

Prevenção de doenças após a menopausa

R. A. Lobo, S. R. Davis*, T. J. De Villiers[†], A. Gompel[‡], V. W. Henderson**, H. N. Hodis^{††}, M. A. Lumsden^{‡‡},
W. J. Mack^{***}, S. Shapiro^{†††} e R. J. Baber^{†††}

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Columbia University, New York, NY, EUA; *Faculdade de Saúde Pública e Medicina Preventiva, Monash University, Melbourne, Austrália; [†]Mediclinic Panorama e Departamento de Ginecologia, Faculdade de Ciências da Saúde, University of Stellenbosch, Cape Town, África do Sul; [‡]UF de Ginecologia Endocrinológica, Université Paris Descartes, AP-HP, Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Paris, França; **Departamento de Pesquisa em Saúde & Políticas (Epidemiologia) e de Neurologia & Ciências Neurológicas, Stanford, CA, EUA; ^{††}Unidade de Pesquisa em Aterosclerose, University of Southern California, Los Angeles, CA, EUA; ^{‡‡}Professor de Educação Médica e Ginecologia, Liderança clínica para Medicina Materna e Reprodutiva, University of Glasgow, Reino Unido; ^{***}Departamento de Medicina Preventiva, University of Southern California, Los Angeles, CA, EUA; ^{†††}Departamento de Saúde Pública e Medicina de Família, Faculdade de Medicina da University of Cape Town, Cape Town, África do Sul; ^{††††}Faculdade de Medicina de Sydney, The University of Sydney, NSW, Austrália

Palavras-chave: PREVENÇÃO, MENOPAUSA, OBESIDADE, CARDIOVASCULAR, OSTEOPOROSE, COGNIÇÃO, DEMÊNCIA, CÂNCER, TERAPIA HORMONAL

Correspondence: Professor R. A. Lobo, Department of Obstetrics and Gynecology, Columbia University, New York, NY, USA; e-mail: ral35@columbia.edu

This paper was published in the October 2014 issue of *Climacteric: Climacteric* 2014;17:540–56

(c) 2014 International Menopause Society

RESUMO

As mulheres hoje podem ter a expectativa de viver mais de um terço de suas vidas após a menopausa. A partir da sexta década, muitas doenças crônicas começarão a emergir, afetando tanto a qualidade quanto a quantidade de vida da mulher. Portanto, o início da menopausa é o arauto de uma oportunidade para estratégias preventivas que podem melhorar a qualidade de vida e aumentar a longevidade. A obesidade, a síndrome metabólica e o diabetes, as doenças cardiovasculares, a osteoporose e a osteoartrite, o declínio cognitivo, a demência e a depressão, além do câncer, são as principais doenças em questão. As estratégias de prevenção na menopausa precisam partir de triagem e avaliação cuidadosa dos fatores de risco, incluindo diagnóstico molecular e genético, quando essas medidas estiverem disponíveis. A identificação de certos riscos permitirá o direcionamento da terapia. A prevenção baseada em evidências para as doenças listadas anteriormente inclui gerenciamento do estilo de vida, cessação do tabagismo, restrição do consumo de álcool, dieta saudável e exercício moderado, assim como atividades mentalmente estimulantes. Embora as publicações mais recentes com dados de seguimento do estudo *Women's Health Initiative* não recomendem a terapia hormonal na menopausa (TH) como estratégia de prevenção, essas conclusões podem não ser totalmente válidas para mulheres na meia-idade tendo como base os dados existentes. Para mulheres saudáveis na faixa de 50–59 anos, a terapia com estrogênio diminui a mortalidade por doença coronariana e por todas as causas; essa interpretação é totalmente consistente com os resultados de outros ensaios randomizados e controlados e de estudos observacionais. Portanto, como parte de uma estratégia abrangente para prevenir as doenças crônicas depois da menopausa, a TH, especialmente a terapia com estrogênio, pode ser considerada como parte do arsenal.

INTRODUÇÃO

Com o crescimento da população mundial e o concomitante aumento da expectativa de vida, muitos milhões de mulheres viverão um terço ou mais de suas vidas após a menopausa. No passado, vários dos tópicos do Dia Mundial da Menopausa enfocavam tratamento. Este ano, nosso foco é na *Prevenção*. De fato, desde uma perspectiva médico-econômica, embora este ainda seja um tópico em debate, a nossa visão é de que prevenir a doença é muito melhor do que esperar para tratar uma condição depois de ela se manifestar. Queremos aqui descrever as principais doenças crônicas que ocorrem após a menopausa e sugerir estratégias que poderiam ser implementadas para evitar essas ocorrências. Algumas dessas condições (doença cardiovascular) se aceleram nas mulheres após a menopausa, enquanto outras (câncer) aumentam em função da idade tanto em homens quanto em mulheres. Mesmo assim, na análise final, a nossa meta é sugerir estratégias para combater todas as doenças após a menopausa com o objetivo de melhorar não apenas a quantidade, mas também a qualidade de vida das mulheres na pós-menopausa em todo o mundo. *As mulheres que utilizam serviços médicos durante a transição da menopausa oferecem uma oportunidade ímpar para avaliação de risco, aconselhamento e para a instituição de várias medidas de prevenção.*

Nossa perspectiva de mulheres mais felizes e mais saudáveis em todo o mundo é uma meta bastante elevada. Temos consciência de que a prevalência de diversas doenças é diferente nas diversas regiões do mundo e,

por isso, a ênfase em estratégias específicas também será diferente. Além disso, espera-se que, num futuro próximo, tenhamos ferramentas diferentes para avaliação de risco, que serão personalizadas. As ferramentas moleculares e a farmacogenética possibilitarão que determinemos os riscos individuais e a propriedade de várias terapias preventivas; alguns desses conceitos serão explorados mais adiante.

EPIDEMIOLOGIA DAS DOENÇAS CRÔNICAS DEPOIS DA MENOPAUSA

Conforme mencionado anteriormente, a expectativa de vida aumentou em todas as regiões do mundo, exceto na África subsaariana. Esse fato pode ser saudado como a continuidade da saúde e do vigor, permitindo mais anos de trabalho e uma aposentadoria prazerosa, ou pode ser encarado com preocupação pelo impacto econômico causado pelas pessoas que estão fora de forma e sofrem de doenças crônicas. Dessa forma, surge como prioridade a investigação de formas para melhorar a saúde e o bem-estar de todos os adultos.

A idade da menopausa natural nas mulheres em países desenvolvidos é entre 50 e 52 anos^{1,2}, enquanto que, em países menos desenvolvidos, ocorre 3–4 anos antes³. O esgotamento de hormônios esteroides sexuais é uma importante consequência do envelhecimento normal e da insuficiência ovariana que potencialmente aumenta a vulnerabilidade à doença em tecidos responsivos aos hormônios, incluindo-se aí cérebro, ossos e sistema cardiovascular. Dessa forma, a menopausa precoce é associada com aumento no risco de doença cardiovascular (DCV) e osteoporose, enquanto que a menopausa tardia é associada com aumento de cânceres dependentes de estrogênio, como câncer do endométrio e de mama. Após a menopausa, diversas doenças crônicas podem surgir, normalmente na sexta década de vida, como a obesidade e a doença metabólica, doença cardiovascular, osteoporose e artrite, demência e declínio cognitivo e câncer. O início da menopausa é uma oportunidade importante para prevenir ou atenuar essas doenças crônicas que terão início aproximadamente dez anos mais tarde.

A obesidade é um problema crescente em todo o mundo, e exacerba muito estados crônicos de doença. Nas mulheres, a alteração na distribuição de gordura que ocorre na menopausa leva a um aumento na resistência insulínica; com isso, a incidência de diabetes aumentou exponencialmente. Esse aumento, por sua vez, resultou em crescimento no risco de DCV e morte, com mais impacto nas mulheres do que nos homens. Pareceria lógico que, se a carência de estrogênio leva a uma distribuição alterada de gordura, essa situação poderia ser revertida pela reposição de estrogênio. A terapia hormonal parece diminuir a incidência do diabetes e também melhora o controle do diabetes, conforme indicado pela concentração de hemoglobina glicada^{4,5}, porém tem efeitos complexos sobre os níveis da própria glicose no sangue, tornando o impacto menos previsível⁶.

A DCV é a causa mais comum de morte em mulheres, responsável pela maior proporção de mortes acima dos 50 anos. Estima-se que a prevalência geral de doença coronariana (DC) seja 5,1% em mulheres contra 7,9% nos homens. O risco de desenvolver DC depois dos 40 anos é de 32% em mulheres contra 49% nos homens; além disso, as mulheres ficam 10 anos atrás dos homens em termos da incidência de DC em geral e 20 anos para o infarto do miocárdio (IM) e morte súbita. Contudo, as mulheres geralmente enfrentam um prognóstico pior do que os homens após um evento primário⁷. No período de 5 anos depois de um primeiro IM, 18% das mulheres e 8% dos homens com idade entre 45–64 anos desenvolvem insuficiência cardíaca.

Uma idade mais avançada na menopausa é um fator independentemente associado com diminuição no risco de insuficiência cardíaca incidente⁸. Estudos anteriores já investigaram a relação entre menopausa e DCV^{9,10}; contudo, os resultados foram inconsistentes, e a relação causal direta entre a menopausa e o aumento do risco cardiovascular ainda é motivo de debate. A menopausa antes de 45 anos de idade é associada com aumento no risco¹⁰.

A osteoporose é uma doença comum que aumenta com a idade e predispõe a um maior risco de fraturas¹¹. Até 70% das mulheres têm osteoporose no quadril, coluna lombar e antebraço distal aos 80 anos¹². Outros fatores, como baixo índice de massa corporal (IMC) e uso de tabaco e álcool, entre outros, podem influenciar negativamente a densidade óssea e a força, aumentando dessa forma o risco de fraturas¹³. As fraturas vertebrais dão conta de quase metade das fraturas relacionadas à osteoporose¹⁴. A fratura por osteoporose é mais comum em mulheres do que em homens e causa considerável morbidade, assim como mortalidade indireta devido a problemas relacionados à imobilidade. O número de fraturas osteoporóticas (quadril e coluna) está aumentando exponencialmente, com impacto massivo nos serviços de saúde e na qualidade de vida das pessoas.

A artrite é muito comum e a osteoartrite é uma condição quase universal no paciente mais velho. Pode ser causada pelo desgaste advindo da prática de esportes na juventude ou simplesmente ser uma faceta do envelhecimento; a obesidade sem dúvida piora a osteoartrite. Embora a perda de peso possa não ter impacto no processo propriamente dito, pode provavelmente melhorar a mobilidade. A artrite inflamatória é mais comum em mulheres, mas é associada a uma idade mais precoce.

A demência e o declínio cognitivo são importantes preocupações para as mulheres e a sociedade. O número de mulheres afetadas está aumentando em todo o mundo com o aumento da expectativa de vida. Atualmente, em torno de 36 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem da doença de Alzheimer e outras demências. Esse número deve mais do que dobrar até 2030¹⁵. A doença de Alzheimer é a causa mais comum de demência. Raramente ocorre antes dos 60 anos, e, se ocorrer, está frequentemente associada a mutações genéticas específicas. A incidência é relacionada à idade, e a doença é mais comum em mulheres. As mutações genéticas dominantes não têm um papel importante nas mulheres mais velhas, embora um polimorfismo comum no gene que codifica a apolipoproteína E aumente o risco, com impacto maior em mulheres do que em homens. O estabelecimento da doença de Alzheimer é insidioso, com diminuição da memória episódica – por exemplo, dificuldade de recordar eventos recentes e nomes e alteração na fluência verbal. A doença muitas vezes coexiste com alterações vasculares e pode ser melhorada pela melhora na função vascular.

Com o envelhecimento, espera-se que aumente a incidência de todos os tipos de câncer¹⁶. Para as mulheres, os cânceres mais importantes são o de mama, cólon, endométrio, ovário e pulmão; este último é a principal causa de mortalidade em muitos países. A possível prevenção desses cânceres por mudança de hábitos e triagem adequada assume importância maior depois da menopausa^{17,18}. Por outro lado, o tratamento para câncer muitas vezes acelera a menopausa, com impacto subsequente tanto na qualidade de vida quanto na presença de doença crônica e na função reprodutiva.

