

Consenso Nacional sobre **MENOPAUSA**

2021





Consenso Nacional sobre **MENOPAUSA**

2021



Grupo de trabalho

Ana Fatela

Ana Raquel Neves

Daniela Couto

Diana Arteiro

Fernanda Águas

Fernanda Gerales

Irina Ramilo

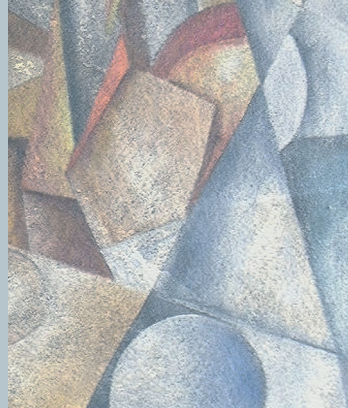
Maria João Carvalho

Olga Caramelo

Sónia Gonçalves

Vera Ramos

PREFÁCIO



A Secção de Menopausa iniciou as suas funções em 2015 e durante estes seis anos não desistiu na busca incessante de melhorar o panorama da menopausa. Assim, os dois milhões e meio de mulheres na menopausa em Portugal esperam de nós, todo o envolvimento e “saber” científico que contribua para a melhoria da sua qualidade de vida.

Apesar de todas as dificuldades conhecidas no âmbito da pandemia da COVID 19 e como tal condicionando a realização de reuniões e divulgação científica, encontrámos motivação para efetuar a revisão e atualização do atual consenso da menopausa publicado em 2016.

Para atingir esse objetivo, um grupo de especialistas com representação nacional elaborou um plano de atuação que consistiu inicialmente numa revisão bibliográfica exaustiva sobre todos os artigos científicos publicados recentemente relacionados com a saúde da mulher na pós-menopausa dando particular realce às recomendações das sociedades europeias e americanas. Foi efetuada de seguida uma revisão dos capítulos já existentes e foram criados e individualizados mais dois de acordo com a evidência científica versando patologia que pela sua crescente relevância clínica nos pareceu merecer destaque — a síndrome geniturinária da menopausa (SGUM) e a osteoporose. Relativamente ao capítulo das situações especiais foram também acrescentadas outras patologias que pela sua crescente incidência e pelas suas consequências na saúde global, representam um desafio para o clínico que trata os sintomas da menopausa nestas mulheres. Um aspeto relevante foi ainda a atualização das recomendações e a utilização do sistema GRADE para avaliação da qualidade da evidência científica. Foram ainda atualizadas a lista de fármacos comercializados em Portugal e as tabelas de algoritmos de atuação

Todo este trabalho seria uma tarefa impossível se não houvesse o envolvimento, disponibilidade e entusiasmo dos colegas que fizeram parte deste grupo de trabalho e a quem deixo um agradecimento muito especial.

Uma palavra de agradecimento também para a Indústria Farmacêutica que nos deu o seu apoio quer na introdução no mercado de novas opções terapêuticas para esta área da menopausa quer no apoio à realização e publicação deste consenso.

Espero que este consenso vá de encontro às expectativas de todos os colegas que tratam de mulheres na menopausa e que seja um incentivo para todos, juntos, contribuímos para melhorar a qualidade de vida e a saúde global da mulher portuguesa em menopausa.

Fernanda Geraldes

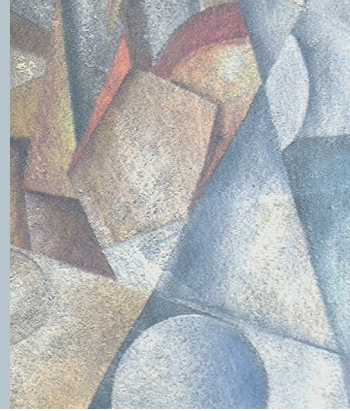
Presidente da Secção Portuguesa de Menopausa da SPG



Apoio



ÍNDICE



11	CAPÍTULO 1 Definições
21	CAPÍTULO 2 Tratamentos hormonais
67	CAPÍTULO 3 Tratamentos não hormonais
87	CAPÍTULO 4 Síndrome geniturinária da menopausa
99	CAPÍTULO 5 Osteoporose
113	CAPÍTULO 6 Insuficiência ovárica prematura
129	CAPÍTULO 7 Situações especiais
189	ANEXOS

