

Suspensão da terapia hormonal do climatério: prevalência dos sintomas e esquemas de interrupção

Cessation of climacteric hormonal therapy: prevalence of symptoms and management of discontinuation

Luciana Tock¹, Sonia Maria Rolim Rosa Lima², Roberto Adelino de Almeida Prado³

Resumo

A deficiência estrogênica decorrente da transição menopausal está associada a sintomas vasomotores, atrofia urogenital e osteoporose. Sintomas vasomotores causam impacto negativo na qualidade de vida de um número importante de mulheres. Em algum momento durante essa etapa da vida, 80% das mulheres, aproximadamente, experimentarão esses sintomas, caracterizados por ondas de calor (fogachos) e suor noturno; e os distúrbios de sono e humor resultantes desse fenômeno. Esses sintomas podem surgir no período da transição menopausal, e podem durar por um longo tempo na pós-menopausa. O tratamento mais efetivo para os sintomas vasomotores é a estrogenerioterapia por da terapia hormonal (TH). A maioria das diretrizes clínicas recomenda o uso da menor dose de TH pelo menor tempo possível. No entanto, ainda não há consenso sobre o melhor esquema de retirada da TH (abrupta ou progressiva) para evitar a recidiva dos sintomas climatéricos. Talvez, a retirada progressiva beneficie algumas mulheres ao permitir que elas se adaptem à idéia do reaparecimento dos sintomas, visto que esse retorno será gradual.

Descritores: Pós-menopausa, Menopausa, Climatério, Terapia de reposição hormonal, Sintomas, Sistema vasomotor

Abstract

The estrogenic failure that occurs due to the menopause transition is related to vasomotor symptoms, urogenital

atrophy and osteoporosis. Vasomotor symptoms are responsible for a negative shock in a meaningful quantity of women.

In some moment during this stage of life approximately 80% of women will under go those symptoms, characterized by heat flashes and night sweats, sleep and temper disturbances consequent of that phenomenon. These symptoms may arise during the postmenopausal transition period, and can last for a long time after menopause. The most effective treatment for vasomotor symptoms is the estrogen replacement therapy. Most of the clinical guidelines advise the shortest dose use and lasting of this therapy. Although there are not consensus of how to discontinue the hormone replacement therapy in the postmenopausal stage: immediate or tapered?).

The tapered discontinuation can probably help some women taking in account they will have more time to be adapted to the reappearance of the symptoms, since this will be gradual.

Key words: Postmenopause, Menopause, Climacteric, Hormone replacement therapy; Symptoms, Vasomotor system

Introdução

A menopausa corresponde à cessação permanente da menstruação, conseqüente à perda da função folicular ou à remoção cirúrgica dos ovários. A idade média para sua ocorrência gira em torno de 50 anos de idade. A deficiência estrogênica decorrente da menopausa está associada a sintomas vasomotores, atrofia urogenital e osteoporose⁽¹⁾. Sintomas vasomotores causam impacto negativo na qualidade de vida de um número importante de mulheres durante essa etapa da vida. Em algum momento durante a transição menopausal, aproximadamente 80% das mulheres experimentarão esses sintomas, caracterizados por ondas de calor (fogachos) e sudorese; e os distúrbios de sono e humor resultantes desse fenômeno. Esses sintomas podem surgir no período da transição menopausal, um estágio de flutuação hormonal que culmina na menopausa, e pode durar por longo tempo na pós-menopausa⁽²⁾. O impacto dos sintomas vasomotores tem ganhado importância cada vez maior já que a perspectiva de

1. Médica estagiária da Clínica de Ginecologia Endócrina, Climatério e Anticoncepção (GECLAN) do Departamento de Ginecologia e Obstétrica da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

2. Professor Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

3. Professor Assistente Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Departamento de Ginecologia e Obstetrícia
Trabalho realizado: Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

Endereço para correspondência: Roberto Adelino de Almeida Prado. Rua Bauru, nº 500 – 01248-000 – São Paulo - SP

vida das mulheres tem aumentado e um significativo período de suas vidas corresponde à pós-menopausa. Sendo assim, esse período deveria ser um momento produtivo para as mulheres, no qual a manutenção da qualidade de vida é essencial⁽³⁾.