EFEITOS METABÓLICOS, OBESIDADE E DIABETES

A obesidade passou a ser uma questão de saúde mundial, que afeta as mulheres em países tanto desenvolvidos como em desenvolvimento. A prevalência da obesidade (definida como $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) é maior em mulheres do que em homens¹⁹. A obesidade tem um papel fundamental na patogênese do diabetes, DCV, demências, alguns tipos de câncer (endométrio, mama e cólon), depressão, disfunção sexual, incontinência urinária e desordens musculoesqueléticas, especialmente a osteoartrite²⁰⁻²⁵.

Prevalência da obesidade em mulheres

Em 2008, 14% da população mundial de mulheres (300 milhões de mulheres) eram obesas²⁶. As maiores taxas de obesidade feminina foram registradas nas Américas (29%), Mediterrâneo Oriental (24%) e Europa (23%). As menores taxas foram registradas no Sudeste Asiático (3%)²⁶.

A obesidade é maior em mulheres do que em homens, exceto nos países de maior renda²⁶, e é inversamente associada a pior educação e urbanização^{27,28}. A pandemia global de obesidade foi atribuída ao “excesso no consumo passivo de energia”²⁹. Outros fatores preditivos de obesidade em mulheres na meia-idade incluem casamento em idade precoce, alta paridade, história familiar de obesidade, trabalho em turnos de revezamento, falta de sono, depressão e certos medicamentos anti-psicóticos^{28,30,31}. Existe uma relação de mão dupla entre depressão e diabetes tipo 2³².

A adiposidade central está fortemente associada a um maior risco de resistência à insulina e ao desenvolvimento subsequente do diabetes tipo 2. A maior medida de circunferência da cintura associa-se³³ ao aumento da mortalidade em mulheres com IMC entre 20 e 50 kg/m^2 . Contudo, constatou-se que a circunferência da cintura e o IMC se equivalem na previsão da resistência à insulina: quanto maior o sobrepeso/obesidade, determinados seja pela circunferência da cintura, seja pelo IMC, maior será o grau de resistência à insulina³⁴.

Obesidade e menopausa

Embora as mulheres frequentemente relatem ganho de peso na meia-idade, estudos em diferentes populações mostraram de forma consistente que o ganho de peso é influenciado primordialmente pela idade, não pela menopausa^{35,36}. O declínio abrupto do estrogênio na menopausa é caracterizado pelo aumento da gordura abdominal subcutânea e visceral, sem uma mudança correspondente na atividade física ou peso corporal total³⁷. O resultado é uma transição de um padrão ginoide para um padrão androide de distribuição da gordura e um aumento na gordura corporal total^{38,39}. Essa mudança na composição corporal, associada à menopausa, ocorre em todas as etnias e em todas as mulheres, obesas ou não³⁸. O acúmulo da gordura abdominal nas mulheres na pós-menopausa é um fator crítico para o desenvolvimento da resistência à insulina, que, por sua vez, é um importante fator de risco para a progressão para o diabetes tipo 2. Além disso, o ganho de peso abdominal após a menopausa é associado ao desenvolvimento de um perfil lipídico mais adverso, com aumento no colesterol de lipoproteína de baixa densidade e diminuição na proporção de colesterol total para colesterol de lipoproteína de alta densidade³⁷. Essa é a razão da associação entre ganho de peso abdominal e resistência à insulina e outras condições relacionadas à idade em mulheres pós-

menopáusicas, nomeadamente DCV, demência⁴⁰ e câncer de mama⁴¹. Há uma relação complexa e não completamente entendida entre a globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), a obesidade e a resistência à insulina em mulheres. Níveis baixos de SHBG são observados em homens e mulheres obesos e são inversamente associados com resistência à insulina; são, ainda, um preditor independente do desenvolvimento de diabetes tipo 2⁴². A relação inversa entre SHBG e resistência à insulina é independente de níveis endógenos de androgênio e estrogênio e é, pelo menos em parte, independente de IMC em mulheres pós-menopáusicas⁴³. Um baixo nível de SHBG é associado com acúmulo de gordura no fígado, o que provavelmente explica a ligação entre baixo nível de SHBG, resistência à insulina e diabetes tipo 2⁴⁴. Juntamente com o ganho de peso central na menopausa, há ainda um declínio na produção de adiponectina, uma adipocina produzida pela gordura. Os níveis séricos de adiponectina são baixos em condições clínicas associadas com doença cardiovascular, resistência à insulina e na síndrome metabólica⁴⁵. A metformina, uma droga amplamente usada para o tratamento de diabetes tipo 2, estimula essa rota⁴⁶. Como resultado, a metformina induz a oxidação dos ácidos graxos, suprime a expressão de enzimas e aumenta a sensibilidade à insulina.

Prevenção da obesidade e resistência à insulina

A prevenção primária da obesidade consiste na manutenção de um equilíbrio adequado entre o consumo e o gasto de energia⁴⁷. As políticas de saúde pública que visam a prevenção da obesidade levantaram uma série de questões éticas que estão além do escopo desta revisão⁴⁸. As intervenções para tratar a obesidade incluem atividade física, dietas com controle calórico, farmacoterapia ou cirurgia bariátrica. Tratamentos complementares e alternativos como acupuntura, ioga e suplementos à base de ervas também podem auxiliar na perda de peso e foram revisados recentemente⁴⁹. A maior parte dos ensaios randomizados controlados mostraram que a terapia hormonal da menopausa (TH) associa-se a uma redução na adiposidade central e a um aumento na sensibilidade à insulina⁵⁰⁻⁵². Nos ensaios de intervenção do estudo Women's Health Initiative (WHI), tanto o estrogênio equino conjugado (CEE) isoladamente como o CEE mais acetato de medroxiprogesterona (MPA) se associaram a uma redução no risco de desenvolver diabetes tipo 2 em comparação a placebo [hazard ratio (HR) 0,86, intervalo de confiança (IC) de 95% de 0,76–0,98, $p = 0,02$; HR 0,81, IC95% 0,70–0,94, $p = 0,005$, respectivamente]⁵. Esse benefício não foi mantido após interrupção da terapia hormonal.

A terapia com metformina não trata a obesidade, mas evita a progressão da intolerância à glicose para diabetes tipo 2⁵³. A metformina também produz efeitos positivos relativos às lipoproteínas, sendo tais efeitos independentes de adiponectina, IMC e resistência à insulina⁵³. Embora a terapia com metformina tenha-se mostrado ligeiramente menos eficaz para evitar o diabetes tipo 2 do que a dieta e o exercício em ensaios randomizados controlados, a adesão de longo prazo a regimes com dieta e exercício fora de um contexto de pesquisa ainda é um desafio⁵⁴.

Em resumo, a obesidade é uma carga crescente para a economia e a saúde global⁵⁵. Isso se reflete na duplicação do número de pessoas com diabetes tipo 2 nos últimos 30 anos⁵⁶. As mulheres em grupos socioeconômicos menos privilegiados têm mais probabilidade de se tornar obesas e desenvolver diabetes

tipo 2. A transição da menopausa não contribui diretamente para o ganho de peso, mas sim para a redistribuição da gordura corporal, com maior deposição no abdômen. Essas mudanças tornam as mulheres mais vulneráveis a resistência à insulina, intolerância à glicose e diabetes tipo 2. A intervenção mais eficaz para a obesidade é a mudança no estilo de vida.

Os profissionais de saúde devem aproveitar todas as oportunidades para prescrever modificações na dieta e na atividade física; e as mulheres na transição da menopausa são candidatas ideais para iniciar medidas preventivas. TH pode melhorar a redistribuição da gordura e proteger contra o diabetes tipo 2, mas deve ser prescrita exclusivamente para esse fim. A metformina deve ser considerada para as mulheres com descompensação da tolerância à glicose para evitar a progressão para diabetes tipo 2.

DOENÇAS CARDIOVASCULARES

As DCV, especialmente a doença coronariana (DC), são a principal causa de morte em mulheres nos países desenvolvidos. A partir da menopausa, a incidência aumenta a uma taxa anual maior do que nos homens. Isso sugere que no momento da menopausa ocorre uma perda de fatores protetores presentes na pré-menopausa; o principal candidato a esse efeito protetor é o estrogênio.

É extremamente importante realizar triagens para DCV em intervalos regulares após a menopausa. Isso inclui monitorar a pressão sanguínea, marcadores lipídicos e possivelmente inflamatórios e o IMC e certificar-se quanto a fatores de estilo de vida como nível de atividade e fumo. Além disso, uma história familiar de doença cardíaca e AVC é importante. No futuro, é provável que tenhamos marcadores genéticos para avaliação do risco de DCV. Atualmente, existem ferramentas de avaliação de risco que calculam o risco de infarto do miocárdio em 10 anos com base no gênero e raça para pessoas com idade entre 40 e 79 anos. As principais calculadoras de risco utilizadas são o modelo Framingham e um novo modelo da *American Heart Association*⁵⁷. Esta última é também usada como parte de um algoritmo para tomada de decisão sobre a utilização de terapia com estatinas. Os principais componentes desses modelos de risco são a idade, o sexo, a raça, o colesterol total, o HDL, pressão sistólica, tratamento para pressão alta, diabetes e tabagismo. Em pessoas com baixo risco, o risco de um evento em 10 anos é < 7,5%.

As intervenções para reduzir o risco de DCV após a menopausa incluem parar de fumar, controle do peso através de dieta e exercício, tratamento agressivo da pressão alta e terapias de combate ao colesterol elevado e risco de trombose. A *American Heart Association* produziu recomendações de dieta e estilo de vida para reduzir DCV, promovendo mais saúde para a população, com base em vários estudos prospectivos^{58,59}. No ensaio PREMIER, a redução no risco de DC por intervenções de estilo de vida foi calculada em 12–14%, uma redução considerada “substancial”⁶⁰. Um recente estudo sueco também confirmou que as intervenções de estilo de vida são custo-efetivas⁶¹.

O paradigma para prevenção primária de DC em mulheres com uso de drogas é derivado primordialmente de ensaios de intervenção conduzidos com homens, partindo do pressuposto de que os dados obtidos para homens podem ser generalizados para as mulheres. Contudo, ao longo da última década, houve um acúmulo de dados que refutam esse pressuposto. A crença que prevalece atualmente é de que as estatinas reduzem os eventos de DC e a mortalidade por todas as causas em condições de prevenção primária e secundária tanto

em homens quanto em mulheres. Contudo, um exame cuidadoso e os dados de metanálises de ensaios clínicos randomizados (ECRs) não produziram evidências claras de que as estatinas reduzem os eventos de DC ou a mortalidade por todas as causas em mulheres em condições de prevenção primária. Certas conclusões foram erroneamente derivadas de metanálises que combinam dados de ensaios secundários de prevenção com dados de ensaios primários de prevenção e dados relativos a desfechos de homens e mulheres. Por exemplo, o *Heart Protection Study*, conduzido predominantemente com homens (75%), com apenas 15% da coorte sem doença vascular no momento da randomização, foi um ensaio secundário de prevenção que direcionou muitos dos resultados metanalíticos que concluem que as estatinas reduzem a DC significativamente em mulheres sob condições de prevenção primária. Um exame cuidadoso dos ensaios utilizados nas metanálises mostra claramente que as estatinas não reduzem significativamente a DC em mulheres em condições de prevenção primária^{62,63}.