ABREVIATURAS

AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>	FSDS	<i>Female sexual distress scale</i>
AIT	<i>Acidente isquêmico transitório</i>	FSFI	<i>Female sexual function index</i>
AMP	<i>Acetato de medroxiprogesterona</i>	FSH	<i>Follicle stimulating hormone</i>
AR	<i>Artrite reumatoide</i>	HABITS	<i>Hormonal replacement therapy after breast cancer - is it safe?</i>
ARCH	<i>Active-controlled fracture study in postmenopausal women with osteoporosis at high risk</i>	HAM	<i>Hormona anti-mülleriana</i>
AVC	<i>Acidente vascular cerebral</i>	HB	<i>Hormonas bioidênticas</i>
BONE	<i>Bone study</i>	HDL	<i>High density lipoprotein</i>
BZA	<i>Acetato de bazedoxifeno</i>	HERS	<i>Heart and estrogen/progestin replacement study</i>
CBG	<i>Cortisol binding globulin</i>	HF	<i>História familiar</i>
COC	<i>Contracetivos orais combinados</i>	HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>
CANMAT	<i>Canadian network for mood and anxiety treatments</i>	HORIZON	<i>The health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly</i>
CT	<i>Colesterol total</i>	HTA	<i>Hipertensão arterial</i>
CV	<i>Cardiovascular</i>	HUA	<i>Hemorragia uterina anormal</i>
DA	<i>Doença de Addison</i>	IA	<i>Inibidores de aromatase</i>
DA	<i>Doença de Alzheimer</i>	IMAO	<i>Inibidores da mono amino oxidase</i>
DC	<i>Doença coronária</i>	IMC	<i>Índice de massa corporal</i>
DEXA	<i>Dual-energy X-ray absorptiometry</i>	IMS	<i>International Menopause Society</i>
DHA	<i>Ácido docosahexaenóico</i>	IOP	<i>Insuficiência ovárica prematura</i>
DHEA	<i>Dehidroepiandrosterona</i>	KEEPS	<i>Kronos early estrogen prevention study</i>
DGS	<i>Direção Geral de Saúde</i>	LASER	<i>Light amplification by stimulated emission of radiation</i>
DM	<i>Diabetes mellitus</i>	LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
DMO	<i>Densidade mineral óssea</i>	LES	<i>Lúpus eritematoso sistêmico</i>
DOPS	<i>Danish osteoporosis prevention study</i>	LNG	<i>Levonorgestrel</i>
DUM	<i>Data da última menstruação</i>	LIBERATE	<i>Livral intervention following breast cancer; Efficacy, recurrence, and tolerability endpoints</i>
EAM	<i>Enfarte agudo do miocárdio</i>	LIFT	<i>Long-term intervention on fractures with tibolone</i>
EEC	<i>Estrogênios equinoconjugados</i>	LOW	<i>Low density lipoprotein</i>
EI	<i>Estrogênios isolados</i>	MORE	<i>Multiple outcomes of raloxifene evaluation</i>
ELITE	<i>Early versus late intervention trial with estradiol</i>	MWS	<i>Million women study</i>
EM	<i>Esclerose múltipla</i>	NAMS	<i>North American Menopause Society</i>
EMA	<i>European Medication Agency</i>	NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
EP	<i>Estroprogestativo</i>	PA	<i>Pressão arterial</i>
EPA	<i>Ácido eicosapentanoico</i>	PCR	<i>Protein C reactive</i>
EPIC	<i>European prospective investigation into cancer and nutrition</i>	PEPI	<i>Postmenopausal estrogen/progestin interventions study</i>
ERA	<i>Estrogen replacement and atherosclerosis</i>	PM	<i>Progesterona micronizada</i>
ESPRIT	<i>European stroke prevention in reversible ischemia trial</i>	PTH	<i>Paratormona humana</i>
EUA	<i>Estados Unidos da América</i>	RA	<i>Recetores de androgênios</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	RCT	<i>Randomized controlled trial</i>
FIT	<i>Fosamax international trial</i>	RE	<i>Recetores de estrogênios</i>
FMR1	<i>Fragile x Mental retardation 1</i>	RG	<i>Recetores dos glucocorticoides</i>
FR	<i>Fatores de risco</i>	RP	<i>Recetores de progesterona</i>
FRAME	<i>FRActure study in postmenopausal women with osteoporosis</i>	SCA	<i>Steroid-cell autoantibodies</i>
FRAX	<i>Fracture risk assessment tool</i>	SERMs	<i>Selective estrogen receptor modulators</i>

SGUM	Síndrome geniturinária da menopausa
SHBG	<i>Sex hormone binding globulin</i>
SIU	Sistema intrauterino
SNC	Sistema nervoso central
SPRMs	<i>Selective progesterone receptor modulators</i>
SNRI	Inibidores da recaptação da serotonina e da noradrenalina
SOP	Síndrome de ovário poliquístico
SS	Síndrome de Sjögren
SSRI	Inibidores selectivos da recaptação de serotonina
SVM	Sintomas vasomotores
STEAR	<i>Selective tissue estrogenic activity regulator</i>
STRAW	<i>Stages of reproductive aging in women</i>
TBG	<i>Thyroid binding globulin</i>
TE	Tromboembolismo
TEV	Tromboembolismo venoso
TH	Terapêutica hormonal
THEBES	<i>Tibolone histology of the endometrium and breast endpoints study</i>
TPO	Thyroid peroxidase autoantibodies
TSEC	<i>Tissue selective estrogen complex</i>
VLDL	Lipoproteínas de muito baixa densidade
WAVE	<i>Women's angiographic vitamin and estrogen trial</i>
WHI	<i>Women health initiative</i>
WHIMS	<i>WHI memory study</i>

DEFINIÇÕES

1

Menopausa

Última menstruação, resultante da depleção do património folicular funcionante do ovário. Traduz falência ovárica definitiva. Em termos clínicos, diagnostica-se após um ano de amenorreia sem outra causa identificada (Utian, 1999). Habitualmente, ocorre entre os 45 e 55 anos.

Menopausa iatrogénica

A que é consequente à destruição do património folicular ovárico por causas médicas, nomeadamente quimio ou radioterapia e ooforectomia (menopausa cirúrgica) (Utian, 1999).

Menopausa precoce

A que ocorre antes dos 45 anos, mas depois dos 40 (Shifren *et al.*, 2014).

Insuficiência ovárica prematura

A que ocorre antes dos 40 anos (Shifren *et al.*, 2014; Webber *et al.*, 2016).

Menopausa tardia

A que ocorre depois dos 54 anos (Meeta *et al.*, 2020).

Pré-menopausa

Em sentido geral inclui toda a idade fértil até à menopausa. Mais frequentemente, em sentido estrito, refere-se ao período de tempo decorrido entre o início do declínio da função ovárica e a menopausa [Estádios -5 a -3 *Stages of Reproductive Aging in Women* (STRAW) (Utian, 1999; Harlow *et al.*, 2012)].