O tratamento mais efetivo para os sintomas vasomotores é a estrogênio-terapia pela terapia hormonal (TH)^(4,5). No entanto, ela implica em riscos e benefícios baseados no momento de início e no tempo de duração. Alguns riscos, como acidente vascular cerebral, tornam-se significativos apenas após um a dois anos de tratamento; enquanto outros como o tromboembolismo venoso, iniciam-se mais precocemente. Alguns riscos, como câncer de mama, aumentam com tratamentos longos. Outros, como tromboembolismo venoso e doença cardiovascular, parecem diminuir com o tempo⁽⁴⁾.

A maioria das diretrizes clínicas recomenda o uso da menor dose de TH pelo menor tempo possível. Especialistas têm orientado a descontinuação da TH a cada seis ou doze meses para determinar se os sintomas menopausais persistem, já que o uso de TH por um a dois anos acarreta menor risco do que a terapia a longo prazo. Essas diretrizes defendem que tratamentos por curtos períodos são suficientes para controlar os sintomas durante a transição menopausal. No entanto, sintomas vasomotores podem persistir por um período maior do que o previamente esperado⁽⁴⁾.

A suspensão da TH ou doses insuficientes de hormônio podem provocar o reaparecimento dos sintomas vasomotores, principalmente os fogachos^(5,11,13). Estudos têm sido realizados para avaliar a melhor maneira de suspensão: abrupta ou progressiva^(4,5,6,7,8).

Fisiologia dos sintomas vasomotores

Sintomas vasomotores relacionados ao climatério incluem ondas de calor (fogachos) e episódios de suor noturno. Outros sintomas podem acompanhar as ondas de calor, como sensação de aumento da pressão na cabeça e no peito, ansiedade, náusea e aumento da frequência cardíaca e respiratória. Os episódios de sudorese noturna estão intimamente relacionados às ondas de calor, manifestando-se com intensa transpiração durante o sono e interrompendo-o.

Os sintomas vasomotores podem aumentar a vulnerabilidade para outros sintomas físicos (somáticos) e psíquicos (alteração do humor), os quais diminuem a qualidade de vida e a produção no trabalho⁽²⁾. Em geral, os episódios de calor duram de um a cinco minutos, apesar de algumas mulheres referirem episódios de até 15 minutos de duração. Esses sintomas vasomotores estão associados à flutuação e eventual declínio nas concentrações de hormônios ovarianos durante e após a transição menopausal⁽²⁾.

Acredita-se que os sintomas vasomotores resultem de uma disfunção no fino circuito de controle da temperatura, acarretando uma ativação exagerada das respostas para dissipação de calor, incluindo vasodilatação periférica e sudorese. Esse importante circuito de termorregulação do corpo humano é formado por três componentes: o cérebro, a temperatura corporal central e os vasos periféricos. Estes componentes trabalham em conjunto para manter a homeostase térmica⁽²⁾.

Outras zonas de termorregulação também participam dessa homeostase. No corpo existem diversas zonas que enviam sinais para centros termorreguladores correspondentes no cérebro, particularmente no hipotálamo. Esses centros usam estes sinais para manter temperatura central corpórea ideal provocando vasodilatação para dissipar calor ou vasoconstrição para conservá-lo. Sendo assim, os fogachos representam uma rápida e exagerada resposta do organismo, provocando sensação de calor, vermelhidão da parte superior do tronco e cabeça, e aumento no fluxo sanguíneo pela pele, resultando em alterações na frequência cardíaca e pressão arterial⁽²⁾.

