospital likely inspired confidence in the researcher, and the systematic and frequent monitoring likely motivated the participants in the treatment, which generated favourable expectations in treatment outcome and may explain the results in the control group.

The use of vitamin D in the control group may have affected the QoL because vitamin D prevents osteoporosis, cardiovascular disease, diabetes, cancer, infections, and neurodegenerative diseases [37–39]. However, previous studies used much larger doses of vitamin D in older patients. Further studies to corroborate the effect of vitamin D are required.

Some methodological limitations should be mentioned, such as the subjective nature of QoL, the multidimensional aspects and influence of factors related to education, and economical and socio-cultural aspects [5,40–42]. The sample size may have compromised potential statistical associations, but important information on this subject was obtained.

5. Conclusion

Improvements in QoL were observed in the three study groups. Tibolone positively impacted the QoL in postmenopausal women,

and this compound exerted a better effect on sexual function than the oestrogen–progesterone combination and Ca/Vit D3 supplement. The oestrogen–progesterone combination (LD-HT) effectively improved the QoL in these women, and LD-HT exhibited a significantly stronger effect on vasomotor symptoms than Ca/Vit D3 and tibolone. The choice of the drug according to the primary symptom, the individualisation of the prescription, and the medication dose are fundamental factors for an effective therapeutic response. Future studies should assess QoL using clinical and laboratory data to evaluate the efficacy of HT.

Contributors

Alvaro Fernando Polisseni: author of the study; Amaury Teixeira Leite Andrade: participated in the data analysis and revision of the study; Luiz Cláudio Ribeiro: participated in the statistical analysis of the study; Isabela Queirós Castro: participated in the statistical analysis of the study; Marcos Brandão: participated in the quality control of the medications used in the study; Fernanda Polisseni: participated in the data analysis and revision of the study; Martha de Oliveira Guerra: participated in the data analysis and revision of the study.

Competing interest

None. The researchers have no associations with the Farmácia de Manipulação Cavalieri Ltda. [Cavalieri Dispensing Chemists Ltd.], which provided the medication.

Funding

This study was sponsored by Farmácia de Manipulação Cavalieri Ltda. [Cavalieri Dispensing Chemists Ltd.].

Acknowledgment

We thank the Farmácia de Manipulação Cavalieri Ltda. [Cavalieri Dispensing Chemists Ltd.] for providing the drugs in this study.

References

- Galvão LLF, Farias MCS, Azevedo PR. Prevalência de transtornos mentais comuns e avaliação da qualidade de vida no climatério. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2007;53:414–20.
- Chedraui P, Aguirre W, Hidalgo L, Fayad L. Assessing menopausal symptoms among healthy middle aged women with the menopause rating scale. *Maturitas* 2007;57:271–8.
- Fonseca AM, Bagnoli VR, Baracat EC. Terapia estrogênica no climatério: qual a melhor via? Uma resposta baseada nas melhores evidências. *Femina* 2010;28:89–99.
- Pinto-Neto AM, Conde DM. Qualidade de vida. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria* 2008;30:235–7.
- De Lorenzi DRS, Baracat E. Climatério e qualidade de vida. *Femina* 2005;33:899–903.
- Rossouw JE. Prescribing postmenopausal hormone therapy to women in their 50s in the post-women's health initiative era. *Maturitas* 2010;65:179–80.
- Zahar SEV, Pinto-Neto AM, Conde DM. Qualidade de vida em usuárias e não usuárias de Terapia de Reposição Hormonal. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2005;51:133–8.
- Moriyama CK, Oneda B, Bernardo FR, Cardoso Junior CG. A randomized placebo-controlled trial of the effects of physical exercises and estrogen therapy on health-related quality of life in postmenopausal women. *Menopause* 2008;15:613–8.
- Waaseth M, Bakken K, Lund E. Patterns of hormone therapy in the Norwegian women and cancer study (NOWAC) 1996–2005. *Maturitas* 2009;63:220–6.
- Gompel A, Rozenberg S, Barlow DH. The EMAS update on clinical recommendations on postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas* 2008;61:227–32.
- Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, et al. Effects of low-dose, continuous combined estradiol and norethisterone acetate on menopausal quality of life in early postmenopausal women. *Maturitas* 2003;44:157–63.
- González M, Viáfara G, Caba F, Molina E. Sexual function, menopause and hormone replacement therapy (HTR). *Maturitas* 2004;48:411–20.