Transição menopáusica

Período de tempo variável que se inicia com as alterações da regularidade do ciclo menstrual e que termina com a última menstruação (Estádios -2 e -1 STRAW) (Harlow

et al., 2012; Shifren *et al.*, 2014; Utian, 1999). Designa-se por **perimenopausa** o período que compreende a transição menopáusica e o primeiro ano após a menopausa (Estádios -2, -1 e +1a de STRAW) (Harlow *et al.*, 2012; Utian, 1999).

Pós-menopausa

É o período que se inicia com a última menstruação. Dividido em precoce, até 6 anos após a última menstruação, e tardio, após este limite (Harlow *et al.*, 2012; Utian, 1999).

Climatério

É o período da vida da mulher compreendido entre o pleno potencial e a incapacidade reprodutiva e, ao longo do qual, ocorre um declínio progressivo da função ovárica (Utian, 1999). Com frequência, está associado a um conjunto de sinais e/ou sintomas (irregularidades menstruais, afrontamentos, suores noturnos, alterações do humor e do sono, entre outros) que, no seu conjunto, caracterizam a “síndrome climatérica” (Utian, 1999). Compreende três fases (pré, peri e pós-menopausa) cuja individualização não é linear.

Mecanismos básicos e fisiopatológicos do climatério

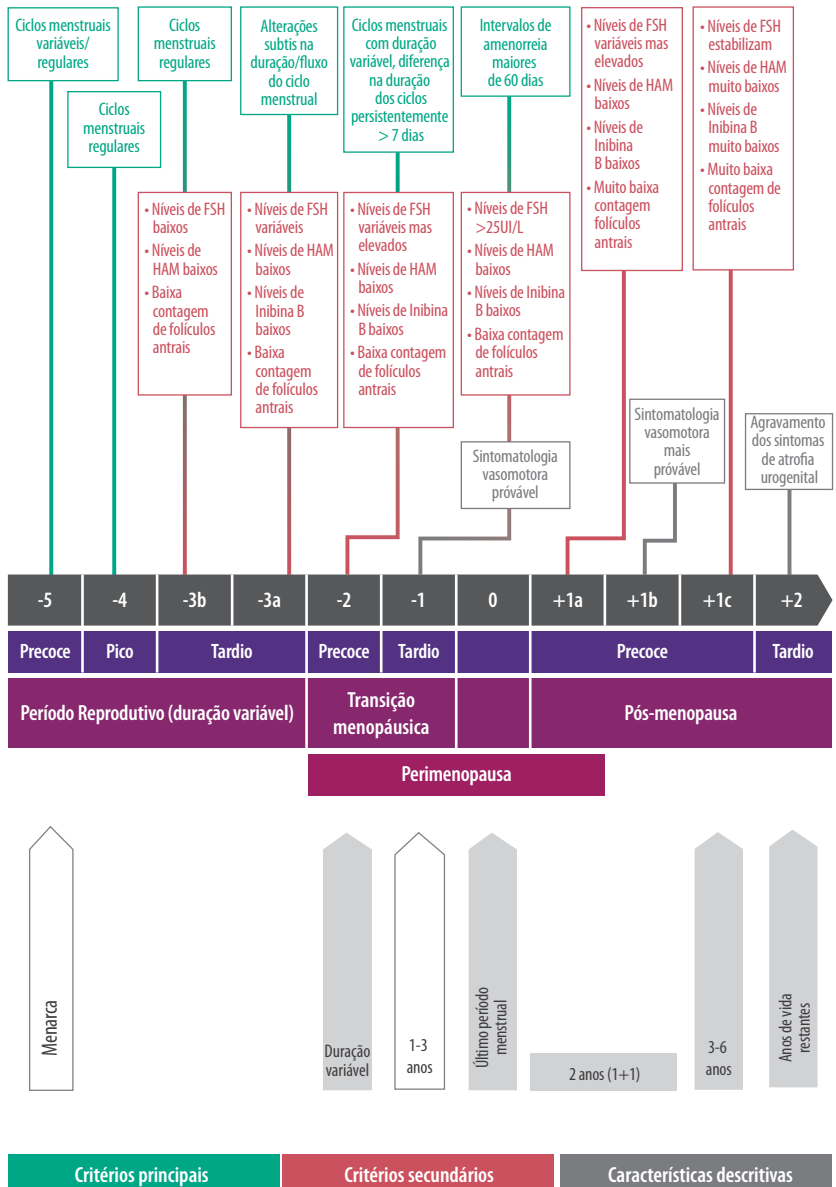
O climatério corresponde à transição entre a fase reprodutiva e o seu termo absoluto. A menopausa é um verdadeiro biomarcador da transição da plena capacidade reprodutiva para a senescência ovárica. Dos cerca de 700 mil folículos ováricos existentes ao nascimento, restam 300 mil aquando da puberdade, que, por mecanismo ovulatório, mas sobretudo por atresia, praticamente se esgotam na menopausa (Taylor *et al.*, 2020).

A idade de estabelecimento da menopausa é, em média, de 51 anos nos países europeus (Baber *et al.*, 2016).

A menopausa tem particular significado como episódio marcador da evolução biológica da mulher, marco de relevância fisiológica e clínica. Esta evolução foi recentemente englobada e esquematizada no conceito de fases evolutivas, na sigla anglo-saxónica STRAW com um total de 10 estádios específicos, descritos no quadro 1 (Harlow *et al.*, 2012). Estes critérios aplicam-se à maioria das mulheres, mas não a todas. Constituem exceções: mulheres com síndrome de ovário poliquístico (SOP), insuficiência ovárica prematura, mulheres submetidas a ablação endometrial ou histerectomia (Harlow *et al.*, 2012).