Acredita-se que o corpo não esteja realmente em estado "hipertérmico", mas que haja erro na comunicação dos sinais de temperatura responsáveis pela manutenção da temperatura normal. Logo, a mensagem para que ocorra a rápida redução na temperatura corpórea resulta em extrema vasodilatação seguida por sudorese. Geralmente, a grande perda de calor decorrente da vasodilatação periférica resulta em tremores e calafrios como mecanismo compensatório buscando recuperar a temperatura^(2,3).

Regulação da homeostase térmica

Homeostase térmica é um estado dinâmico de estabilidade entre ambiente interno e externo do corpo humano. Quando funciona adequadamente, o sistema de termorregulação monitora e mantém a temperatura corpórea dentro de determinada faixa necessária para a adequada integridade e função dos órgãos, independentemente da temperatura externa. Quando a temperatura corpórea cai abaixo dessa faixa, ocorre vasoconstrição periférica e tremores para conservar o calor corpóreo e aumentar a temperatura interna (fig.1a). Quando ela ultrapassa essa faixa "ideal", ocorre vasodilatação periférica e sudorese para dissipar calor através da pele (fig.1b). Esses dois extremos definem os limites da zona neutra de termorregulação; eles são pré-definidos e variam durante o ciclo circadiano⁽²⁾.

Os três principais componentes envolvidos na termorregulação consistem em: - sensores térmicos aferentes que levam informação da temperatura corpórea central; - áreas de processamento dessas informações

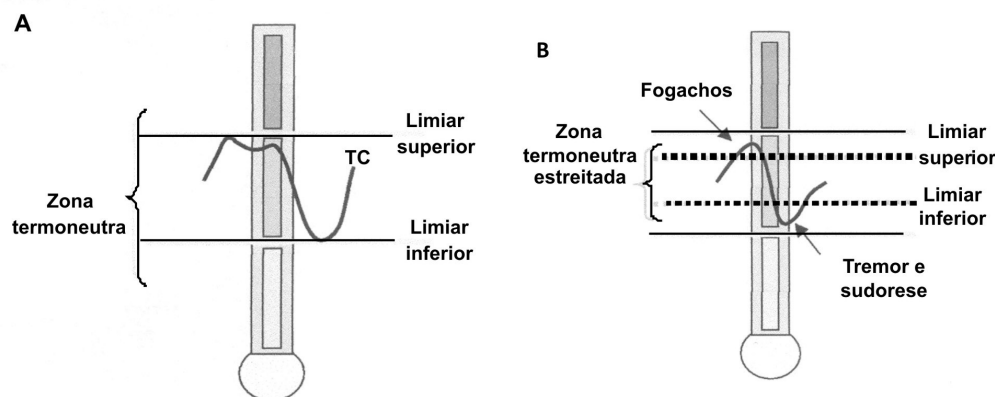


Figure 1. Zona de termorregulação. A manutenção da temperatura corporal central (TC) é essencial para a integridade e função dos órgãos. Acredita-se que essa temperatura seja regulada dentro de uma zona neutra cujo limite superior repercutirá em transpiração para dissipação do calor; e cujo limite inferior repercutirá em tremores para geração de calor. **A.** Termorregulação normal. **B.** Disfunção da termorregulação (2) (adaptado de Deecher, Dorries, 2007)⁽²⁾.

no sistema nervoso central (SNC); e - vascularização periférica que recebe sinais eferentes para controle da temperatura.

Mudanças na temperatura corpórea central são comunicadas ao cérebro por meio de fibras de calor e frio localizadas no SNC, tecidos profundos (trato gastrointestinal e outras vísceras, veias intra-abdominais e coluna vertebral) e pele. O mecanismo primário do controle da temperatura corpórea central ocorre por mudança do fluxo sanguíneo cutâneo e subcutâneo e pela sudorese. Esse mecanismo é controlado por fibras simpáticas nesses tecidos⁽²⁾.

Diversos níveis do circuito de termorregulação, tanto central como periférico, também estão sob controle catecolínérgico e/ou serotoninérgico⁽²⁾.