Tabela 1 Comparação entre terapia de reposição hormonal, terapia redutora de lipídios e aspirina na prevenção primária de doença coronariana e mortalidade por todas as causas em mulheres. Dados expressos como risco relativo (intervalo de confiança de 95%)

Desfecho	Terapia hormonal		Terapia de redução	
	Mulheres mais jovens*	Mulheres mais velhas*	lipídica	Aspirina
Doença coronariana	0,68 (0,48–0,96) ⁶⁷	1,03 (0,91–1,16) ⁶⁷	0,87 (0,69–1,09) ⁶⁴ 0,95 (0,78–1,16) ⁶⁵ 0,79 (0,56–1,13) ⁶⁶	1,01 (0,84–1,21) ⁷⁰ 0,91 (0,80–1,03) ⁷¹
Mortalidade por todas as causas	0,61 (0,39–0,95) ⁶⁸ 0,72 (0,62–0,82) ⁶⁹	1,03 (0,90–1,18) ⁶⁸	0,95 (0,62–1,46) ⁶⁴ 0,96 (0,81–1,13) ⁶⁵ 0,91 (0,76–1,08) ⁶⁶	0,94 (0,74–1,19) ⁷⁰ 0,95 (0,85–1,06) ⁷¹

*Mulheres mais jovens: < 60 anos e/ou < 10 anos desde a menopausa no momento da randomização; Mulheres mais velhas: > 60 anos e/ou > 10 anos desde a menopausa no momento da randomização

As metanálises verdadeiramente sexo-específicas, que separam os ensaios de prevenção primária daqueles de prevenção secundária, não indicam uma redução estatisticamente demonstrável na DC em mulheres⁶⁴⁻⁶⁶. De forma importante, a mortalidade total não é influenciada por terapia com estatinas em mulheres em condições de prevenção primária (Tabela 1). As conclusões dessas metanálises baseiam-se em dois ensaios de prevenção primária que incluem as maiores coortes de mulheres, o *Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese* (MEGA), no qual 5356 mulheres foram acompanhadas por mais de 5 anos, e o *Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER), com 6801 mulheres^{62,63}. Embora o JUPITER tenha sido propagandeado como mostrando que as estatinas reduzem significativamente a DC em mulheres em condições de prevenção primária, um exame detido dos dados não embasa claramente essa conclusão^{62,63}. O desfecho primário para DCV no JUPITER foi um composto de IM não fatal, AVC não fatal ou morte confirmada como resultado de causas cardiovasculares (desfecho direto, ou *hard endpoint*), assim como ocorrências de revascularização

arterial ou hospitalizações por angina pectoris instável (desfecho vinculado, ou *soft endpoint*, que são resultado de decisões clínicas). Embora pareça que os homens tenham se beneficiado, em mulheres apenas os *soft endpoints* (revascularizações e hospitalizações) foram reduzidos significativamente com terapia de estatinas e claramente impulsionaram o desfecho primário para a significância estatística, já que nenhum dos desfechos diretos diferiu significativamente nas mulheres ($p > 0,10$)^{62,63}. A mortalidade por todas as causas não foi estatisticamente diferente entre os braços de estatina e placebo tanto em mulheres ($p = 0,12$) quanto em homens ($p = 0,08$). A inclusão do JUPITER em metanálises juntamente com outros ensaios de prevenção primária não altera a conclusão de que a terapia com estatinas não reduz eventos de DC e tem um efeito nulo na mortalidade por todas as causas na prevenção em mulheres^{62,63}. Em conclusão, para a prevenção primária de DC, não há evidências claras de que as estatinas reduzem eventos ou mortalidade por todas as causas em mulheres.

Os efeitos sexo-específicos são semelhantes para a aspirina^{62,63,70}. Em metanálises de ensaios de prevenção primária de DC, houve uma redução significativa, de aproximadamente 32%, do IM por aspirina, com efeito nulo sobre AVC em homens; por sua vez, as mulheres tiveram efeito nulo da aspirina no IM, mas tiveram uma redução significativa, de aproximadamente 17%, no AVC isquêmico^{62,63}. Tanto em mulheres quanto em homens, a terapia com aspirina tem efeito nulo sobre a mortalidade por todas as causas em condições de prevenção primária de DC. Consistente com a terapia com estatina, o efeito nulo da aspirina na DC se estende às mulheres de alto risco, com diabetes e sem história de DCV. No estudo JPAD (*Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes*), o maior ensaio randomizado controlado do tratamento com aspirina na prevenção primária de DC em indivíduos com idade de 30–85 anos com diabetes tipo 2 (1152 mulheres), o efeito da terapia com aspirina sobre DC foi nulo em relação ao placebo [risco relativo (RR) 0,88, IC95% 0,53–1,44] após uma mediana de tratamento de 4,4 anos^{62,63}. A consistência entre diferentes ensaios de prevenção primária de DC e metanálises sexo-específicas de ensaios de prevenção primária não oferece evidências de que a terapia com aspirina comparada a placebo reduza os eventos de DC ou a mortalidade por todas as causas em mulheres.

Na última década, dados cumulativos de ECRs de TH demonstram claramente duas populações distintas de mulheres que respondem de forma diferente a TH, conforme o momento do início da TH em relação à idade e ao intervalo desde a menopausa^{62,63}. Especificamente, há benefícios quanto a eventos de DC e mortalidade por todas as causas quando a TH é iniciada em mulheres mais jovens (< 60 anos), perto da menopausa (< 10 anos desde a menopausa), e um efeito nulo e possivelmente adverso quando a TH é iniciada em mulheres mais velhas (≥ 60 anos) ou muito depois da menopausa (> 20 anos)^{62,63}. Esses dados foram extensamente revisados e as conclusões obtidas de dados anteriores foram confirmadas pelo último compêndio de dados provindos de ensaios de TH do estudo WHI para mortalidade por todas as causas e DC em mulheres tratadas com estrogênio sem oposição⁵. Os dados cumulativos mostram, de forma conclusiva, que, se iniciada em mulheres com idade < 60 anos e/ou até 10 anos após a menopausa, a TH reduz significativamente a DC e a mortalidade total^{62,63}. Esses resultados foram validados pelo estudo dinamarquês DOPS (*Danish Osteoporosis Prevention Study*), conduzido em mulheres com intervalo médio de 7 meses desde a menopausa no momento da randomização para TH de longa duração, 10 anos de terapia randomizada e 16 de

seguimento total⁷². Os dados cumulativos do ensaio randomizado de TH iniciada em mulheres mais jovens contrastam com as terapias de redução lipídica e aspirina na prevenção primária de DC e, mais importantemente, na redução de mortalidade por todas as causas em mulheres em condições de prevenção primária (Tabela 1).

Como com os homens, a hipertensão em mulheres é o fator de risco tratável isolado e mais importante para AVC. O risco de AVC aumenta continuamente acima de 115/75 mmHg, com duplicação do risco de DCV a cada incremento de 20/10 mmHg⁷³. Com a redução na pressão sanguínea, o risco de AVC cai entre 30 e 40%, o risco de IM cai 20–25% e a insuficiência cardíaca é reduzida em 50%. O uso de terapia de estatinas em mulheres para prevenção primária de AVC é menos claro do que em homens. Diferentemente dos dados de DC revisados anteriormente, não há metanálises publicadas que examinem o efeito das estatinas na prevenção primária de AVC em mulheres. Contudo, em uma metanálise estratificada por sexo de ensaios de prevenção secundária (poucos participantes com história de AVC), as estatinas não tiveram benefício significativo para o AVC (RR 0,92; IC95% 0,76–1,10) e mortalidade por todas as causas (RR 0,82; IC95% 0,76–1,13) em mulheres⁷⁴. Por outro lado, é possível que as estatinas aumentem o risco de AVC hemorrágico^{62,63}. Em contraste, a aspirina reduz o ACV isquêmico significativamente, em aproximadamente 17%, mas aumenta de forma não significativa o ACV hemorrágico em 24% em relação ao placebo em mulheres^{62,63}. Por sua vez, em mulheres com idade de 64 anos em média, a TH aumenta de forma não significativa o AVC isquêmico e reduz o AVC hemorrágico (18% para CEE + MPA e 36% para CEE) em relação ao placebo. Todos esses eventos são raros, 5–11 eventos em 10 000 mulheres por ano de TH. É importante frisar que o risco de AVC é não significativo estatisticamente e raro em mulheres que iniciam TH com idade < 60 anos. O estudo WHI mostrou que ocorrem cinco AVCs adicionais por 10 000 mulheres por ano de terapia CEE + MPA quando essa terapia é iniciada em mulheres com idade < 60 anos, e ainda menor para a terapia com CEE, e que ocorrem dois AVCs a menos por 10 000 mulheres por ano de terapia com CEE^{62,63}. O estudo DOPS é consistente com esses e outros achados de ECRs que relatam ausência de aumento no risco de AVC com uso de 17β-estradiol oral mais acetato de noretisterona sequencial ou 17β-estradiol sem oposição^{62,63}.

Em conclusão, o risco de ACV com TH é raro e tem a mesma magnitude do risco observado com outras medicações, como estatinas e aspirina, utilizadas para prevenção de DC em mulheres. Quando iniciada em mulheres com idade < 60 anos e/ou < 10 anos desde a menopausa, os benefícios da TH ultrapassam os riscos, já que a TH reduz significativamente a DC e a mortalidade por toda as causa, dois desfechos importantes cuja redução não é comprovada com estatinas e aspirina, mas ambas têm o mesmo risco do que a TH^{62,63} quando utilizadas para a prevenção primária de DC em mulheres.

EFEITOS ÓSSEOS (OSTEOPOROSE, FRATURAS E ARTRITE CRÔNICA)

A osteoporose é definida como uma condição esquelética de deterioração de força óssea que resulta em fraturas. As fraturas mais comuns associadas à osteoporose são as das vértebras, quadril, punho, pelve, sacro, costelas, esterno, clavícula e úmero. Todas as fraturas osteoporóticas são importantes em termos de incapacidade e dor⁷⁵ e são associadas com aumento de morbidade e mortalidade⁷⁶. As fraturas relacionadas à

osteoporose são comuns e afetam pelo menos um terço das mulheres com mais de 50 anos¹². Estima-se que a osteoporose afete 75 milhões de pessoas na Europa, EUA e Japão, porém, tendo em vista a maior expectativa de vida, deverá crescer 240% até 2050⁷⁷. Também estima-se que mais do que 2 milhões de fraturas relacionadas à osteoporose tenham ocorrido nos EUA em 2005, com custo de \$19 bilhões. As fraturas de quadril foram responsáveis por 72% dos custos⁷⁸. A força óssea está intimamente ligada à remodelação óssea, um processo que remove tecido ósseo velho (reabsorção) e o substitui por tecido ósseo novo (formação) em mulheres e homens; a perda óssea relacionada à idade equivale a 1% por ano. A insuficiência de estrogênio relacionada à menopausa resulta em maior reabsorção óssea, com perda adicional de tecido ósseo durante mais ou menos 5 anos.

Estratégias para prevenção de fraturas relacionadas à osteoporose

Estilo de vida e dieta devem constar entre as estratégias básicas para preservar a massa óssea após a menopausa. O tabaco e o uso excessivo de álcool são tóxicos para o tecido ósseo e devem ser evitados. A inatividade aumenta a reabsorção óssea. O exercício diário de levantamento de peso moderado aumenta a formação de osso e deve ser encorajado. O uso de medicação como glicocorticoides aumenta o risco de fraturas e deve ser utilizado nas menores doses efetivas pelo menor intervalo possível de tempo. Para prevenir quedas, é recomendável usar calçados sensatos, superfícies não escorregadias e evitar medicamentos como calmantes.

Dieta e suplementos

Uma dieta equilibrada é essencial para manter a matriz de proteína do osso. Um IMC baixo aumenta o risco de fratura⁷⁹. As mulheres pós-menopáusicas precisam de uma ingestão de referência (DRI) de 1200 mg de cálcio elementar⁸⁰. A suplementação de cálcio deve restringir-se a cobrir a lacuna entre a ingestão diária e a DRI. Doses mais elevadas podem estar associadas a dano cardiovascular⁸¹ e cálculos renais.

A vitamina D é essencial para a absorção do cálcio. Em torno de 60% dos pacientes mais velhos podem ter níveis inadequados de vitamina D como resultado de mudanças na pele relacionadas a idade e exposição inadequada à luz solar. O *Institute of Medicine* nos EUA recomenda uma DRI de 600 IU para mulheres com idade entre 51–70 anos e 800 IU depois dos 70. Demonstrou-se que a suplementação de vitamina D diminui de forma independente o risco de queda em pacientes idosos⁸².

Intervenções farmacológicas para prevenção

O início da menopausa é uma oportunidade ideal para avaliar o risco de osteoporose e fraturas associadas. Isso pode ser feito através de fatores de risco conhecidos e pela medida da densidade óssea pela densitometria por absorção de raios-X de dupla energia. Um modelo integrado como o FRAX (<http://www.shef.ac.uk,2014>) pode prever a probabilidade de fratura em 10 anos. O limiar para intervenção farmacológica nos EUA é um risco de fratura em 10 anos de 5% para o quadril e de 20% para qualquer fratura da osteoporose. É preciso pesar as vantagens de usar apenas medidas de estilo de vida contra a necessidade de intervenções farmacológicas, com o objetivo de evitar a morbidade e a mortalidade das fraturas osteoporóticas.