Os sintomas da menopausa não são usados para determinar o estádio porque se iniciam na pré-menopausa e podem durar vários anos após a menopausa. Deve realçar-se que a contagem de folículos antrais, doseamento de *Follicle Stimulating Hormone* (FSH), HAM (Hormona anti-mulleriana) e inibina B são incluídos como critérios suplementares e não são essenciais para o diagnóstico de menopausa (NICE, 2019). Finalmente, as guidelines STRAW 10+ recomendam que, nos casos em que é necessário esclarecer

Quadro 1: Stages of Reproductive Aging in Women (STRAW) com um total de 10 estádios. Adaptado de (Harlow *et al.*, 2012)



o diagnóstico de menopausa após cirurgia pélvica (como histerectomia, ablação endometrial), o doseamento de FSH deve ser realizado com um intervalo mínimo de 3 meses após a cirurgia, atendendo ao facto de as cirurgias pélvicas poderem causar uma elevação temporária dos níveis de FSH (Harlow *et al.*, 2012).

O climatério inicia-se pela alteração do padrão menstrual, com níveis variáveis de FSH e diminuição dos níveis de HAM e Inibina B, e com redução progressiva do número de folículos antrais (transição menopáusica precoce). Segue-se um agravamento das alterações indicadas, com ciclos longos e níveis basais de FSH persistentemente elevados (transição menopáusica tardia), sendo característico desta fase o aparecimento de sintomas vasomotores. Com o decorrer do tempo, surge a última menstruação a que se segue a amenorreia definitiva.

Manifestações clínicas

A sintomatologia do climatério relaciona-se com a diminuição da reserva folicular ovárica e consequente hipoestrogenismo. A curto prazo há a destacar a sintomatologia vasomotora, as alterações do sono e as perturbações emocionais. A médio prazo podem surgir a síndrome geniturinária da menopausa (SGUM) e, possivelmente, alterações cutâneas. Como repercussões mais tardias, destacam-se as complicações cardiovasculares (CV), a osteoporose e as doenças neurocognitivas como a doença de Alzheimer (Daan & Fauser, 2015; Davis *et al.*, 2015; NAMS, 2020; NICE, 2019; Pinkerton, 2020).

Irregularidades menstruais

As alterações do ciclo menstrual podem iniciar-se 4 a 8 anos antes da menopausa, existindo inicialmente um encurtamento da sua periodicidade. Mais tarde, a maior frequência de ciclos anovulatórios introduz uma tendência para um aumento da duração dos ciclos, e, posteriormente, amenorreia. Durante esta fase de transição, até 25% dos ciclos podem ser ovulatórios, pelo que é importante a manutenção de uma contraceção adequada. Nos casos de hemorragia uterina anormal (HUA), é indispensável a exclusão de outras causas, nomeadamente, leiomiomas, pólipos endometriais, adenomiose, hiperplasia endometrial ou cancro do endométrio (1-14%) (Baber *et al.*, 2016; Davis *et al.*, 2015).

Sintomas vasomotores (afrontamentos, suores noturnos)

A fisiopatologia dos sintomas vasomotores (SVM) não se encontra totalmente esclarecida e, embora pareça ser multifatorial, o hipoestrogenismo apresenta uma associação estabelecida com a disfunção do centro termorregulador hipotalâmico (Avis *et al.*, 2018; Freedman, 2014).

Os sintomas vasomotores (SVM) ocorrem na transição menopáusica e afetam mais de 70% das mulheres. São frequentes ou intensos em mais de 30% dos casos e a evidência

disponível sugere uma relação com doença CV subclínica (Pinkerton, 2020; Thurston, 2018; Zhu *et al.*, 2020). Tratam-se de episódios de vasodilatação cutânea da parte superior do tronco, pescoço e face, com duração variável. Começam tipicamente por uma sensação súbita de calor durante cerca de 2 a 4 minutos, associada frequentemente a sudorese profusa e, ocasionalmente, a palpitações (Freedman, 2014), sendo, por vezes, seguida de calafrios, tremores e sensação de ansiedade. Nalguns casos, os SVM evidenciam um predomínio noturno, podendo interferir com o sono. A frequência é variável, podendo surgir mais de 10 vezes por dia. A sua duração média é de 7 a 10 anos e cerca de 10% das mulheres mantêm SVM por mais de 12 anos, sendo que estes podem persistir por várias décadas (Avis *et al.*, 2015, 2018; Stuenkel, 2018).

Estes sintomas são frequentes na perimenopausa, sobretudo na pós-menopausa imediata, e mais intensos após ooforectomia bilateral em mulheres pré-menopáusicas (Pinkerton, 2020; Stuenkel, 2018).

Os fatores de risco para SVM incluem menopausa precoce ou cirúrgica, raça negra ou etnia hispânica, obesidade, depressão, ansiedade, tabagismo, stress pós-traumático, antecedentes de agressão sexual ou de violência doméstica (Avis *et al.*, 2015; Gibson *et al.*, 2019). A dieta e o consumo de álcool apresentam uma relação mais inconsistente enquanto fatores desencadeantes dessa sintomatologia (Avis *et al.*, 2018).

Alterações cognitivas e do humor

Muitas mulheres referem alterações da função cognitiva na perimenopausa, incluindo perturbações da memória e dificuldade de concentração (Unkenstein *et al.*, 2016). Diversos estudos sugerem que a perimenopausa e a pós-menopausa se associam a diminuição da memória verbal, da fluência verbal, dificuldade de concentração e um aumento do risco de depressão (de Kruif *et al.*, 2016; Kilpi *et al.*, 2020; Stute *et al.*, 2020; Weber *et al.*, 2014). Estas alterações parecem relacionar-se com diferenças a nível do recrutamento do hipocampo e córtex pré-frontal mediadas pelo hipoestrogenismo (Jacobs *et al.*, 2017).