Disfunção da termorregulação

A disfunção da termorregulação parece resultar da interrupção ou de um erro na comunicação dos sinais e processamento de informações entre a temperatura corpórea central, cérebro e vascularização periférica. Esses "erros" parecem ocorrer em mais de um nível e podem ser decorrentes de diversas causas, incluindo doenças, uso de drogas que interagem com os receptores de estrogênio (ex.: tamoxifeno e raloxifeno) e alterações dos níveis de hormônios gonadotróficos (ex.: ooforectomia bilateral e quimioterapia). Lesões no SNC, particularmente no hipotálamo, como esclerose múltipla e trauma, também podem levar à interrupção na homeostase corpórea⁽²⁾.

Disfunção da termorregulação associada ao climatério

Alguns anos antes da menopausa a função ovariana começa a declinar e as concentrações de estrogênio

circulante tornam-se instáveis^(2,9). Acredita-se que essa instabilidade estrogênica contribua, de forma direta ou indireta, para uma variedade de queixas relacionadas ao climatério, incluindo sintomas físicos (ondas de calor e sudorese, distúrbios do sono e sintomas urogenitais), psíquicos (irritabilidade, depressão, alteração do humor e diminuição da libido) e somáticos (dores e cansaço)⁽²⁾.

O mecanismo preciso para explicar a fisiologia dos sintomas vasomotores ainda é incerto, mas existem pelo menos três hipóteses. O mais aceito é que haja mudança nos limites, que já são pré-definidos, da zona neutra de termorregulação, ou erro na comunicação desses limites. Dessa forma, ocorreria estreitamento dessa zona neutra fazendo com que um mínimo e insignificante aumento da temperatura corpórea central provocasse resposta para dissipação de calor, culminando com os fogachos. Assim, a zona neutra de termorregulação, que normalmente é de 0,4°C, estaria tão estreita a ponto de ser virtual nas mulheres climatéricas sintomáticas⁽²⁾.

Uma segunda hipótese para explicar os sintomas vasomotores seria relacionada à perda de responsividade dos vasos periféricos. Distúrbios na reatividade vascular poderiam interferir na capacidade dos vasos cutâneos em responder adequadamente aos comandos para vasodilatação, resultando em resposta exagerada. As flutuações nas concentrações de estradiol que ocorrem durante a perimenopausa parecem afetar a responsividade vascular ao alterar o limiar de vasodilatação cutânea. Concentrações baixas de estradiol durante a pós-menopausa contribuem para redução da elasticidade das veias, resultando em atraso nas respostas para mudanças na temperatura corpórea central⁽²⁾.

Outra área ainda em estudo que parece contribuir para a fisiopatologia dos sintomas vasomotores são

alterações nos neurotransmissores, provocadas pelas mudanças nas gonadotrofinas durante o período de transição menopausal. Diversos estudos clínicos mostram a eficácia de agentes anticolinérgicos, clonidina, gabapentina e inibidores seletivos da recaptação de serotonina e norepinefrina para alívio desses sintomas. Isso suporta a idéia de que o desequilíbrio dos neurotransmissores no cérebro deve ser uma das causas da disfunção termorreguladora que resulta nos sintomas vasomotores relacionados às alterações das gonadotrofinas ⁽²⁾.

Ação neuromoduladora dos estrogênios

Durante a vida reprodutiva, o cérebro feminino precisa desenvolver mecanismos de flexibilidade e responsividade devido às mudanças cíclicas e sincrônicas das concentrações hormonais para manter uma função ovulatória eficiente. O período menopausal cursa com alterações hormonais imprevisíveis e os mecanismos neuroendócrinos para manter a homeostase são incapazes de responder com a mesma rapidez e eficácia. Após a menopausa é necessário que o cérebro feminino se adapte à ausência da ciclicidade hormonal e estabeleça uma nova linha de base capaz de manter função neuronal normal. A incapacidade de responder ou de estabelecer essa nova linha de base para a função neuronal poderia contribuir para a maior susceptibilidade às disfunções neuronais, incluindo as disfunções termorregulatórias ⁽²⁾.