Please cite this article in press as: Polisseni AF, et al. Effects of a continuous-combined regimen of low-dose hormone therapy (oestradiol and norethindrone acetate) and tibolone on the quality of life in symptomatic postmenopausal women: A double-blind, randomised study. *Maturitas* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.11.001>

- [13] Palacios S. Androgens and female sexual function. *Maturitas* 2007;57:61–5.
- [14] Lee B, Kang BM, Yoon BK, Choi H, Park HM, Kim JG. Efficacy and tolerability of estradiol 1 mg and drospirenone 2 mg in postmenopausal Korean women: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Maturitas* 2007;57:361–9.
- [15] Nijland EA, Weimar S, Davis A. Effects of tibolone and raloxifene on health-related quality of life and sexual function. *Maturitas* 2007;58:164–73.
- [16] Ettinger B. Rationale for use of lower estrogen doses for postmenopausal hormone therapy. *Maturitas* 2007;57:81–4.
- [17] Paula JF, Soares Junior JM, Haidar M, Lima GR, Baracat EC. The benefits of androgens combined with hormone replacement therapy regarding to patients with postmenopausal sexual symptoms. *Maturitas* 2007;56:69–77.
- [18] Nappi RE, Lachowsky M. Menopause and sexuality: prevalence of symptoms and impact on quality of life. *Maturitas* 2009;63:138–41.
- [19] Gast M, Freedman MA, Vieweg AJ. A randomized study of low-dose conjugated estrogens on sexual function and quality of life in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:1–10.
- [20] Eviö S, Pekkarinen T, Sintonen H, Titinen A, Välimäki MJ. The effect of hormone therapy on the health-related quality of life in elderly women. *Maturitas* 2007;56:122–8.
- [21] Hunter M. The Women's Health Questionnaire: a measure of mid-aged women's perception of their emotional and physical health. *Psychology and Health* 1992;20:45–54.
- [22] Dias RS, Ramos CC, Kerr-Corrêa F. Adaptação para o português do questionário de auto-avaliação de percepção de saúde física e mental da mulher de meia-idade – Questionário da Saúde da Mulher. *Revista de Psiquiatria Clínica* 2002;29:181–9.
- [23] Hunter M. The Women's Health Questionnaire (WHQ): frequently asked questions (FAQ) – review. Health and quality of life outcomes. *Psychology and Health* 2004;1:35–9.
- [24] Conover WJ. *Practical nonparametric statistics*. 3rd ed. New York: John Wiley and Sons; 1999.
- [25] Graeser E, Mellinger U, Endricat J, Ertam K, Holtz C. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy of a continuous-combined hormone therapy preparation containing 1 mg estradiol valerate/2 mg dienogest on hot flushes in postmenopausal women. *Maturitas* 2007;58:201–7.
- [26] Kamenov ZA, Todorova MK, Christov VG. Effect of tibolone on sexual function in late postmenopausal women. *Folia Medica* 2007;49:41–8.
- [27] Mameri Filho J, Haidar MA, Soares Junior J. Efeitos da associação estro-androgênica em mulheres na pós-menopausa. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria* 2005;27:118–24.
- [28] Hedrick RE, Ackerman RT, Koltun C. Transdermal estradiol gel 0.1% for the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:132–40.
- [29] Aêdo S, Schiattino I, Cavada G. Quality of life in climacteric Chilean women treated with low-dose estrogen. *Maturitas* 2008;61:248–51.
- [30] Battaglia C, Cianciosi A, Mancini F, Persico N, Sisti G. Angelic versus active in normotensive postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:802–9.
- [31] Baksu B, Baksu A, Göker N, Citak S. Do different delivery systems of hormone therapy have different effects on psychological symptoms in surgically menopausal women? *Maturitas* 2009;62:140–5.
- [32] Kökcü A, Centikci MB, Yanik F, Alper T, Malatlioglu E. The comparison of effects of tibolone and conjugated estrogen–medroxyprogesterone acetate therapy on sexual performance in postmenopausal women. *Maturitas* 2000;36:75–80.
- [33] Hudita D, Posea C, Rusu MR. Efficacy and safety of oral tibolone 1.25 or 2.5 mg/day vs. placebo in postmenopausal women. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2003;7:117–25.
- [34] Modeska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: review of randomized trials. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002;87:16–23.
- [35] Kloosterboer H. Tissue-selectivity: the mechanism of action of tibolone. *Maturitas* 2004;48:30–40.
- [36] Somunkiran A, Erel CT, Demirci F, Senturk ML. The effect of tibolone versus 17 beta-estradiol on climacteric symptoms in women with surgical menopause: a randomized, cross-over study. *Maturitas* 2007;56:61–8.
- [37] Pêres-Lôpes FR, Brincat M, Erel CT, et al. EMAS position statement: vitamin D and postmenopausal health. *Maturitas* 2012;71:83–8.
- [38] Motsinger S, Lazovich D, Maclehose RF, Torkelson CJ, Robien K. Vitamin D intake and mental health-related quality of life in older women: the Iowa Women's Health Study. *Maturitas* 2012;71:267–73.
- [39] Witham MD, Crighton LJ, Gillespie ND, Struthers AD, McMurdo M. The effects of vitamin D supplementation on physical function and quality of life in older patients with heart failure: a randomized controlled trial. *Circulation Heart Failure* 2010;3:195–201.
- [40] De Lorenzi DRS, Baracat EC, Saciloto B, Padilha Junior I. Fatores associados à qualidade de vida após menopausa. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2006;52:312–27.
- [41] De Lorenzi DRS. Avaliação da qualidade de vida no climatério. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2008;30:103–6.
- [42] Conde DM, Pinto-Neto AM, Cabello C, Sá DS. Menopause symptoms and quality of life in women aged 45–65 years with and without breast cancer. *Menopause* 2005;12:436–43.