Perturbações do sono

As perturbações do sono, sobretudo o despertar noturno e insónia inicial, são queixas recorrentes em mulheres pós-menopáusicas (Monteleone *et al.*, 2018; Zolfaghari *et al.*, 2020). As alterações fisiológicas relacionadas com a idade, sintomas associados à menopausa, o stress, um aumento da incidência de ansiedade e depressão, bem como de dispneia obstrutiva do sono e de doenças CV podem justificar estes sintomas (Caretto *et al.*, 2019).

Enxaqueca e epilepsia

Os estudos sobre o efeito da menopausa na frequência das crises de enxaqueca são controversos. No entanto, parece ser consensual que a sua prevalência aumenta no

período da perimenopausa devido às flutuações hormonais típicas desta fase (Martin *et al.*, 2016; Ornello *et al.*, 2021; Ripa *et al.*, 2015) (ver capítulo 7).

A evidência sobre o impacto da menopausa nas crises convulsivas é escassa. Devido às flutuações hormonais, o risco de crises convulsivas aumenta na perimenopausa, enquanto na pós-menopausa parece haver uma diminuição das crises, aparentemente relacionada com o aumento dos níveis de estrona (Stephen *et al.*, 2019) (ver capítulo 7).

Síndrome geniturinária da menopausa/Atrofia vulvovaginal

A SGUM compreende os sintomas e sinais que resultam da carência dos estrogénios no sistema geniturinário feminino, incluindo a vulva, vagina, uretra e bexiga e estima-se que afete entre 27 a 84% das mulheres. A sintomatologia inclui perturbações vaginais como a secura, ardor e irritação; urinárias, como disúria, urgência e infeções urinárias de repetição; e sexuais, como dispareunia (NAMS, 2020) (ver capítulo 4).

Interferência na função sexual

A idade e a diminuição dos níveis de estrogénios e androgénios têm um efeito negativo na função sexual e qualidade de vida (Simon *et al.*, 2018). No entanto, outros fatores como a existência de comorbilidades, medicação concomitante, a diminuição da autoestima associada à mudança da imagem corporal, fatores psicológicos e socio-relacionais também devem ser avaliados (Simon *et al.*, 2018; von Hippel *et al.*, 2019).

Embora muitas mulheres permaneçam sexualmente ativas durante o climatério, pelo menos metade refere sintomas de disfunção sexual, incluindo desejo sexual hipoativo, perturbações do orgasmo e dispareunia (Simon *et al.*, 2018; von Hippel *et al.*, 2019).

Alterações cutâneas

As alterações hormonais da menopausa resultam numa diminuição importante do colagénio tecidual, com consequente diminuição da espessura e elasticidade da pele (Monteleone *et al.*, 2018). Verifica-se também uma diminuição dos melanócitos que pode resultar numa despigmentação ou pigmentação heterogénea da pele, bem como um aumento do ratio androgénios/estrogénios que justifica a alopecia androgénica e o aumento da pilosidade facial (Monteleone *et al.*, 2018).

Alterações cardiovasculares e metabólicas

A doença CV é a principal causa de morte nas mulheres, verificando-se um aumento da sua incidência após a menopausa (El Khoudary *et al.*, 2020) (ver capítulo 7). Este parece ser determinado pelo aumento do *ratio* androgénios/estrogénios e diminuição da globulina transportadora das hormonas sexuais — *sex hormone binding globulin* (SHBG). Estas alterações favorecem o aumento da gordura visceral (Leeners *et al.*, 2017; Marlatt *et al.*, 2020), da insulinoresistência e do risco de diabetes mellitus tipo 2 (Kalyani *et al.*,

2009; Muka *et al.*, 2017) e do risco de hipertensão arterial, aterosclerose e cardiopatia isquêmica (Ramirez & Sullivan, 2018; Wang *et al.*, 2012).

No conjunto, todas estas alterações contribuem para o aumento da prevalência da síndrome metabólica, que se define pela associação de três ou mais dos seguintes parâmetros (Grundy *et al.*, 2004):

- Circunferência da cintura superior a 88 cm;
- Pressão arterial (PA) sistólica superior a 130 mmHg ou diastólica superior a 85 mmHg;
- Glicemia em jejum superior a 100 mg/dl;
- Colesterol HDL (*high density lipoprotein*) inferior a 50 mg/dl;
- Triglicerídeos com valor superior a 150 mg/dl.

Consequências osteoarticulares

Apesar de não existir associação clara entre os níveis de estrogénios e o risco de osteoartrite, as queixas de mialgias e artralguas são frequentes após a menopausa e estudos pré-clínicos demonstraram um efeito protetor dos estrogénios a nível da cartilagem (Karsdal *et al.*, 2012). Para além disso, a redução da capacidade contráctil das fibras musculares associada ao hipoestrogenismo, a diminuição dos níveis de hormona do crescimento associada à idade e, numa fase tardia, a diminuição da produção de androgénios, contribuem para a sarcopenia que se verifica após a menopausa (Monteleone *et al.*, 2018).

No entanto, a consequência osteoarticular mais importante é a diminuição da densidade mineral óssea (DMO) e consequente aumento do risco de osteoporose (ver capítulo 5).