Existem evidências de que o estrogênio é importante para o controle de expressão gênica, regulando diversos componentes da sinalização celular, incluindo receptores protêicos de membrana, de transporte e enzimas envolvidas na síntese ou degradação de neurotransmissores. Acredita-se que flutuações imprevisíveis e também o declínio dos hormônios ovarianos possam afetar os sistemas neuronais regulados pelo estrogênio, particularmente o hipotálamo, onde há grande concentração de receptores para esse hormônio e também para progesterona. A redução dos hormônios gonadais pode prejudicar a função neuronal, resultando num desequilíbrio de neurotransmissores chave envolvidos na termorregulação, como a serotonina e norepinefrina ⁽²⁾.

Estudos mostram que o estrogênio pode regular tanto o sistema serotoninérgico como noradrenérgico através da modulação da produção, degradação, reciclagem e atividade do receptor. Esse hormônio parece aumentar a disponibilidade de serotonina ao intensificar a capacidade de síntese, lentificar sua degradação, regular a densidade e afinidade dos receptores e reduzir sua remoção nas sinapses nervosas ⁽²⁾.

Logo, tudo indica que as flutuações das concentrações de estrogênio durante a transição menopausal

devam interferir no equilíbrio das concentrações de serotonina e norepinefrina que eram mantidas sob controle estrogênico cíclico; interferindo no circuito da regulação térmica corporal e também em outros circuitos neuronais importantes ⁽²⁾.

Adaptação às mudanças dos hormônios ovarianos

Embora os sintomas vasomotores diminuam ao longo do período pós-menopausal, no entanto algumas mulheres os referem por muito tempo após a última menstruação. Essa redução vagarosa dos sintomas até seu desaparecimento sugere que com o passar do tempo o cérebro se adapta a um diferente nível de neurotransmissores para restabelecer uma nova regulação térmica. Aparentemente, esse período de adaptação é determinado individualmente e o estradiol é o principal hormônio responsável pelos sintomas vasomotores. Para a maioria das mulheres que recebem terapia hormonal, ocorre recidiva dos sintomas após sua retirada, sugerindo que os sintomas vasomotores são aliviados com esse recurso, mas não são eliminados. Esse fato sugere que existe um período durante o qual o cérebro precisa se adaptar ao "estado hipoestrogênico" da menopausa. A maioria das mulheres se adapta a esse novo estado, entretanto existem diferenças individuais no grau e duração do "sofrimento" até que ocorra uma adaptação completa ⁽²⁾.

Epidemiologia dos sintomas vasomotores

Os sintomas vasomotores atingem aproximadamente 80% das mulheres em alguma fase do climatério, sendo que a grande maioria (59,8%) apresenta-os cerca de um ano após a última menstruação, podendo persistir por 10 anos ou mais ⁽³⁾. A média de duração é de quatro anos ⁽⁴⁾.

Em outros estudos a prevalência de sintomas vasomotores varia de 50% a 88% entre as mulheres após os 45 anos de idade^(3,5,9). Essa prevalência varia muito entre as populações e é fortemente influenciada pela cultura e etnia ^(3,10).

Muitas pesquisas têm sido feitas para identificar características demográficas associadas ao aumento no risco para sintomas vasomotores. O estudo SWAN demonstrou forte relação entre alto índice de massa corpórea (IMC >27Kg/m²) e fogachos, mas a maior prevalência entre mulheres afro-americanas também é mencionado⁽¹²⁾. Tabagismo, história de tensão pré-menstrual, sedentarismo e baixa condição sócio-econômica também estão associados com maior risco para sintomas vasomotores ^(3,10). No entanto, o maior fator de risco se relaciona ao alto nível de FSH ^(3,9). Estudos concluíram que esse é o único hormônio que está