Nesta seção, não estamos tratando de agentes para o *tratamento* de osteoporose estabelecida, definida por um escore *T* de $< -2,5$, ou da presença de fraturas de fragilidade já existentes.

Agentes que inibem a reabsorção

Uso de TH

Sabe-se há muitos anos que a perda óssea associada à menopausa pode ser evitada pelo uso de TH, de forma dose-dependente. Os resultados do estudo WHI forneceram as primeiras evidências de ECRs de que a TH ou estrogênio isolado reduzem o risco de todas as fraturas relacionadas à osteoporose, mesmo em pacientes com baixo risco para fraturas⁸³. Com base nos resultados iniciais do WHI, concluiu-se que, considerados os efeitos negativos da TH sobre outros desfechos da doença, não havia benefício líquido^{84,85}. Essa conclusão foi questionada em vista da reanálise dos dados do estudo WHI^{86,87}. O início da TH antes dos 60 anos ou em até 10 anos após a menopausa (janela de oportunidade) representa um risco muito pequeno⁸⁸. Um relatório recente das principais sociedades mundiais de menopausa afirmou que a TH é efetiva e apropriada para a prevenção de fraturas relacionadas à osteoporose quando iniciada na janela de oportunidade. A recomendação não limita a duração do uso, desde que esteja de acordo com as metas de tratamento e fatores de segurança individualizados⁸⁹.

O câncer de mama é a principal preocupação de segurança em termos da duração da terapia, mas isso parece estar limitado ao uso de certos progestógenos. O risco pode ser reduzido pelo uso de progestógenos mais naturais ou bazedoxifene (BZA) para opor-se ao efeito do estrogênio no endométrio⁹⁰. Deve-se observar que as únicas evidências que comprovam a eficácia da TH para fraturas referem-se a uma dose diária de CEE de 0,625 mg. A TH é especialmente útil na paciente mais jovem com osteopenia. Não há provas de eficácia nessa categoria para a maior parte das outras terapias ósseo-específicas.

Moduladores seletivos de receptores de estrogênio

Os moduladores seletivos de receptores do estrogênio (SERMs) são um grupo complexo de moléculas sintéticas que mimetizam os efeitos positivos do estrogênio sobre os ossos e os lipídios sem estimular os receptores de estrogênio na mama e endométrio. Uma dose diária de 60 mg de raloxifeno reduz a perda óssea associada à menopausa, mas não há evidências de proteção contra fraturas na análise primária de mulheres osteopênicas, embora, em pacientes com osteoporose estabelecida, o risco de fratura vertebral seja reduzido em 34–51% sem qualquer efeito sobre fraturas não vertebrais⁹¹. O raloxifeno reduz em 76% o risco de câncer invasivo positivo para receptores de estrogênio⁹². Diferentemente do estrogênio, o raloxifeno não trata os sintomas vasomotores da menopausa e pode, na verdade, causar calorões.

BZA é um SERM aprovado para a prevenção de fraturas vertebrais^{93,94}. Embora o seu efeito protetor contra fraturas seja comparável ao do raloxifeno, o BZA oferece proteção endometrial superior em comparação a todos os outros SERMs. Com isso, o BZA pode ser pareado com CEE para evitar os efeitos negativos do CEE no endométrio e mama, enquanto ainda trata os sintomas vasomotores associadas à menopausa e mantém a saúde vaginal e a densidade mineral óssea⁹⁵.

Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos são potentes inibidores da reabsorção óssea e são agentes eficazes na prevenção de fraturas na osteoporose estabelecida. Seu papel na prevenção em mulheres mais jovens com osteopenia isolada é limitado pelas seguintes razões:

- Constatou-se que o alendronato é ineficaz na prevenção de fraturas em pacientes com escore $T > -2.5$ e sem fraturas⁹⁶;
- A duração da terapia para prevenção em pacientes mais jovem é estimada em mais de 5 anos. O uso de bisfosfonatos por mais de 5 anos pode estar associado a fraturas atípicas do fêmur. As fraturas atípicas do fêmur ocorrem na região subtrocantérica da diáfise femoral, após trauma mínimo, são muitas vezes precedidas por dor prodrômica ou fratura de estresse e muitas vezes ocorrem bilateralmente. Um raio-X de uma fratura atípica do fêmur mostra uma fratura transversal ou oblíqua simples do fêmur, assim como espessamento cortical difuso da diáfise femoral proximal⁹⁷. Embora não haja provas conclusivas de uma relação causal entre os bisfosfonatos e fraturas de fragilidade atípicas⁹⁸, sugere-se interrupção do alendronato depois de 5 anos para um intervalo livre de medicamentos em pacientes com baixo risco de fratura⁹⁹.
- Osteonecrose da mandíbula é uma condição descrita como uma área de osso alveolar exposto na mandíbula ou maxilar por mais de 8 semanas em pacientes com tratamento corrente ou prévio com bisfosfonatos. A osteonecrose da mandíbula é principalmente confinada às intervenções terapêuticas para indicações oncológicas quando as doses são mais altas do que as aprovadas para fraturas.

Denosumabe

O denosumabe, um anticorpo monoclonal humano ao receptor ativador ligante do fator nuclear κB (RANKL), a uma dose subcutânea de 60 mg a cada 6 meses, reduz significativamente o risco de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril em pacientes com osteoporose estabelecida. Tem um papel limitado na prevenção em mulheres osteopênicas mais jovens. O denosumabe também pode ter efeitos imunológicos adversos¹⁰⁰.

PELE, CARTILAGEM E OUTROS TECIDOS CONJUNTIVOS

A perda de estrogênio na menopausa é associada à perda de tecido conjuntivo na derme, nas camadas arteriais intermediárias e disco intervertebral e na cartilagem articular. A osteoartrite pode ser particularmente debilitante e é uma causa importante de morbidade em muitas mulheres após a menopausa. A osteoartrite vai afetar 59,4 milhões de pessoas nos EUA até 2020; só para a osteoartrite do joelho, a incidência é de 240 em 100 000 pessoas-ano¹⁰¹. A osteoartrite foi considerada como ficando atrás apenas da DC como causa de incapacidade laboral em pessoas com mais de 50 anos. As consequências econômicas da osteoartrite nos EUA representam \$100 bilhões anualmente, um montante que deve aumentar em 25% até 2020¹⁰². Apesar de ser mais comum nos homens do que nas mulheres antes da menopausa, passa a ser mais comum em mulheres após a menopausa. A identificação de mulheres com história familiar de artrite ou que começam a sentir o enrijecimento das juntas e imobilidade ao início da menopausa é importante e pode permitir intervenções como fisioterapia, perda de peso, exercício físico e agentes anti-inflamatórios¹⁰³.

Existem dados que sugerem que o estrogênio pode ter um papel de melhorar ou diminuir o risco de osteoartrite¹⁰⁴.

DEMÊNCIA, DECLÍNIO COGNITIVO E DEPRESSÃO

Mais do que o câncer, a demência é a principal preocupação de saúde de muitos adultos mais velhos. Durante a transição natural da menopausa e o início de pós-menopausa, algumas mulheres experimentam esquecimento e outros sintomas cognitivos que podem trazer preocupações inquietantes com o declínio mental. Durante a transição menopáusicas, pode de fato haver reduções modestas em aspectos da atenção¹⁰⁵, mas a menopausa natural em si não parece levar a uma piora da memória¹⁰⁶. Para muitas capacidades cognitivas, um declínio sutil tem início bem mais cedo na vida adulta¹⁰⁷ e não há evidências de uma mudança de trajetória na época da menopausa. A menopausa prematura tem sido menos estudada¹⁰⁸ e a menopausa cirúrgica em idade relativamente jovem é ligada a um risco maior de comprometimento cognitivo ou demência^{109,110}.

O envelhecimento cognitivo é conceitualmente separado dos processos patológicos que subjazem formas específicas de demência. A doença de Alzheimer, de longe a causa mais comum de demência, se caracteriza por placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares¹¹¹. Uma característica conspícua é a agregação e a propagação de proteínas aberrantes e mal dobradas, como a β -amiloide. Na autópsia, as alterações do Alzheimer são muitas vezes encontradas em conjunto com outras patologias, elas próprias causadoras de demência¹¹². Incluem-se aí o infarto (demência vascular), corpos de Lewy (demência com corpos de Lewy) e inclusões TDP-43 (demência frontotemporal). Um paciente pode desenvolver demência com uma carga relativamente modesta de placas e emaranhados se outra patologia estiver presente simultaneamente¹¹².

Como a demência se deve à patologia de Alzheimer isoladamente ou em combinação com outras patologias¹¹², as estratégias para manter a saúde cognitiva enfocam a prevenção da doença de Alzheimer. Os biomarcadores bioquímicos e metabólicos da doença de Alzheimer podem preceder em décadas os sintomas da demência¹¹³; portanto, a prevenção de um grau suave de comprometimento cognitivo e da demência em fases tardias da vida pode exigir intervenções muito antes de uma idade avançada. Os três focos gerais são (1) melhorar a saúde do cérebro, (2) melhorar a reserva cognitiva e (3) reduzir a patologia do Alzheimer.

Melhora na saúde do cérebro

Uma carga maior de patologia de Alzheimer pode ser tolerada por um cérebro de outra forma saudável antes de ser atingido o limiar dos sintomas clínicos. A DCV é uma meta atraente para intervenções preventivas. As patologias de DCV e Alzheimer comumente co-ocorrem¹¹², e é possível que compartilhem fatores de risco¹¹⁵. Tais fatores incluem hipertensão, diabetes, hiperlipidemia, obesidade da meia-idade e tabagismo. A melhora cardiovascular pode ter um impacto direto da patologia de Alzheimer (através de efeitos sobre o estresse oxidativo ou citoquinas inflamatórias, por exemplo), mas o efeito primário é provavelmente resultante de redução na aterosclerose intracranial e pequenos infartos^{112,116}. Seria de esperar que as estratégias para melhorara a saúde cardiovascular retardassem o início não apenas da demência vascular, mas também da demência disparada pela progressão do Alzheimer.

Aumento da reserva cognitiva

A reserva cognitiva implica maior capacidade, eficiência ou redundância em termos de áreas do cérebro e rotas neurais utilizadas quando uma tarefa cognitiva é realizada¹¹⁷. Existem evidências consistentes de que pessoas de maior inteligência, com maior nível educacional e envolvidas em ocupações cognitivamente exigentes têm menor risco para doença de Alzheimer. Atividades de lazer e engajamento social também podem reduzir o risco, presumivelmente em parte através de mecanismos semelhantes. Não há evidências a favor de uma ou outra atividade mental em particular.

Redução da patologia do Alzheimer através de atividade física

Uma robusta literatura vincula o exercício aeróbico à manutenção cognitiva e à redução do risco de Alzheimer^{118,119}. A redução estimada no risco de Alzheimer é em torno de 28%¹¹⁹. Em modelos animais¹²⁰ e em seres humanos¹²¹, o exercício físico reduz a deposição de β -amiloide no cérebro. Em adultos saudáveis, o exercício também aumenta o volume do hipocampo¹²², uma região do cérebro que é criticamente importante para a memória. Outros efeitos do exercício podem ser mediados por fatores neurotróficos induzidos pelo exercício¹²³⁻¹²⁵.