APÊNDICE A - INFORMAÇÕES EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS E HÁBITOS DE VIDA.

Nome		Idade		Fone	
Endereço					

A- Dados sociodemográficos

Iniciais	Data	Cor	Branca ()	Não branca ()
Idade	Estado marital	Com companheiro () Sem companheiro ()		
Escolaridade	1º grau ()	2º grau ()	3º grau ()	Curso superior ()
Sem instrução ()	Ter filhos	Sim () Não ()	Atividade remunerada	Sim () Não ()
Renda familiar em salários mínimos		menos de 1 ()	1-2 ()	igual ou maior que 3 ()
Ocupação	Sim () Não ()			

B-Dados clínicos

Última regra	Data _____	Tempo de menopausa em anos _____	Dores articulares
Sim () Não ()	Diabetes	Sim () Não ()	Hipertensão arterial
Sim () Não ()	Doença cardiovascular	Sim () Não ()	Câncer Sim () Não ()
sexuais último mês _____	Dificuldades sexuais	Sim () Não ()	Dificuldades conjugais
Dificuldades familiares	Sim () Não ()	Dificuldades Sociais	Sim () Não ()
Medicamentos usados _____			

C- Hábitos de vida

Atividades esportivas	Sim () Não ()	Artísticas	Sim () Não ()	Religiosas
Sim () Não ()	Ingestão de álcool	Sim () Não ()	Tabagismo	Sim () Não ()
Benzodiazepínicos	Sim () Não ()	Antidepressivos	Sim () Não ()	Insônia
Sim () Não ()				

APÊNDICE B - EXAMES COMPLEMENTARES

Hemoglobina	Glicemia	Colesterol total	HDL
LDL	Triglicérides	TSH	FSH
USG: endométrio com ____mm		Mamografia: BI-RADS ()	
Colpocitologia oncótica ()			

Observações:

ANEXOS

ANEXO A - ÍNDICE MENOPAUSAL DE BLATT - KUPPERMAN
 Datas

Sintomas	Peso										
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										
Escores sintomas	Ausente	Leve	Moderado	Acentuado							
	0	1	2	3							
Total											

Escores:

Ausente = 0 a 4

Leve = 5 a 19

Moderado = 20 a 35

Acentuado = Acima de 35

ANEXO B - QUESTIONÁRIO DA SAÚDE DA MULHER

Hunter M. The Women's Health Questionnaire: a measure of mid-aged women's perception of their emotional and physical health. *Psychology and Health* 20: 45-54, 1992.