significativamente associado com a prevalência das ondas de calor e dos episódios de sudorese noturna. Mulheres climatéricas com concentração de FSH superior a 20UI/L têm 30% de probabilidade de apresentar ondas de calor; e aquelas com FSH de 60UI/L têm esse valor aumentado para 41%. A frequência de episódios de sudorese noturna também segue relação similar (9). Estudos sugerem que sistemas não-esteroidais de “feedback” devem estar relacionados mais diretamente com a intensidade dos sintomas vasomotores do que o “feedback” provocado pelo estrogênio; apesar da terapia hormonal continuar sendo a mais efetiva para esse problema (9).

Suspensão da terapia hormonal

Ainda não há consenso sobre o melhor esquema de retirada da TH (abrupta ou progressiva) para evitar a recidiva dos sintomas climatéricos (6).

Um estudo americano avaliou 1000 mulheres no climatério que faziam uso de TH, das quais 205 haviam interrompido o uso após a divulgação dos resultados do World Health Initiative (WHI). Entre este último grupo, 91 (41%) pacientes apresentaram algum sintoma atribuído à retirada da TH, sendo 25% queixas de sintomas vasomotores, 25% de sintomas urogenitais e 5% de sintomas relacionados ao humor. Analisando essas pacientes, observou-se que mulheres mais novas tinham maior chance de desenvolver sintomas vasomotores, enquanto queixas urogenitais eram mais prevalentes em mulheres de faixa etária maior (7).

Outro estudo americano avaliou 377 mulheres que faziam uso de TH há mais de um ano e interromperam o tratamento por motivos diversos. Trinta por cento dessas mulheres apresentaram recidiva dos sintomas climatéricos em geral; e estes surgiram em média após uma semana da interrupção da TH e permaneceram durante meses. Não houve diferença significativa entre aquelas que interromperam de forma abrupta ou progressiva. Aproximadamente um quarto delas reiniciou o uso da TH, em grande parte por intolerância a esses sintomas e em menor proporção para promoção de saúde. Analisando as características desses grupos, este estudo concluiu que um melhor nível educacional e maior conhecimento dos riscos da TH estavam estatisticamente relacionados ao sucesso da retirada (8).

Em estudo prospectivo, realizado na Turquia, 70 mulheres que utilizavam TH tiveram essa terapia descontinuada, sendo um grupo de forma abrupta e outro gradualmente, utilizando a mesma dose em dias alternados durante duas semanas e depois com a retirada total. A presença e a intensidade dos sintomas vasomotores foram avaliadas antes da interrupção,

duas a quatro semanas após e não foram encontradas diferenças significativas entre esses dois esquemas de retirada. Enquanto 78,55% das pacientes apresentavam as ondas de calor antes da instituição da TH, somente 58,57% delas vivenciaram esse sintoma após passadas as quatro semanas da interrupção. Além do mais, enquanto 40% e 12% dessas pacientes descreviam esses sintomas antes do início da TH como intenso e moderado, respectivamente; somente 5,7% e 2,9% vivenciariam a mesma intensidade transcorridas as quatro semanas. Sendo assim, não houve diferença significativa entre os dois esquemas de retirada, mas parece haver menor recorrência dos sintomas e, quando eles ocorrem, em uma menor severidade, quando comparada ao “status” pré-menopausal (5).

Em outro estudo, realizado em Israel, 91 mulheres menopausadas recebendo TH foram avaliadas quanto ao esquema de retirada. No primeiro grupo a retirada foi abrupta e no segundo a dose de TH foi reduzida em um dia da semana a cada mês, ocorrendo retirada completa após seis meses. Os grupos eram semelhantes quanto à idade, índice de massa corpórea, razão para início e término da TH, duração e tipo de TH. Sintomas climatéricos, especificamente sintomas vasomotores, foram mais intensos durante os primeiros três meses no grupo um; no entanto, após seis meses, esses sintomas foram piores no grupo dois. Entre o 9º e 12º mês, nenhuma diferença foi notada entre os dois grupos. Também não houve diferença na porcentagem de ganho de peso e atrofia urogenital após a descontinuação da TH entre esses esquemas. Esses sintomas foram relatados por 30% das pacientes, tendo surgido no primeiro mês após a retirada abrupta e durante o processo de retirada gradual (6).