Estudos complementares

O diagnóstico de menopausa é clínico e retrospectivo, após 12 meses de amenorreia (Baber *et al.*, 2016). Em mulheres com idade superior a 45 anos, saudáveis, deve ser considerado o diagnóstico de **perimenopausa** nos casos de sintomatologia vasomotora e ciclos menstruais irregulares, e, de **menopausa**, nos casos de amenorreia igual ou superior a 12 meses, na ausência de contraceção hormonal (NICE, 2019). Em mulheres com idade superior a 45 anos sem útero, o diagnóstico de menopausa deve ser efetuado na presença de sintomas vasomotores (NICE, 2019)

A determinação dos níveis séricos de FSH e de estradiol pode ser útil na confirmação do diagnóstico de menopausa nas mulheres com idade entre os 40 e 45 anos com sintomas sugestivos de menopausa, incluindo alteração do ciclo menstrual, ou nas mulheres de idade inferior a 40 anos com suspeita de insuficiência ovárica prematura (NICE, 2019). É importante referir que o doseamento de FSH não deve ser efetuado em mulheres sob contraceção com estroprogestativo ou progestativo isolado (NICE, 2019).

Recomendações	Grade
O diagnóstico de menopausa é clínico. Os exames complementares de diagnóstico devem ser reservados para casos particulares como a insuficiência ovárica prematura.	--
A SVM pode ser frequente e severa, afetando o sono e qualidade de vida das mulheres e é considerada um marcador de doença CV subclínica.	1B
A menopausa pode associar-se a alterações do humor e da memória e a um aumento da incidência de sintomas depressivos.	2B
A doença CV é a principal causa de morte após a menopausa devendo ser avaliada o risco CV em todas as mulheres.	1A

REFERÊNCIAS

- Avis, N. E., Crawford, S. L., & Green, R. (2018). Vasomotor Symptoms Across the Menopause Transition: Differences Among Women. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 45(4), 629–640. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.005>
- Avis, N. E., Crawford, S. L., Greendale, G., Bromberger, J. T., Everson-Rose, S. A., Gold, E. B., Hess, R., Joffe, H., Kravitz, H. M., Tepper, P. G., & Thurston, R. C. (2015). Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Internal Medicine*, 175(4), 531–539. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.8063>
- Baber, R. J., Panay, N., & Fenton, A. (2016). 2016 IMS Recommendations on womens midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*, 19(2), 109–150. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>
- Caretto, M., Giannini, A., & Simoncini, T. (2019). An integrated approach to diagnosing and managing sleep disorders in menopausal women. *Maturitas*, 128(June), 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.06.008>
- Daan, N. M. P., & Fauser, B. C. J. M. (2015). Menopause prediction and potential implications. *Maturitas*, 82(3), 257–265. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.07.019>
- Davis, S. R., Lambrinoudaki, I., Lumsden, M., Mishra, G. D., Pal, L., Rees, M., Santoro, N., & Simoncini, T. (2015). Menopause. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 1–19. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.4>
- de Kruif, M., Spijker, A. T., & Molendijk, M. L. (2016). Depression during the perimenopause: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 206, 174–180. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.07.040>
- El Khoudary, S. R., Aggarwal, B., Beckie, T. M., Hodis, H. N., Johnson, A. E., Langer, R. D., Limacher, M. C., Manson, J. E., Stefanick, M. L., & Allison, M. A. (2020). Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, 142(25), e506–e532. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000912>
- Erel, T., & Guralp, O. (2011). Epilepsy and menopause. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 284(3), 749–755. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-1936-4>
- Freedman, R. R. (2014). Menopausal hot flashes: Mechanisms, endocrinology, treatment. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 142, 115–120. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.08.010>
- Gibson, C. J., Huang, A. J., Mccaw, B., Subak, L. L., Thom, D. H., & Van Den Eeden, S. K. (2019). Associations of Intimate Partner Violence, Sexual Assault, and Posttraumatic Stress Disorder With Menopause Symptoms Among Midlife and Older Women. *JAMA Internal Medicine*, 179(1), 80–87. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.5233>
- Grundy, S. M., Brewer, H. B., Cleeman, J. I., Smith, S. C., & Lenfant, C. (2004). Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation*, 109(3), 433–438. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000111245.75752.C6>