	4 Sim, sem dúvida	3 Sim, às vezes	2 Raramente	1 Não, de jeito nenhum
1. Você acorda no meio da noite e então dorme mal o resto dela?				
2. Você tem muito medo ou sensação de pânico sem nenhuma razão aparente?				
3. Você se sente triste e infeliz?				
4. Você se sente ansiosa quando sai de casa sozinha?				
5. Você perdeu o interesse pelas coisas?				
6. Você tem palpitações ou sensação de "aperto" no estômago ou no peito?				
7. Você ainda gosta das coisas de que costumava gostar?				
8. Você sente que a vida não vale a pena?				
9. Você se sente tensa ou muito nervosa?				
10. Você tem bom apetite?				
11. Você está impaciente e não consegue ficar calma?				
12. Você está mais irritada que o normal?				
13. Você está preocupada com o envelhecimento?				
14. Você tem dores de cabeça?				
15. Você se sente mais cansada que o normal?				
16. Você tem tonturas?				
17. Você tem a sensação de que seus seios estão doloridos ou desconfortáveis?	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
18. Você sofre de dor nas costas ou nos membros (braços/pernas)?				
19. Você tem fogachos (ondas de calor)?				
20. Você está mais chata/implicante que o normal?				
21. Você se sente cheia de vida (com energia) e empolgada?				
22. Você tem cólicas ou desconfortos abdominais?	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
23. Você se sente nauseada ou com mal-estar constante?				
24. Você perdeu o interesse pelas atividades sexuais?				
25. Você tem sensação de bem-estar?				
26. Você tem hemorragias (útero)?	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
27. Você tem suores noturnos?				
28. Você tem sensação de empachamento (estômago)?	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
29. Você tem sonolência?				
30. Você freqüentemente sente formigamento nas mãos e nos pés?				
31. Você se sente satisfeita com sua vida sexual? (omita se não for sexualmente ativa)				
32. Você se sente fisicamente atraente?				
33. Você tem dificuldades para se concentrar?				
34. Você acha que suas relações sexuais tornaram-se desconfortáveis em razão de secura vaginal?				
35. Você precisa urinar/beber água mais que antigamente?				
36. Você acha que sua memória está ruim?				



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
HOSPITAL HUNIVERSITÁRIO
COMITÉ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP-HU CAS/UFJF
RUA CATULO BREVIGLIEI S/Nº
R. SANTA CATARINA
36036-110- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

Parecer nº. 0046/09

Protocolo CEP-UFJF: 0046/09 **FR:** 261353 **CAAE:** 0046.0.420.000-09

Projeto de Pesquisa: "TERAPIA HORMONAL E QUALIDADE DE VIDA EM MULHERES CLIMATÉRICAS"

Versão do Protocolo e Data: 30/04/2009

Pesquisador Responsável: Alvaro Fernando Polisseni

Patrocinador: Farmácia de Manipulação Cavalieri Ltda

TCLE: 30/04/2009

Pesquisadores Participantes: "Amauri Teixeira Leite Andrade
Martha de Oliveira Guerra

Instituição: Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora

Sumário/comentários do protocolo:

- Justificativa: O autor do projeto discorre sobre o climatério representa um problema de saúde pública, pela sua magnitude e pelas repercussões sociais produzidas, especialmente em função do aumento da expectativa de vida ocorrida mundialmente. Nos países desenvolvidos, 30% da população está representada por mulheres climatéricas. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), há cerca de 24 milhões de mulheres com mais de 40 anos, de acordo com o censo realizado no ano de 2000. No Brasil, sendo a perspectiva de vida em torno dos 72,4 anos, 1/3 da vida destas mulheres é vivido no climatério, predominantemente na fase de deficiência estrogênica.
- Objetivo: Comparar os efeitos de um esquema combinado-contínuo (estrogênio e progestagênio) de TH com os efeitos da Tibolona sobre a qualidade de vida de mulheres sintomáticas, no climatério (pós-menopausa).
- Metodologia: O protocolo de pesquisa seguirá os seguintes passos: toda a paciente selecionada para participar do projeto, através dos critérios de inclusão, deverá ser informada a respeito do mesmo e assinará o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), após sua leitura e esclarecimento das dúvidas, concordando em sua participação. Ela será submetida a um questionário contendo dados sociodemográficos, clínicos e hábitos de vida e responderá ao Questionário da Saúde da Mulher (QSM). Após exame físico e ginecológico, que será anotado no prontuário da paciente, os seguintes exames serão solicitados, de acordo com o protocolo do ambulatório de climatério: hemograma completo, glicemia, colesterol total e frações, triglicérides e dosagem de TSH e T4; mamografia, ultrassonografia com transdutor vaginal com estudo do útero, incluindo medida da espessura endometrial e estudo de anexos e colpocitologia oncótica. Nesta consulta, após randomização da paciente por um programa de computador, em um dos três grupos, será entregue a mesma 30 cápsulas semelhantes de medicamento, contidas dentro de uma caixa, de aspecto igual a todas as outras e cujo conteúdo tem a composição desconhecida para o pesquisador e para a participante da pesquisa. Somente a farmacêutica responsável pela manipulação da cápsula e pela Farmácia de Manipulação Cavalieri, terá conhecimento do conteúdo da mesma. Será explicada a cada participante, as três possibilidades do conteúdo da cápsula que está ingerindo (carbonato de cálcio e vitamina D; estradiol e acetato de noretisterona; ou Tibolona), os efeitos colaterais mais comuns que poderão ocorrer (sangramento vaginal e mastalgia) e o modo de contactar com o pesquisador, caso seja necessário. A paciente deverá tomar uma cápsula por dia, sempre no mesmo horário, à noite, por período de 30 dias, sem interrupção, devendo então retornar ao ambulatório para avaliação, através do IMBK e do QSM. Novas avaliações serão realizadas, mensalmente, por mais dois meses consecutivos, após o término dos medicamentos fornecidos à paciente, pelo pesquisador na primeira consulta. Os resultados dos exames complementares e das avaliações

Prof.ª Dña. Angélica Maria Goulart
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
UFJF



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
HOSPITAL HUNIVERSITÁRIO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP-HU CAS/UFJF
RUA CATULO BREVIGLIEI S/N°
B. SANTA CATARINA
36036-110- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

através de instrumentos, no momento da inclusão da paciente no projeto e após trinta, sessenta e noventa dias de uso do medicamento, serão anotados em instrumento específico.

- Revisão e referências: atualizada, sustentam os objetivos do estudo.
- Características da população a estudar: Serão incluídas mulheres com idade entre 45 a 60 anos e na fase de pós-menopausa.
- Critérios de participação: Serão incluídas mulheres com idade entre 45 a 60 anos e na fase de pós-menopausa. sintomas vasomotores moderados ou acentuados ou índice menopausal de Blatt-Kupperman igual ou maior que 20 pontos, mulheres sem uso prévio de terapia hormonal.
- Orçamento e responsável pelo financiamento da pesquisa são apresentados e os responsáveis pela pesquisa serão: o pesquisador principal e a Farmácia de Manipulação Cavalieri Ltda.
- Instrumentos de pesquisa constam como anexos e estão adequados aos objetivos do estudo.
- Cronograma: contem agenda para realização de diversas etapas de pesquisa, observando que a coleta de dados ocorrerá após aprovação do projeto pelo comitê. Início desta etapa previsto
- Identificação dos riscos e desconfortos possíveis e benefícios esperados estão discriminados adequadamente junho de 2009.
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE está em linguagem adequada, clara para compreensão dos participantes do estudo, com descrição suficiente dos procedimentos, explicitação de riscos e forma de contato com o pesquisador e demais membros da equipe.
- Pesquisador: Álvaro Fernando Polissení com Mestrado em Medicina, apresenta experiência e qualificação para a coordenação do estudo. Demais membros da equipe também apresentam qualificação para atividade que desempenharão durante o estudo.
- Salientamos que o pesquisador deverá encaminhar a este comitê o relatório final.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP-HU/CAS da UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96 e suas complementares manifestam-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

Situação: Projeto Aprovado.

Juiz de Fora, 24 de maio de 2009.