Redução da patologia do Alzheimer: terapia com estrogênio

Os estrogênios podem afetar a patologia do Alzheimer. Após remoção cirúrgica de ovários, o estradiol reduz a deposição de β -amiloide em ratos transgênicos que desenvolvem uma doença tipo Alzheimer¹²⁶. Outros efeitos sobre a plasticidade neural, neurogênese, estresse oxidativo e metabolismo cerebral poderiam reforçar a reserva cerebral¹²⁷⁻¹²⁹. Contudo, são controversos os efeitos da terapia hormonal que contém estrogênio sobre o risco de demência. Os achados do *Women's Health Initiative Memory Study* indicam que o uso de CEE/MPA em mulheres acima dos 65 anos duplica o risco de demência¹³⁰, embora não sejam significativas as alterações na presença de CEE isoladamente. Ao contrário, a terapia hormonal utilizada após a menopausa cirúrgica¹⁰⁹ por mulheres pós-menopáusicas mais jovens (mas não por mulheres pós-menopáusicas mais velhas)¹³¹ e durante a meia-idade (mas durante períodos mais tardios)^{132,133} associa-se a menor risco de Alzheimer. Uma possibilidade é que os efeitos do estrogênio no risco de Alzheimer sejam modificados pela idade ou proximidade temporal à menopausa¹³⁴. Não se sabe se os achados do estudo WHI em mulheres com 65 anos ou mais podem ser generalizados para mulheres no início da quinta década de vida – mulheres que provavelmente considerarão a terapia hormonal para sintomas vasomotores de moderados a severos. Tampouco se sabe se um confundimento não reconhecido em estudos observacionais de mulheres pós-menopáusicas mais jovens não poderia ter levado a inferências inválidas sobre a redução do risco. Para desfechos cognitivos na ausência de demência, as evidências são agora mais seguras. Dados convincentes de ensaios clínicos indicam que a TH não afeta de forma apreciável as habilidades cognitivas de mulheres pós-menopáusicas relativamente saudáveis^{135,136}. Uma motivo de preocupação é a pouca representação, até a presente data, das mulheres com menopausa prematura na pesquisa.

Depressão

As mulheres têm duas vezes mais chance de desenvolver depressão do que os homens¹³⁷. A transição menopáusicas pode ser um período de maior vulnerabilidade, mas o risco de depressão não parece ser elevado na pós-menopausa tardia¹³⁸. A depressão está fortemente associada com o risco de doença de Alzheimer^{139,140}, mas a associação pode não ser causal. Algumas instâncias de depressão iniciada na fase adulta podem ser disparadas pelo emaranhado neurofibrilar em núcleos serotoninérgicos e noradrenérgicos do tronco encefálico muito antes da emergência de sintomas cognitivos^{141,142}; esses sistemas neurotransmissores estão implicados na depressão. A inflamação e o estresse oxidativo¹³⁹ podem predispor tanto à depressão quanto à doença de Alzheimer. O cortisol está implicado mais diretamente. Os níveis desse hormônio de estresse aumentam com a depressão. Níveis mais altos podem reduzir a reserva cerebral através de efeitos deletérios no hipocampo e podem possivelmente contribuir também para o acúmulo de β -amiloide^{143,144}.

Estratégias para combater o declínio cognitivo e a demência

Infelizmente, as evidências atuais não endossam fortemente nenhuma estratégia de redução de risco¹¹⁹, embora apoiem alguns enfoques mais do que outros. A saúde cerebral deve ser reforçada pela melhoria de fatores cardiovasculares; a reserva cognitiva deve ser aumentada por atividades mentalmente estimulantes, ocupacionais e de lazer e pelo engajamento social; e a patologia do Alzheimer deveria ser atacada através de atividade física aeróbica regular¹¹⁴. A depressão deve ser reconhecida e tratada e as mulheres não devem iniciar terapia hormonal na sexta década de vida ou mais tarde. A falta de certeza quanto a atividades efetivas reforça a necessidade de ensaios pragmáticos e de eficácia bem desenhados.

RISCO DE CÂNCER

Em 2012, de um total de 14,1 milhões [de casos de câncer], 6,7 milhões foram registrados em mulheres em todo o mundo¹⁴⁵. O número total deve aumentar para 24 milhões em 2035. O câncer de mama é o mais comum (1,67 milhão de casos novos em 2012), seguido pelo câncer colorretal (614 000), de pulmão (583 000), cervical (528 000), de estômago (320 000), endométrio (320 000) e ovário (239 000). Sozinho, o câncer de mama contribui com 25,2% dos casos, e os três primeiros contribuem com mais de 43% de todos os casos de câncer. As taxas de câncer são 1,8 vez mais altas em países mais desenvolvidos em comparação aos países menos desenvolvidos, exceto o câncer de colo uterino. O país com a maior taxa de câncer em mulheres é a Dinamarca (328,8/100 000), seguida pelos EUA (297,4/100 000) e a República da Coreia (293,6/100 000)¹⁴⁵. A incidência específica por idade de diversos tipos de câncer varia em diferentes regiões do mundo. Para o câncer de mama, a incidência aumenta após a menopausa, enquanto na Ásia esse câncer é maior antes ou na menopausa. As taxas de mortalidades por câncer também variam de acordo com o tipo de câncer e a região do mundo, mas em geral aumentam com a idade.

Triagem para câncer

Fatores genéticos parecem contribuir significativamente para o risco de diversos tipos de câncer. Embora alguns polimorfismos de interesse tenham sido identificados, uma triagem maciça para mutações específicas

é impraticável neste momento, porém poderá se tornar mais comum no futuro. Entre as mais de 20 mutações identificadas para câncer de mama, cada uma explica uma pequena porcentagem de casos. Por exemplo, as mutações em BRCA1 e BRCA2 associam-se a apenas 5% dos casos de câncer de mama¹⁴⁶.

A incidência e a mortalidade podem ser, pelo menos em parte, controladas por programas de triagem. Talvez o melhor exemplo seja o câncer de colo de útero. O câncer de colo de útero pode ser praticamente erradicado pela implementação de triagem por teste Papanicolaou ou possivelmente detecção de HPV. Uma redução drástica na incidência e mortalidade por câncer de colo de útero foi observada em todos os países que adotaram triagem sistemática. Além disso, a vacina contra HPV está agora disponível e também é associada com uma diminuição em todas as doenças ligadas à infecção por HPV (câncer oral, anal e de colo de útero). Para os países em desenvolvimento, a OMS recomenda a realização de Papanicolaou a cada 10 anos a partir dos 30 anos.

A mortalidade por câncer de mama diminuiu significativamente em países que possuem programa de triagem. Recomenda-se triagem com mamografia (a cada dois anos na maioria dos países) entre os 50 e os 74 anos. No caso de mulheres de alto risco, a triagem pode iniciar mais cedo e ser anual. A ressonância magnética é reservada para mulheres detectadas como portadoras das mutações de BRCA1/2, com base em testes realizados devido a casos de câncer de mama na família; ou mulheres com mamografias de difícil interpretação. Diferentes estratégias são propostas para câncer de cólon. A testagem de sangue oculto nas fezes (FOBT) é o exame mais amplamente empregado para a triagem de cânceres colorretais e o único exame de triagem atualmente recomendado pela União Europeia. Como os cânceres colorretais sangram apenas de forma intermitente, a FOBT precisa ser repetida a cada ano ou a cada dois anos. Embora a sensibilidade do exame seja baixa, uma metanálise Cochrane quantificou uma redução relativa na mortalidade de 16%¹⁴⁷. A colonoscopia é a melhor ferramenta diagnóstica, mas não foi rigorosamente avaliada em ensaios randomizados; a colonoscopia virtual é uma técnica nova, mas ainda não conquistou um lugar na prática médica.

Não há testes específicos de triagem validados para a detecção de câncer endometrial, ovariano, de pulmão e outros, embora muitos testes sejam usados clinicamente. Espera-se, contudo, que possa haver um perfil molecular mais específico para certos tipos de câncer no futuro. Anamnese e exames físicos anuais ainda são uma parte importante do processo de triagem para câncer, e a história familiar de certos tipos de câncer pode justificar testes diagnósticos mais específicos. Uma história de tabagismo expressivo pode justificar exames de imagem do pulmão.

Fumo, álcool, IMC elevado, aspectos da dieta e atividade física são os principais fatores de risco modificáveis. O controle desses fatores pode diminuir a incidência de câncer, como relatado previamente¹⁴⁸. Estima-se que um terço de aproximadamente 572 000 mortes por câncer nos EUA possam ser atribuídos a hábitos alimentares e de exercício físico e outro terço ao uso de produtos do tabaco¹⁴⁹. No estudo europeu de coorte EPIC, a adesão a estratégias de estilo de vida, utilizando um sistema de escore, resultou na redução de risco nos participantes na faixa de 16% para câncer de mama, 27% para câncer colorretal, 14% para câncer de pulmão e 23% para câncer do endométrio¹⁵⁰. Em geral, 12,6% (IC95% 3,6–21,4%) de todos os tipos de câncer poderiam ter sido evitados na população total do estudo.

Parar de fumar e reduzir o consumo de álcool (< 15 g/dia) são fatores importantes. Recomendações específicas para itens da dieta (menos gordura, mais fibra, menos carnes e especificamente menos carne vermelha) e exercício têm sido estudadas e estão especificadas nas Diretrizes da *American Cancer Society*¹⁵¹. Exercício “vigoroso” é normalmente recomendado por pelo menos 2 a 3 horas/ semana. Não há evidências conclusivas do benefício de vários tipos de suplementos como vitaminas e minerais.

O uso de TH não deve ser pensado como uma estratégia para diminuir o risco de câncer. Contudo, estudos observacionais mais antigos sugerem uma diminuição na mortalidade por câncer com TH; o câncer total diminuiu 20% no grupo de 50–59 anos com CEE no estudo WHI⁵ e, novamente no WHI, a CEE isolada mostrou uma diminuição na mortalidade por câncer de mama e na mortalidade geral após 10 anos¹⁵². Também há evidências fortes de um efeito protetor contra o câncer de cólon com TH. Por outro lado, o câncer de mama pode aumentar com uso prolongado de doses padronizadas de estrogênio em combinação com certas progestogênicas; o estrogênio isoladamente diminui o risco ou aumenta marginalmente o risco com uso muito prolongado (10–15 anos)⁹⁰.

Em conclusão, a triagem e a avaliação de risco (eventualmente com ferramentas genéticas e novas ferramentas moleculares) devem ser amplamente utilizadas. Modificar o estilo de vida, com adesão persistente a dieta e exercício, e evitar certas exposições (inclusive tabaco e álcool) diminuirá o risco de câncer.

CONSIDERAÇÕES PARA O USO DE TH PARA PREVENÇÃO: PREOCUPAÇÕES RELATIVAS À ANÁLISE DO ESTUDO WHI

Apesar das desconfianças relativas a um possível aumento no risco de câncer de mama, no final do século XX acreditava-se que o alívio dos sintomas da menopausa, juntamente com os efeitos benéficos da TH no risco de DC, fraturas osteoporóticas e câncer do intestino grosso, justificavam o uso de TH.

Em 2002, os primeiros resultados relatados do estudo WHI⁸³, um ensaio clínico de CEE/MPA versus placebo, mudaram radicalmente essa percepção. O ensaio foi terminado após uma mediana de 5,2 anos de seguimento porque supostamente estabeleceu, de forma surpreendente, que a terapia de CEE/MPA não reduz o risco de DC – ao invés disso, de fato aumenta esse risco; que CEE/MPA de fato causa câncer de mama; e que um “índice global” que sintetiza os riscos de DC, câncer de mama, AVC, embolia pulmonar, câncer colorretal, câncer endometrial, fratura do quadril e mortalidade por todas as causas indicou que, em geral, os riscos ultrapassavam os benefícios.

Houve considerável publicidade em torno dos achados do WHI e, a partir de 2002, o uso de TH declinou rapidamente em todo o mundo. Nos EUA, por exemplo, o uso de TH caiu 66%¹⁵³. Esse declínio foi acentuado em 2005, quando um ensaio clínico do WHI, de CEE versus placebo¹⁵⁴, foi interrompido após um seguimento de 7,2 anos devido ao aumento no risco de AVC. Naquele ensaio, contudo, evidências estatísticas robustas sugeriam que o CEE não aumentava o risco de câncer de mama, e evidências mais limítrofes sugeriam que o CEE poderia inclusive reduzir o risco.

Ao longo dos anos, outros ensaios do WHI foram publicados⁵. Em 2013, foram relatados os efeitos globais de CEE/MPA e CEE após um acompanhamento de 13 anos⁵. Nesse relatório, os riscos para os desfechos em

questão foram estimados para os períodos antes do fim dos ensaios (as fases de “intervenção”) e para os períodos após o fim dos ensaios (as fases “pós-intervenção), quando as mulheres estavam “não cegadas” e liberadas para usar ou não a TH. A conclusão geral nesse último relatório foi de que a TH não deveria ser usada para a prevenção de doenças crônicas. Isso se derivou em grande parte de dados do grupo que recebeu CEE/MPA (todas as idades) e teve grande influência da percepção acerca do risco aumentado de câncer de mama.