- Harlow, S. D., Gass, M., Hall, J. E., Lobo, R., Maki, P., Rebar, R. W., Sherman, S., Sluss, P. M., & De Villiers, T. J. (2012). Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*, 19(4), 387–395. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31824d8f40>
- Jacobs, E. G., Weiss, B., Makris, N., Whitfield-Gabrieli, S., Buka, S. L., Klubanski, A., & Goldstein, J. M. (2017). Reorganization of Functional Networks in Verbal Working Memory Circuitry in Early Midlife: The Impact of Sex and Menopausal Status. *Cerebral Cortex*, 27(5), 2857–2870. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw127>
- Kalyani, R. R., Franco, M., Dobs, A. S., Ouyang, P., Vaidya, D., Bertoni, A., Gapstur, S. M., & Golden, S. H. (2009). The association of endogenous sex hormones, adiposity, and insulin resistance with incident diabetes in postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(11), 4127–4135. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0910>
- Karsdal, M. A., Bay-Jensen, A. C., Henriksen, K., & Christiansen, C. (2012). The pathogenesis of osteoarthritis involves bone, cartilage and synovial inflammation: May estrogen be a magic bullet? *Menopause International*, 18(4), 139–146. <https://doi.org/10.1258/mi.2012.012025>
- Kilpi, F., Soares, A. L. G., Fraser, A., Nelson, S. M., Sattar, N., Fallon, S. J., Tilling, K., & Lawlor, D. A. (2020). Changes in six domains of cognitive function with reproductive and chronological ageing and sex hormones: A longitudinal study in 2411 UK mid-life women. *BMC Women's Health*, 20(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12905-020-01040-3>
- Leeners, B., Geary, N., Tobler, P. N., & Asarian, L. (2017). Ovarian hormones and obesity. *Human Reproduction Update*, 23(3), 300–321. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw045>
- Marlatt, K. L., Redman, L. M., Beyl, R. A., Smith, S. R., Champagne, C. M., Yi, F., & Lovejoy, J. C. (2020). Racial differences in body composition and cardiometabolic risk during the menopause transition: a prospective, observational cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 222(4), 365.e1–365.e18. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.051>
- Martin, V. T., Pavlovic, J., Fanning, K. M., Buse, D. C., Reed, M. L., & Lipton, R. B. (2016). Perimenopause and Menopause Are Associated with High Frequency Headache in Women with Migraine: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*, 56(2), 292–305. <https://doi.org/10.1111/head.12763>
- Meeta, M., Digumarti, L., Agarwal, N., Vaze, N., Shah, R., & Malik, S. (2020). Clinical practice guidelines on menopause: *an executive summary and recommendations: Indian menopause society 2019–2020. *Journal of Mid-Life Health*, 11(2), 55–95. https://doi.org/10.4103/jmh.JMH_137_20
- Monteleone, P., Mascagni, G., Giannini, A., & Genazzani, A. R. (2018). Symptoms of menopause — global prevalence, physiology and implications. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(4), 199–215. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.180>
- Muka, T., Nano, J., Jaspers, L., Meun, C., Bramer, W., Hofman, A., Dehghan, A., Kavousi, M., Laven, J., & Franco, O. (2017). Associations of Steroid Sex Hormones and Sex Hormone–Binding Globulin With the Risk of Type 2 Diabetes in Women: A Population-Based Cohort Study and Meta-analysis. *Diabetes*, 66(3), 577–586.
- NAMS. (2020). The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 27(9), 976–992. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001609>
- NICE. (2019). *2019 surveillance of menopause: diagnosis and management (NICE guideline NG23)*.
- Ornello, R., Caponnetto, V., Frattale, I., & Sacco, S. (2021). Patterns of migraine in postmenopausal women: A systematic review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 17, 859–871. <https://doi.org/10.2147/NDT.S285863>
- Pinkerton, J. (2020). Hormone Therapy for Postmenopausal Women. *New England Journal of Medicine*, 385(5), 446–455. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1714787>
- Ramirez, L., & Sullivan, J. (2018). Sex differences in Hypertension: Where we have been and where we are going. *Am J Hypertens*, 31(12), 1247–1254.
- Ripa, P., Ornello, R., Degan, D., Tiseo, C., Stewart, J., Pistoia, F., Carolei, A., & Sacco, S. (2015). Migraine in menopausal women: A systematic review. *International Journal of Women's Health*, 7, 773–782. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S70073>

- Shifren, J. L., Gass, M. L. S., Kagan, R., Kaunitz, A. M., Liu, J. H., Pinkerton, J. A. V., Schnatz, P. F., Stuenkel, C. A., Allam, S. H., Allen, R. H., Bachmann, G. A., Merz, C. N. B., Bergfeld, W. F., Block, J. A., Clarkson, T. B., Clayton, J. A., Cwiak, C., Davis, S. R., Diab, D., . . . Schiff, I. (2014). The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause*, 21(10), 1038–1062. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000319>
- Simon, J. A., Davis, S. R., Althof, S. E., Chedraui, P., Clayton, A. H., Kingsberg, S. A., Nappi, R. E., Parish, S. J., & Wolfman, W. (2018). Sexual well-being after menopause: An International Menopause Society White Paper. *Climacteric*, 21(5), 415–427. <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1482647>
- Stephen, L. J., Harden, C., Tomson, T., & Brodie, M. J. (2019). Management of epilepsy in women. *The Lancet Neurology*, 18(5), 481–491. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30495-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30495-2)
- Stuenkel, C. A. (2018). Vasomotor and Related Menopause Symptoms. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 61(3), 433–446. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000385>
- Stute, P., Spyropoulou, A., Karageorgiou, V., Cano, A., Bitzer, J., Ceausu, I., Chedraui, P., Durmusoglu, F., Erkkola, R., Goulis, D. G., Lindén Hirschberg, A., Kiesel, L., Lopes, P., Pines, A., Rees, M., van Trotsenburg, M., Zervas, I., & Lambrinoudaki, I. (2020). Management of depressive symptoms in peri- and postmenopausal women: EMAS position statement. *Maturitas*, 131, 91–101. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.11.002>
- Taylor, H. S., Pal, L., & Seli, E. (2020). *Speroff's Clinical gynecologic endocrinology and infertility* (Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins (ed.); 9th ed.).
- Thurston, R. C. (2018). Vasomotor symptoms: natural history, physiology, and links with cardiovascular health. *Climacteric*, 21(2), 96–100. <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1430131>
- Unkenstein, A. E., Bryant, C. A., Judd, F. K., Ong, B., & Kinsella, G. J. (2016). Understanding women's experience of memory over the menopausal transition: Subjective and objective memory in pre-, peri-, and postmenopausal women. *Menopause*, 23(12), 1319–1329. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000705>
- Utian, W. (1999). International Menopause Society menopause-related terminology definitions. *Climacteric*, 2, 284–286.
- Von Hippel, C., Adhia, A., Rosenberg, S., Austin, S. B., Partridge, A., & Tamimi, R. (2019). Sexual Function among Women in Midlife: Findings from the Nurses' Health Study II. *Women's Health Issues*, 29(4), 291–298. <https://doi.org/10.1016/j.whi.2019.04.006>
- Wang, L., Szklo, M., Folsom, A. R., Cook, N. R., Gapstur, S. M., & Ouyang, P. (2012). Endogenous sex hormones, blood pressure change, and risk of hypertension in postmenopausal women: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 224(1), 228–234. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.07.005>
- Webber, L., Davies, M., Anderson, R., Bartlett, J., Braat, D., Cartwright, B., Cifkova, R., de M. K.-S., Hogervorst, E., F, J., Liao, L., Vlaisavljevic, V., Zillikens, C., & Vermeulen, N. (2016). European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*, 31(5), 926–937. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew027>
- Weber, M. T., Maki, P. M., & McDermott, M. P. (2014). Cognition and mood in perimenopause: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 142, 90–98. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.06.001>
- Zhu, D., Chung, H. F., Dobson, A. J., Pandeya, N., Anderson, D. J., Kuh, D., Hardy, R., Brunner, E. J., Avis, N. E., Gold, E. B., El Khoudary, S. R., Crawford, S. L., & Mishra, G. D. (2020). Vasomotor menopausal symptoms and risk of cardiovascular disease: a pooled analysis of six prospective studies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 223(6), 898.e1–898.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.06.039>
- Zolfaghari, S., Yao, C., Thompson, C., Gosselin, N., Desautels, A., Dang-Vu, T. T., Postuma, R. B., & Carrier, J. (2020). Effects of menopause on sleep quality and sleep disorders: Canadian Longitudinal Study on Aging. *Menopause*, 27(3), 295–304. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001462>