Marília Galvão
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa
UFJF

RECEBI
DATA: ___ / ___ / 2009
ASS: _____

ANEXO D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCCLARECIDO



ÉTICA EM PESQUISA - CEP HU/UFJF
RUA CATULO BEVIGLIERE, S/N FONE: 324009-5110
BAIRRO SANTA CATARINA
JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: ÁLVARO FERNANDO POLISSENI

ENDEREÇO: RUA OSCAR VIDAL, 245/301 - CENTRO.

CEP: 36.016.290 - JUIZ DE FORA – MG

FONE: (32) 3212-7383

E-MAIL: AFPOLI@POWERLINE.COM.BR

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A Sra está sendo convidada como voluntária a participar da pesquisa **Terapia Hormonal e qualidade de vida em mulheres climatéricas**. Neste estudo pretendemos comparar a qualidade de vida das mulheres que estão na menopausa (não menstruam há mais de um ano) com sintomas, antes e após uso de terapia Hormonal (uso de hormônio para melhorar as queixas).

O motivo que nos leva a estudar este assunto está no fato de que as mulheres estão vivendo mais, atualmente, em média, 72 anos. É preciso, entretanto, que tenham mais tempo de vida associada a uma melhor qualidade da mesma. Para este estudo adotaremos os seguintes procedimentos: a sra responderá a três questionários, lidos pelo médico que irá entrevista-la. Deverá acompanhar a leitura e responderá cada pergunta da maneira mais sincera. Quando não entende-la, favor pedir esclarecimento ao mesmo. No primeiro questionário, a sra responderá perguntas relacionadas a dados pessoais: idade, estado civil, escolaridade, número de filhos, etc...; doenças como pressão alta e diabetes. No segundo questionário, serão feitas perguntas sobre a menopausa: se sente ondas de calor, dormência nas mãos, dores no corpo, perda de sono, etc... Na terceira parte da entrevista, responderá perguntas sobre sua qualidade de vida. Serão pedidos para a sra, todos os exames de rotina do ambulatório, a saber, exame de sangue para avaliar anemia, taxa de açúcar, colesterol e avaliação da tireóide; mamografia, ultrassonografia para estudo do útero e ovários e preventivo do câncer de colo (Papanicolaou). A sra usará, após sorteio, um entre três medicamentos escolhidos na pesquisa, para melhorar suas queixas e, com isto, sua qualidade de vida. Este medicamento existe nas Farmácias e Drogarias e é próprio para melhorar seus sintomas. É provável que adapte bem com ele;

entretanto; se sentir alguma coisa de anormal, favor procurar-me para orientação. Os possíveis efeitos colaterais que podem ocorrer com o uso dos medicamentos são os seguintes: sensibilidade mamária, sangramento vaginal, cefaléia, náuseas, flatulências, insônia. Após uso do mesmo durante 30, 60 e 90 dias, faremos nova avaliação com a sra, usando os mesmos questionários que respondeu na primeira entrevista. Através das suas respostas, poderemos saber se houve melhora das queixas e, portanto, de sua qualidade de vida. Faremos uma comparação entre o medicamento usado pela senhora com os usados por outras mulheres, nesta pesquisa, para saber qual deles foi o mais eficiente. Para participar deste estudo a sra não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. A sra será esclarecida sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar, podendo, entretanto, recusar sua participação. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendida pelo pesquisador. Não haverá riscos, se por ventura houver, será ressarcido pelo pesquisador responsável. A senhora terá, durante a participação no projeto de pesquisa, se necessitar, assistência do pesquisador, se a queixa estiver relacionada a algum procedimento realizado durante a pesquisa. Para isto, existe neste documento, endereço e telefone do pesquisador e do Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora. O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. A sra não será identificada em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, no HUCAS/UFJF (Ambulatório de Climatério) e a outra será fornecida a Sra.

Eu, _____, portadora do documento de Identidade _____ fui informada dos objetivos do estudo **Terapia hormonal e qualidade de vida em mulheres climatéricas**, de maneira clara e detalhada. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de 2009.

Nome	Assinatura participante	Data
------	-------------------------	------

Nome	Assinatura pesquisador	Data
------	------------------------	------

Nome	Assinatura testemunha	Data
------	-----------------------	------

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o

CEP- COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/HU-UFJF

RUA CATULO BEVIGLIERE,S/N

BAIRRO SANTA CATARINA FONE: 324009-5110