Recentemente, a validade dos achados do WHI¹⁵⁵ foi avaliada pela aplicação às evidências de critérios epidemiológicos geralmente aceitos para determinar causa (ou prevenção)¹⁵⁶⁻¹⁵⁸. A conclusão dessa revisão foi de que não é possível afirmar que esteja estabelecido que a TH não deve ser usada para prevenção de doenças.

Primeiro, o “índice global” não é uma ferramenta validada e não foi uma justificativa legítima para a interrupção do ensaio CEE/MPA: DC, câncer de mama, AVC, embolia pulmonar, câncer colorretal, câncer endometrial e fratura do quadril são entidades clínicas e patológicas distintas, com distribuições étnicas e etárias diferentes e diferentes determinantes genéticos e ambientais, dosagem e duração dos efeitos. Estatisticamente, embora seja possível sintetizar os riscos dessa ampla gama de desfechos distintos em uma única estimativa, em termos clínicos ou epidemiológicos, usar essa estimativa única para avaliar o benefício geral em comparação ao risco não é uma alternativa válida.

Além disso, o “índice global” tinha vieses. O risco de fraturas do quadril e vértebras foi significativamente reduzido. Entretanto, embora ambas as fraturas tenham sido originalmente incluídas no “índice global”, por razões não explicadas, as fraturas vertebrais foram retiradas. O efeito da remoção foi a introdução de viés no “índice global”, tornando-o mais aparentemente adverso. Ainda, o WHI não utilizou detecção rotineira de raio-X e, dessa forma, não captou as fraturas radiológicas assintomáticas. As altas taxas de interrupção no braço de tratamento ativo (42%) e o cruzamento para tratamentos ativos no braço placebo (10,7%) diluem ainda mais o efeito da TH na redução de fraturas e levantam a pergunta acerca do uso de análise por intenção de tratar.

A consideração de risco x benefício seria presumivelmente diferente dependendo da população em estudo. Tal consideração seria diferente, por exemplo, para mulheres com doença mamária benigna, uma história familiar de câncer de mama, hipertensão, hiperlipidemia, osteoporose e assim por diante; a aplicabilidade de um índice global geral a qualquer mulher individual é questionável.

Segundo, especialmente devido ao sangramento uterino, as taxas respectivas de “de-cegamento” nos recipientes de CEE/MPA e placebo foram de 44,4% e 6,4%⁸³. Inevitavelmente, a taxa consideravelmente mais alta dos usuários de CEE/MPA resultou na detecção seletivamente enviesada de câncer de mama que de outra forma seria “cl clinicamente silencioso”. Além disso, o risco significativamente maior de câncer de mama foi limítrofe e dependente de ter sido definido como “desfecho primário”. No protocolo original, o câncer de mama foi especificado como “desfecho secundário”. Se a definição não tivesse sido mudada, a associação não teria sido estatisticamente significativa e poderia ter sido resultado do acaso.

As evidências de que o risco maior de câncer de mama em usuárias de CEE/MPA tinha viés foram reforçadas pelos achados da WHI em mulheres que receberam CEE (no qual o de-cegamento foi de apenas

2%). Naquele ensaio, evidências estatisticamente robustas e sem viés sugeriram que CEE não aumenta o risco de câncer de mama; e o risco diminui de forma estatisticamente significativa em mulheres com adesão ao tratamento e nos dados de 10 anos de acompanhamento¹⁵². Os achados não enviesados relativos a CEE levantam a possibilidade de que os achados com viés para CEE/MPA podem ter sido espúrios. Além disso, quando foram feitos ajustes aos dados primários para variáveis de confundimento, o grupo como um todo não teve um aumento estatístico de câncer de mama¹⁵⁹. Esses dados também mostraram que o aumento no risco apenas se aplicava a mulheres que haviam usado TH anteriormente¹⁵⁹.

Em terceiro lugar, o aumento no risco de DC originalmente relatado para usuárias de CEE/MPA declinou ao longo do seguimento e, com o passar do tempo, os achados para DC passaram a ser inconsistentes e não estatisticamente significativos. O aumento inicialmente relatado de DC aos 5,2 anos⁸³ não era mais significativo após 5,6 anos⁵ e, aos 13 anos, nem sequer estava presente. É provável que as taxas diferenciadas de “de-cegamente” nos grupos CEE/MPA e placebo tenham resultado em detecção enviesada de DC de outra forma “cl clinicamente silenciosa” em usuárias de CEE/MPA. Consequentemente, um risco reduzido de DC não foi excluído no estudo WHI.

Em resumo as três razões originais para a interrupção do ensaio CEE/MPA – aumento no risco de câncer de mama, aumento no risco de DC e um “índice global” adverso – não eram válidas. Adicionalmente, as melhores evidências sugerem que o uso de estrogênio sem oposição não aumenta o risco de câncer de mama e pode, inclusive, reduzir esse risco.

No lado adverso da equação, só o que foi estabelecido ou confirmado pelos ensaios do WHI foi que CEE/MPA (e presumivelmente também CEE) aumenta o risco de embolia pulmonar e, possivelmente, de AVC, embora para essa análise não tenha sido aplicado rigor estatístico. Também não é em absoluto claro que esses efeitos adversos contrabalancem os bem estabelecidos riscos reduzidos de fraturas osteoporóticas e câncer colorretal em usuárias TH.

Partindo da suposição extrema de que todos os aumentos de risco identificados no estudo WHI tenham sido causais, e de que todas as reduções de risco tenham sido protetoras, os riscos absolutos (taxas de incidência em mulheres não-expostas subtraídas das taxas em mulheres expostas) foram estimados⁵. As taxas de incidência atribuíveis à exposição variaram de -7 a 11 por 10 000 mulheres por ano. Isso é: mesmo que as limitações do estudo WHI fossem deixadas de lado por enquanto, com base em suposições do “pior cenário” ou do “melhor cenário”, as mudanças na incidência atribuíveis a TH foram eventos bastante incomuns.

Finalmente, no estudo WHI, apenas CEE e MPA oral foram estudados. Os produtos atualmente em uso têm efeitos biológicos diferentes e são, muitas vezes, prescritos em doses mais baixas e vias distintas. Portanto, as recomendações do WHI contra o uso de TH para prevenção de doenças crônicas não se justificam. A deturpação e a interpretação exagerada de evidências limitadas, contudo, resultaram em prejuízo considerável à saúde e ao bem estar de mulheres menopáusicas.

TH COMO POSSÍVEL TERAPIA DE PREVENÇÃO APÓS A MENOPAUSA

As questões estatísticas e interpretativas dos ensaios hormonais do WHI não permitem concluir que a TH não tem um papel de prevenção, como dito anteriormente. Além disso, é preciso considerar que a análise de

risco-benefício é bem diferente em mulheres mais jovens, como repassado na seção sobre DCV. A cessação abrupta de TH pela maioria das mulheres após os relatos iniciais do WHI, pelo medo de prejuízo, foi associada a um aumento nas fraturas osteoporóticas^{160,161}; um cálculo matemático sugeriu ainda que pode haver mais mortes por DC em mulheres com histerectomia que não usaram estrogênio¹⁶².

As mulheres próximas da menopausa, ou na faixa de 50–59 anos de idade, são as melhores candidatas para iniciar TH; não é adequado iniciar TH em mulheres mais velhas para fins de prevenção. Nesse grupo mais jovem de mulheres geralmente saudáveis, há evidências claras de benefício cardiovascular¹⁶³. A percepção amplamente citada de que mesmo as mulheres na faixa de 50–59 anos que recebem terapia combinada (CEE/MPA) têm maior risco de DC não foi um achado estatisticamente significativo. Como a análise de mulheres mais jovens no estudo WHI foi uma análise de subgrupo, foi dito que não podemos confiar nesses dados. Contudo, esses dados, especialmente para CEE isolado, são inteiramente consistentes com dados observacionais mais antigos e semelhantes aos de outro ECR, o DOPS, com 16 anos de seguimento⁷², e aos resultados de uma metanálise de 23 ECRs em mulheres com < 60 anos ou no intervalo de até 10 anos desde a menopausa, conforme apresentado na seção sobre DCV. Uma metanálise bayesiana que analisou dados observacionais e de ECR (embora questionável em termos estatísticos) também é consistente em mostrar redução na mortalidade em mulheres mais jovens com uso de TH⁶⁹. Embora o risco de AVC isquêmico possa ser observado em mulheres mais jovens (incluindo usuárias de contraceptivos orais), o grau de risco tem significância limítrofe e o risco absoluto em mulheres mais jovens é raro. Nos dados de seguimento de 13 anos, nos grupos de 50–59 anos recebendo CEE ou CEE/MPA, nenhum grupo teve aumento estatístico de AVC no período de intervenção ou seguimento⁵.

A hipótese do momento de início da TH propõe a existência de uma janela crítica de mais ou menos 6 anos desde o momento da menopausa para que haja um efeito protetor para DC. Os dados recentes do estudo ELITE confirmaram essa hipótese, considerando que as mulheres dentro do intervalo de até 6 anos desde a menopausa tiveram redução na espessura da carótida íntima com estradiol oral 1 mg ao longo do tempo, enquanto as mulheres com mais de 10 anos desde a menopausa não tiveram esse efeito¹⁶⁴. A hipótese do momento certo pode também ser relevante para a manutenção de função cognitiva e redução no risco de Alzheimer, embora os dados atualmente disponíveis seja insuficientes para permitir conclusões.

Considera-se que força dos achados relatados anteriormente é avaliada mais adequadamente por dados de mais longo prazo, com seguimento de pelo menos 10 anos. Os dados de 10 e 13 anos de seguimento das mulheres de 50–59 anos recebendo CEE no ensaio WHI mostraram uma redução estatisticamente significativa de IM e do índice global^{5,165}, e o DOPS mostrou dados de seguimento de 16 anos para um efeito protetor para desfechos cardiovasculares e mortalidade⁷². Esses dados também reforçam a análise de custo-efetividade que mostra que, quando a TH é iniciada cedo e continuada por 15–30 anos, os anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) aumentam em 1,5 ano a um custo de \$2400 por QALY, um resultado considerado muito custo-efetivo¹⁶⁶, de forma semelhante a outra análise em mulheres sintomáticas¹⁶⁷.

Em relação aos tipos de TH, os dados sobre proteção são menos convincentes com a adição de uma progestogena (MPA no WHI). A combinação fixa de CEE e MPA no WHI mostrou apenas uma tendência a benefício no grupo mais jovem. Mesmo assim, no DOPS, a inclusão de acetato de noretisterona sequencial

em mulheres com útero pareceu não atenuar os desfechos. Até que haja mais dados sobre diferenças nas formulações, a adição de progestogênicos na TH com o objetivo de evitar DC e mortalidade deveria ser feita com cautela e de forma individualizada. As progestogênicos sintéticos também já foram implicadas em risco de câncer de mama a longo prazo com TH.

Também não temos informações adequadas sobre os tipos de estrogênio para fins de prevenção. Enquanto certos riscos da TH, explicitamente trombose venosa profunda e AVC isquêmico (embora raros em mulheres mais jovens), possam ser reduzidos ou eliminados pelo uso de estrogênio transdérmico, não temos evidências, até este momento, sobre os benefícios cardiovasculares discutidos anteriormente. Diferenças na biologia de cada mulher, na genética e na suscetibilidade a fatores de risco sugerem que diversos tipos de TH serão necessários. Portanto, é provável que não exista um regime ideal de TH, e não é possível, neste momento, endossar um regime específico.

A decisão de usar TH como estratégia para prevenção em mulheres mais jovens depois da menopausa não é uma decisão simples. Contudo, como discutido acima, não existem outras terapias comprovadas, além de medidas de estilo de vida, que possam ser instituídas. Nas mulheres mais jovens com sintomas da menopausa, a decisão de tratar é clara. De forma semelhante, em mulheres mais jovens com alto risco de fratura por osteoporose, é forte o argumento a favor da TH. Em outras mulheres, outras questões, como qualidade de vida e fatores de risco, precisam talvez ser levadas em consideração de forma mais cuidadosa. Ainda assim, a TH pode ser considerada como parte do arsenal de prevenção em mulheres mais jovens selecionadas nessa categoria.