Conclusão

Muitas mulheres encontram dificuldade em interromper a TH; outras desenvolvem sintomas vasomotores logo após a descontinuação. Na grande parte dessas mulheres, esses sintomas são menos intensos e tendem a desaparecer em alguns meses. No entanto, em pequeno grupo, talvez um em cada dez mulheres, a recorrência desses sintomas é intensa e duradoura. Esquemas de retirada gradual da TH não mostraram efeito adaptativo do organismo que levassem à menor recidiva desses sintomas quando comparado à retirada abrupta. Esses esquemas apenas retardaram o reaparecimento dos sintomas vasomotores, não prevenindo nem atenuando sua intensidade; nem interferindo na alteração de humor e na disfunção sexual.

O conceito de redução progressiva da dose de TH talvez beneficie algumas mulheres ao permitir que elas se adaptem à idéia do reaparecimento dos sintomas, visto que esse retorno será gradual.

Referências Bibliográficas

1. Spritzer PM, Wender COM. Terapia hormonal na menopausa: quando não usar. Arq Bras Endocrinol Metab. 2007; 51:1057-63.
2. Deecher DC, Dorries K. Understanding the pathophysiology of vasomotor symptoms (hot flushes and night sweats) that occur in perimenopause, menopause, and postmenopause life stages. Arch Women Ment Health. 2007; 10:247-57.
3. Utian HW. Psychosocial and socioeconomic burden of vasomotor symptoms in menopause: a comprehensive review. Health Qual Life Outcomes. 2005; 3:47.
4. Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: A meta-analysis. J Gen Intern Med. 2008; 23:1507-13.
5. Aslan E, Bagis T, Kilicdag EB, Tarim E, Erkanli S, Kusu E. How best is to discontinue postmenopausal hormone therapy: immediate or tapered? Maturitas. 2007; 56:78-83.
6. Haimov Kochman R, Barak-Glantz E, Arbel R, Leesfma M, Brzeanski A, Milwidsky A, et al. Gradual discontinuation of hormone therapy does not prevent the reappearance of climacteric symptoms: a randomized prospective study. Menopause. 2006; 13:370-6.
7. Ness J, Aronow WS, Beck G. Menopausal symptoms after cessation of hormone replacement therapy. Maturitas. 2006; 53:356-61.
8. Grady D, Ettinger B, Tosteson ANA, Presman A, Macer JL. Predictors of difficulty when discontinuing postmenopausal hormone therapy. Obstet Gynecol. 2003; 102:1233-9.
9. Randolph JF Jr, Sowers M, Bondarenko I, Gold EB, Greendale GA, Bromberger JT, et al. The relationship of longitudinal change in reproductive hormones and vasomotor symptoms during the menopausal transition. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:6106-12.
10. Haskell SG. After the women's health initiative: postmenopausal women's experiences with discontinuing estrogen replacement therapy. J Womens Health (Larchmt). 2004; 13:438-42.
11. Grady D. A 60-year-old woman trying to discontinue hormone replacement therapy. JAMA. 2002; 287: 2130-7.
12. Soules MR, Sherman S, Parrot E, Rebar R, Santoro N, Utian W, Woods N, et al. et al. Executive summary: stages of reproductive aging workshop (STRAW). Fertil Steril. 2001, 76:874.
13. Lindh-Astrand L, Brynhildsen J, Hoffman M, Hammar M. Vasomotor symptoms usually reappear after cessation of postmenopausal hormone therapy: a Swedish population-based study. Menopause. 2009 May 15. [Epub ahead of print]

Trabalho recebido: 02/03/2009

Trabalho aprovado: 25/09/2009