RESUMO DAS ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO

A avaliação dos riscos de doenças crônicas assume grande importância no início da menopausa. Isso inclui história, exame físico e análise de certos marcadores estabelecidos de risco e, no futuro, também de marcadores moleculares e genéticos. Os primeiros 10 anos após a menopausa são uma importante janela para intervenção.

Para todas as mulheres, é importante realizar ações com impacto no estilo de vida (dieta e exercício), controlar o peso corporal, realizar atividades mentalmente estimulantes e triagem periódica de câncer. Como parte desse arsenal, a TH deve ser considerada, especialmente em mulheres sintomáticas. Para além disso, a identificação de riscos específicos (por exemplo, osteoporose) pode justificar terapias de prevenção mais específicas.

CONCLUSÃO/SUMARIZAÇÃO

À medida que aumenta a expectativa de vida, as mulheres em todo o mundo terão mais anos de vida após a menopausa. Melhorar a qualidade de vida das mulheres após a menopausa deve ser o objetivo de todos os que trabalham com saúde das mulheres. *As doenças crônicas, conforme descrevemos, iniciam-se em torno dos 60 anos de idade; portanto, há uma importante janela de mais ou menos 10 anos desde o momento da*

menopausa para promover um impacto significativo na prevenção. O início da menopausa prenuncia essa importante oportunidade. Para cada uma das doenças listadas anteriormente, há boas evidências para reforçar mudanças no estilo de vida (dieta e exercício) e para a cessação do tabagismo e do consumo excessivo de álcool como forma de diminuir a incidência dessas doenças. Além disso, há fortes evidências que sugerem que a TH pode ser considerada como parte dessa estratégia ampla.

Conflito de interesses Professor S. R. Davis recebeu uma bolsa de pesquisa no. 1041853 de NHMRC Australia, remuneração por consultorias de Trimel Pharmaceuticals Canada, e financiamento incondicional de Lawley Pharmaceuticals Australia e Besins Healthcare; Dr T. J. de Villiers recebeu honorários por palestras de Bayer, Abbott e Pfizer e por atuar como membro de Conselhos Consultivos para Merck e Amgen, assim como auxílio viagem de Pfizer; Professor A. Gompel recebeu honorários por palestras de Viropharma e recursos financeiros para uma organização sem fins lucrativos em troca de consultoria para Behring, Richter, e Shire; Dr W. J. Mack recebeu uma bolsa de pesquisa como co-investigador para os National Institutes of Health (NIH); Professor S. Shapiro recebeu honorários para atuar como membro de Conselhos Consultivos para Bayer Schering e Merck; Professor R. J. Baber recebeu honorários por palestras para Abbott Pharmaceuticals. Os Professores R. A. Lobo, V. W. Henderson, H. N. Hodis e M. A. Lumsden não tem conflito de interesses a declarar.

Fontes de financiamento Nenhuma.

References

1. Gold EB, Bromberger J, Crawford S, *et al.* Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol* 2001;153:865–74
2. Dratva J, Gomez RF, Schindler C. Is age at menopause increasing across Europe? Results on age at menopause and determinants from two population-based studies. *Menopause* 2009;16:385–94
3. Kriplani A, Banerjee K. An overview of age of onset of menopause in northern India. *Maturitas* 2005;52:199–204
4. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, *et al.* The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;326:1406–16
5. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, *et al.* Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353–68
6. Kim C, Cleary PA, Cowie CC, *et al.* Effect of glycemic treatment and microvascular complications on menopause in women with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Cohort. *Diabetes Care* 2014;37:701–8
7. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, *et al.* Heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:e28–292
8. Ebong IA, Watson KE, Goff DC Jr, *et al.* Age at menopause and incident heart failure: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Menopause* 2014 Jan 13. Epub ahead of print
9. Wellons M, Ouyang P, Schreiner PJ, Herrington DM, Vaidya D. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Menopause* 2012;19:1081–7

10. Tom SE, Cooper R, Wallace RB, Guralnik JM. Type and timing of menopause and later life mortality among women in the Iowa Established Populations for the Epidemiological Study of the Elderly (EPESE) cohort. *J Womens Health (Larchmt)* 2012;21:10–16
11. Compston J. How to manage osteoporosis after the menopause. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:1007–19
12. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2005;16(Suppl 2):S3–7
13. Pirro M, Fabbriani G, Leli C, *et al.* High weight or body mass index increase the risk of vertebral fractures in postmenopausal osteoporotic women. *J Bone Miner Metab* 2010;28:88–93
14. Briggs AM, Greig AM, Wark JD. The vertebral fracture cascade in osteoporosis: a review of aetiopathogenesis. *Osteoporos Int* 2007;18:575–84
15. Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2011;7:137–52
16. Hosseini MS, Arab M, Nemati HB, *et al.* Age-specific incidence rate change at breast cancer and its different histopathologic subtypes in Iran and Western countries. *Pak J Med Sci* 2013;29:1354–7
17. Zhang Y, Liu H, Yang S, Zhang J, Qian L, Chen X. Overweight, obesity and endometrial cancer risk: results from a systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Markers* 2014;29:e21–9
18. Lee H, Li JY, Fan JH, *et al.* Risk factors for breast cancer among Chinese women: a 10-year nationwide multicenter cross-sectional study. *J Epidemiol* 2014;24:67–76
19. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet No. 311, May 2012. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
20. Pace G, Silvestri V, Guala L, Vicentini C. Body mass index, urinary incontinence, and female sexual dysfunction: how they affect female postmenopausal health. *Menopause* 2009;16:1188–92
21. Connolly BS, Barnett C, Vogt KN, Li T, Stone J, Boyd NF. A meta-analysis of published literature on waist-to-hip ratio and risk of breast cancer. *Nutr Cancer* 2002;44:127–38
22. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569–78
23. Istvan J, Zavela K, Weidner G. Body weight and psychological distress in NHANES I. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16:999–1003
24. Cicuttini FM, Baker JR, Spector TD. The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study. *J Rheumatol* 1996;23:1221–6
25. Botlero R, Davis SR, Urquhart DM, Shortreed S, Bell RJ. Age-specific prevalence of, and factors associated with, different types of urinary incontinence in community-dwelling Australian women assessed with a validated questionnaire. *Maturitas* 2009;62:134–9
26. Global Health Observatory. Obesity. Geneva: World Health Organization, 2014. Available at: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/obesity
27. Jacoby E, Goldstein J, Lopez A, Nunez E, Lopez T. Social class, family, and life-style factors associated with overweight and obesity among adults in Peruvian cities. *Prev Med* 2003;37:396–405
28. Hajian-Tilaki KO, Heidari B. Prevalence of obesity, central obesity and the associated factors in urban population aged 20–70 years, in the north of Iran: a population-based study and regression approach. *Obes Rev* 2007;8:3–10
29. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, *et al.* The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 2011;378:804–14
30. Fonken LK, Workman JL, Walton JC, *et al.* Light at night increases body mass by shifting the time of food intake. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:18664–9

31. Sutin AR, Zonderman AB. Depressive symptoms are associated with weight gain among women. *Psychol Med* 2012;42:2351–60
32. Pan A, Lucas M, Sun Q, *et al.* Bidirectional association between depression and type 2 diabetes mellitus in women. *Arch Intern Med* 2010;170:1884–91
33. Cerhan JR, Moore SC, Jacobs EJ, *et al.* A pooled analysis of waist circumference and mortality in 650,000 adults. *Mayo Clin Proc* 2014;89:335–45
34. Farin HM, Abbasi F, Reaven GM. Body mass index and waist circumference both contribute to differences in insulin-mediated glucose disposal in nondiabetic adults. *Am J Clin Nutr* 2006;83:47–51
35. Sternfeld B, Wang H, Quesenberry CP Jr, *et al.* Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings from the Study of Women’s Health Across the Nation. *Am J Epidemiol* 2004;160:912–22
36. Guthrie JR, Dennerstein L, Dudley EC. Weight gain and the menopause: a 5-year prospective study. *Climacteric* 1999;2:205–11
37. Franklin RM, Ploutz-Snyder L, Kanaley JA. Longitudinal changes in abdominal fat distribution with menopause. *Metabolism* 2009;58:311–15
38. Abdulnour J, Doucet E, Brochu M, *et al.* The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: a Montreal–Ottawa New Emerging Team group study. *Menopause* 2012;19:760–7
39. Ho SC, Wu S, Chan SG, Sham A. Menopausal transition and changes of body composition: a prospective study in Chinese perimenopausal women. *Int J Obes (Lond)* 2010;34:1265–74
40. Han TS, van Leep EM, Serdeel JC, Lean ME. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence in a random sample. *BMJ* 1995;311:1401–5
41. Cust AE, Stocks T, Lukanova A, *et al.* The influence of overweight and insulin resistance on breast cancer risk and tumour stage at diagnosis: a prospective study. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113:567–76
42. Ding EL, Song Y, Manson JE, *et al.* Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *N Engl J Med* 2009;361:1152–63
43. Davis SR, Robinson PJ, Moufarege A, Bell RJ. The contribution of SHBG to the variation in HOMA-IR is not dependent on endogenous oestrogen or androgen levels in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:541–7
44. Flechtner-Mors M, Schick A, Oeztuerk S, *et al.* Associations of fatty liver disease and other factors affecting serum SHBG concentrations: a population based study on 1657 subjects. *Horm Metab Res* 2014;46:287–93
45. Inoue M, Maehata E, Yano M, Taniyama M, Suzuki S. Correlation between the adiponectin–leptin ratio and parameters of insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2005;54:281–6
46. Zhou G, Myers R, Li Y, *et al.* Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001;108:1167–74
47. Dubnov-Raz G, Berry EM. The dietary treatment of obesity. *Med Clin N Am* 2011;95:939–52
48. Buchanan D. Ethical standards to guide the development of obesity policies and programs. Comment on 'Ethical agreement and disagreement about obesity prevention policy in the United States'. *Int J Health Policy Manag* 2013;1:313–15
49. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, *et al.* Understanding weight gain at menopause. *Climacteric* 2012;15:419–29
50. Sorensen MB, Rosenfalck AM, Hojgaard L, Ottesen B. Obesity and sarcopenia after menopause are reversed by sex hormone replacement therapy. *Obes Res* 2001;9:622–6

51. Yuksel H, Odabasi AR, Demircan S, *et al.* Effects of oral continuous 17beta-estradiol plus norethisterone acetate replacement therapy on abdominal subcutaneous fat, serum leptin levels and body composition. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:381–7
52. Davis SR, Walker KZ, Strauss BJ. Effects of estradiol with and without testosterone on body composition and relationships with lipids in postmenopausal women. *Menopause* 2000;7:395–401
53. Goldberg R, Temprosa M, Otvos J, *et al.* Lifestyle and metformin treatment favorably influence lipoprotein subfraction distribution in the Diabetes Prevention Program. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3989–98
54. Merlotti C, Morabito A, Pontiroli AE. Prevention of type 2 diabetes; a systematic review and meta-analysis of different intervention strategies. *Diabetes Obes Metab* 2014 Jan 29. Epub ahead of print
55. Lee CM, Colagiuri R, Magliano DJ, *et al.* The cost of diabetes in adults in Australia. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;99:385–90
56. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus – present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:228–36
57. American Heart Association. <https://www.heart.org/ggIRisk/>
58. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, *et al.* Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006;114:82–96
59. Spring B, Ockene JK, Gidding SS, *et al.* Better population health through behavior change in adults: a call to action. *Circulation* 2013;128:2169–76
60. Maruthur NM, Wang N-Y, Appel LJ. Lifestyle interventions reduce coronary artery disease risk. Results from the PREMIER trial. *Circulation* 2009;119:2026–31
61. Saha S, Carlsson KS, Gerdtham U-G, *et al.* Are lifestyle interventions in primary care cost-effective? An analysis based on a Markov model, differences-in-differences approach and the Swedish Bjorknas study. *PLOS One* 2013;8, e80672:1–10
62. Hodis HN, Mack WJ. The timing hypothesis and hormone replacement therapy: a paradigm shift in the primary prevention of coronary heart disease in women. 1. Comparison of therapeutic efficacy. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:1005–10
63. Hodis HN, Mack WJ. The timing hypothesis and hormone replacement therapy: a paradigm shift in the primary prevention of coronary heart disease in women. 2. Comparative risks. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:1011–18
64. Walsh JME, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004;291:2243–52
65. Petretta M, Costanzo P, Perrone-Filardi P, Chiariello M. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2010;138:25–31
66. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, *et al.* The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376
67. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Salpeter EE. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006;21:363–6
68. Salpeter SR, Walsh JME, Greybe, E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004;19:791–804
69. Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, Buckley NS, Salpeter EE. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am J Med* 2009;122:1016–22
70. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, *et al.* Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306–13

71. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, *et al.* A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293–304
72. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, *et al.* Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial. *BMJ* 2012;345:e6409
73. Lawes CMM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* 2004;35:1024–33
74. Gutierrez J, Ramirez G, Rundek T, Sacco RL. Statin therapy in the prevention of recurrent cardiovascular events: a sex-based meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172:909–19
75. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, *et al.*; Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816–22
76. Cauley JA, Thompson DE, Ensrad KC, *et al.* Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 2000;11:556–61
77. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* 1977;7:407–13
78. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, *et al.* Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005–2025. *J Bone Miner Res* 2007;22:465–75
79. De Laet C, Kanis JA, Oden A, *et al.* Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005;16:1330–8
80. Institute of Medicine. website: www.iom.edu/Reports/2010/Dietary
81. Boland MJ, Avenell A, Baron JA, *et al.* Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3691
82. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett W, *et al.* Fall prevention by vitamin D treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2004;291:1999–2006
83. The 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* 2002;288:321–33
84. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, *et al.* Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women’s Health Initiative randomized trial. *J Bone Miner Res* 2006;21:817–28
85. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, *et al.* Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women’s Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1729–38
86. De Villiers TJ. Individualized therapy for osteoporosis prevention and treatment in women under 60. *Climacteric* 2009;12:210–12
87. De Villiers TJ, Stevenson J. The WHI: The effect of hormone replacement therapy on fracture prevention. *Climacteric* 2012;15:263–6
88. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, *et al.* Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;7:1465–77
89. De Villiers TJ, Gass MLS, Haines CJ, *et al.* Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2013;16:203–4
90. De Villiers TJ, Pines A, Panay N, *et al.* Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013;16:316–37

91. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, *et al.*; Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637–45
92. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, *et al.* for CORE Investigators. Continuing outcomes relevant to Evista; breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1751–61
93. De Villiers TJ, Chines AA, Palacios S, *et al.* Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Osteoporos Int* 2011;22:567–76
94. De Villiers TJ. Bazedoxifene: a novel selective estrogen receptor modulator for postmenopausal osteoporosis. *Climacteric* 2010;13:210–18
95. Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R, *et al.* Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. *Fertil Steril* 2009;92:1045–52
96. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, *et al.* Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280:2077–82
97. Lenart BA, Lorch DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med* 2008;358:1304–6
98. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009;24:1095–102
99. Colon-Emeric C. Editorial. Ten vs five years of bisphosphonate treatment for osteoporosis. *JAMA* 2006;296:2968–9
100. Black DM, Delmas PD, Eastell R, *et al.*; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809–22
101. Oliveria SA, Felson DT, Reed JI, Cirillo PA, Walker AM. Incidence of symptomatic hand, hip and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum* 1995;38: 1134–41
102. Weinstein JN, Barmier JD. *The Dartmouth Atlas of Musculoskeletal Health Care*. Chicago: American Hospital Association Press, 2000
103. Arthritis Foundation, 2014. www.arthritis.org/conditions-treatments/disease-center/osteoarthritis
104. Tanko LB, Christiansen C, Karsdal MA. Potentials of estrogens in the prevention of osteoarthritis: what do we know and what questions are still pending? In Lobo RA, ed. *Treatment of the Postmenopausal Woman*. Academic Press, 2007:393–401
105. Weber MT, Mapstone M, Staskiewicz J, Maki PM. Reconciling subjective memory complaints with objective memory performance in the menopausal transition. *Menopause* 2012;19:735–41
106. Henderson VW. Gonadal hormones and cognitive aging: a midlife perspective. *Women's Health (Lond Engl)* 2011;7:81–93
107. Salthouse TA. When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiol Aging* 2009;30:507–14
108. Henderson VW, Sherwin BB. Surgical versus natural menopause: cognitive issues. *Menopause* 2007;14:572–9
109. Bove R, Secor E, Chibnik LB, *et al.* Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women. *Neurology* 2014;82:222–9
110. Rocca WA, Bower JH, Ahlskog JE, *et al.* Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007;69:1074–83
111. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2010;362:329–44
112. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology* 2007;69:2197–204

113. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, *et al.* Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;367:795–804
114. Henderson VW. Three midline strategies to prevent cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Climacteric* 2014;17:in press
115. Stampfer MJ. Cardiovascular disease and Alzheimer's disease: common links. *J Intern Med* 2006;260:211–23
116. Dolan H, Crain B, Troncoso J, *et al.* Atherosclerosis, dementia, and Alzheimer disease in the Baltimore Longitudinal Study of Aging cohort. *Ann Neurol* 2010;68:231–40
117. Stern Y. Cognitive reserve in aging and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2012;11:1006–12
118. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, *et al.* Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2011;269:107–17
119. Williams JW, Plassman BL, Burke J, *et al.* *Preventing Alzheimer's Disease and Cognitive Decline*. Evidence Report/Technology Assessment Number 193. Department of Health and Human Services, Rockville, MD, 2010. AHRQ Publication No. 10-E005
120. Liu HL, Zhao G, Zhang H, Shi LD. Long-term treadmill exercise inhibits the progression of Alzheimer's disease-like neuropathology in the hippocampus of APP/PS1 transgenic mice. *Behav Brain Res* 2013;256:261–72
121. Liang KY, Mintun MA, Fagan AM, *et al.* Exercise and Alzheimer's disease biomarkers in cognitively normal older adults. *Ann Neurol* 2010;68:311–18
122. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, *et al.* Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:3017–22
123. Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci* 2007;30:464–72
124. Kobil T, Liu QR, Gandhi K, *et al.* Running is the neurogenic and neurotrophic stimulus in environmental enrichment. *Learning Memory* 2011;18:605–9
125. Korol DL, Gold PE, Scavuzzo CJ. Use it and boost it with physical and mental activity. *Hippocampus* 2013;32:125–35
126. Vest RS, Pike CJ. Gender, sex steroid hormones, and Alzheimer's disease. *Horm Behav* 2013;63:301–7
127. Bailey ME, Wang AC, Hao J, *et al.* Interactive effects of age and estrogen on cortical neurons: implications for cognitive aging. *Neuroscience* 2011;191:148–58
128. Ding F, Yao J, Zhao L, *et al.* Ovariectomy induces a shift in fuel availability and metabolism in the hippocampus of the female transgenic model of familial Alzheimer's disease. *PLoS One* 2013;8:e59825
129. McClure RE, Barha CK, Galea LA. 17 β -Estradiol, but not estrone, increases the survival and activation of new neurons in the hippocampus in response to spatial memory in adult female rats. *Horm Behav* 2013;63:144–57
130. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, *et al.* Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS). *JAMA* 2003;289:2651–62
131. Henderson VW, Benke KS, Green RC, *et al.* Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction with age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:103–5
132. Shao H, Breitner JCS, Whitmer RA, *et al.* Hormone therapy and AD dementia: new findings from the Cache County study. *Neurology* 2012;79:1846–52
133. Whitmer RA, Quesenberry CP, Zhou J, Yaffe K. Timing of hormone therapy and dementia: the critical window theory revisited. *Ann Neurol* 2011;69:163–9

134. Resnick SM, Henderson VW. Hormone therapy and risk of Alzheimer disease: a critical time. *JAMA* 2002;288:2170–2
135. Asthana S, Gleason CE, Wharton W, *et al.* The Kronos Early Estrogen Prevention Study: results of the Cognitive & Affective Sub-Study (KEEPS Cog). *Menopause* 2012;19:1364 (Abstr)
136. Henderson VW, Popat RA. Effects of endogenous and exogenous estrogen exposures in midlife and late-life women on episodic memory and executive functions. *Neuroscience* 2011;191:129–38
137. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, *et al.* Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 1996;276:293–9
138. Maki PM, Freeman EW, Greendale GA, *et al.* Summary of the National Institute on Aging-sponsored conference on depressive symptoms and cognitive complaints in the menopausal transition. *Menopause* 2010;17:815–22
139. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, *et al.* Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry* 2013;202:329–35
140. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, *et al.* Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63: 530–8
141. Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Del Tredici K. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *J Neuropathol Exp Neurol* 2011;70:960–9
142. Grinberg LT, Rüb U, Ferretti RE, *et al.* The dorsal raphe nucleus shows phospho-tau neurofibrillary changes before the transentorhinal region in Alzheimer's disease. A precocious onset? *Neuropathol Appl Neurobiol* 2009;35:406–16
143. Byers AL, Yaffe K. Depression and risk of developing dementia. *Nature Rev Neurol* 2011;3:323–31
144. Green KN, Billings LM, Roozendaal B, *et al.* Glucocorticoids increase amyloid-beta and tau pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2006;30:9047–56
145. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, *et al.* GLOBOCAN 2012 v 1.0, Cancer Incidence and Mortality World Wide: IARC Cancer Base No.11 (internet). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013
146. Robson M, Offit K. Clinical practice. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:154–62
147. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test. *Hemoccult Cochrane Database Syst Rev* 2007(1):CD001216
148. Gompel A, Baber RJ, de Villiers TJ, *et al.* Oncology in midlife and beyond. *Climacteric* 2013;16:522–35
149. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective*. Washington DC: World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2007
150. Romaguera D, Vergnaud AC, Peeters PH, *et al.* Is concordance with World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines for cancer prevention related to subsequent risk of cancer? Results from the EPIC study. *Am J Clin Nutr* 2012;96:150–63
151. Kushi LH, Doyle C, McCullough M, *et al.* and the American Cancer Society 2010 Nutrition and Physical Activity Guidelines Advisory Committee. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 2012;62:30–67
152. Anderson G. Conjugated equine estrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:476–86

153. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RL. National use of menopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004;291:47–53
154. The Women’s Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701–12
155. Shapiro S. Bias in the evaluation of low-magnitude associations: an empirical perspective. *Am J Epidemiol* 2000;151:939–945
156. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965;58:295–300
157. Susser M. *Causal Thinking in the Health Sciences*. New York: Oxford University Press, 1979
158. Susser M. What is a cause and how do we know one? *Am J Epidemiol* 1991;133:635–48
159. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, *et al*. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women’s Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006;55:103–15
160. Karim R, Dell RM, Greene DF, Mack WJ, Gallagher JC, Hodis HN. Hip fracture in postmenopausal women after cessation of hormone therapy: results from a prospective study in a large health management organization. *Menopause* 2011;18:1172–7
161. Islam S, Liu Q, Chines A, Helzner. Trend in incidence of osteoporosis-related fractures among 40- to 69-year-old women: analysis of a large insurance claims database, 2000–2005. *Menopause* 2009;16:77–82
162. Sarrel PM, NjikeV, Vinante V, Katz DL. The mortality toll of estrogen avoidance: an analysis of excess deaths among hysterectomized women age 50 to 59. *Am J Pub Health* 2013;103:1583–8
163. Lobo RA. Where are we 10 years after the Women's Health Initiative? *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1771–80
164. Hodis HN. ELITE – Does the trial outcome confirm or refute the timing hypothesis of hormone therapy? Presented at the 14th World Congress on Menopause of the International Menopause Society, May 1–4, 2014, Cancun, Mexico
165. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, *et al.*; WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1305–14
166. Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, Buckley NS, Salpeter EE. The cost-effectiveness of hormone therapy in younger and older postmenopausal women. *Am J Med* 2009;122:45–52
167. Lekander I, Borgström F, Ström O, *et al*. Cost-effectiveness of hormone therapy in the United States. *J Womens Health* 2009;18:1669–77