TRATAMENTOS HORMONAIS

2

Estrogénios

Os estrogénios são hormonas endógenas que atuam essencialmente nos órgãos reprodutores mas também noutros órgãos e sistemas tais como o CV, o musculoesquelético, o imune, o gastrointestinal e o neurológico (McEwen, 1999). O estrogénio mais potente no ser humano é o 17β -estradiol, seguido da estrona e do estriol. O estradiol é o estrogénio predominante na mulher em idade fértil e é produzido principalmente pelos ovários (Paganini-Hill, 1995).

O nível mínimo de estradiol circulante no ciclo menstrual normal é cerca de 40 pg/ml, sendo de 250 pg/ml no meio do ciclo e 100 pg/ml na fase lútea. Na pós-menopausa, o estradiol diminui para níveis inferiores a 20 pg/ml. Em contrapartida, nesta fase da vida, a estrona ascende a níveis superiores a 40 pg/ml, tornando-se o estrogénio predominante. Após a menopausa relação estradiol/estrona é inferior a um (Luine, 1985).

A constatação de que os principais sinais e sintomas do climatério resultam do declínio na produção de estrogénios, levou à sua utilização como agente terapêutico.

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação é essencialmente genómico, mediado por recetores de estrogénios (RE) nucleares. Estes recetores são proteínas com alta afinidade e especificidade para os estrogénios. Foram identificados dois tipos de recetores, o RE- α e RE- β (Jensen *et al.*, 2003).

Os estrogénios livres entram passivamente nas células, onde se ligam aos recetores nucleares específicos, exercendo a sua função em cada órgão. Estes recetores apresentam diferente distribuição nos tecidos, o que pode explicar a sua variedade de ações:

- RE- α e RE- β – Sistema nervoso central (SNC) e ovário;
- RE- α – Mama, fígado e útero;
- RE- β – Vasos sanguíneos, osso, pulmão e trato urogenital.

Alguns efeitos dos estrogénios parecem envolver uma ação direta na membrana plasmática. Como estes efeitos rápidos ocorrem sem interação dos RE são chamados “não genómicos”, porém os sinais iniciados por estes mecanismos resultam de uma regula-

ção de genes. Foi identificada uma família de recetores transmembranares da proteína G que são os responsáveis pela resposta direta da membrana às hormonas esteroides e que explica, por exemplo, a produção de óxido nítrico nas células endoteliais na presença do estrogénio (via MAP quinase) (McEwen, 1999).

O estradiol e estrona circulam parcialmente ligados à SHBG e nestas circunstâncias são biologicamente inativos. O fígado é o principal órgão de conjugação dos estrogénios, com vista à sua subsequente excreção pelo rim.

Efeitos dos estrogénios

Sistema cardiovascular

A nível do sistema cardiovascular (CV) sistematizam-se os efeitos a nível da pressão arterial (PA), perfil lipídico, função endotelial, sensibilidade à insulina, efeito protrombótico e marcadores inflamatórios:

- Pequeno aumento na PA sistólica quando comparado com o placebo (Anderson *et al.*, 2004).
- Melhoria do perfil lipídico: diminuição da LDL, aumento da HDL, diminuição da Lipoproteína a- Lp(a), principalmente com estrogénio oral, mas o benefício não é a longo prazo (Binder, Williams, Schechtman, Jeffe, & Kohrt, 2001; Darling, Johns, McCloud, & Davis, 1997; Walsh *et al.*, 1991).
- Aumento da concentração de triglicerídeos séricos com os estrogénios administrados por via oral (Walsh *et al.*, 1991).
- Melhoria da função endotelial, nas mulheres mais jovens e nos primeiros anos após a menopausa. Tal não se verifica em mulheres mais velhas, com doença CV instituída e decorridos mais de dez anos após a menopausa (Rosano, Vitale, & Fini, 2006; Yeboah, Reboussin, Waters, Kowalchuk, & Herrington, 2007).
- Melhoria da sensibilidade insulina (Margolis *et al.*, 2004).
- Efeito protrombótico com redução no fibrinogénio, fator VII e anti-trombina III, sobretudo com estrogénio oral e em menor medida pelo transdérmico (Sumino *et al.*, 2006).
- Aumento da síntese hepática de marcadores vasculares inflamatórios como proteína C reativa, primariamente com a via oral (Cirillo *et al.*, 2005).

Osteoarticular

Os estrogénios modulam o crescimento ósseo e a sua renovação e os RE foram detetados em osteoblastos e osteoclastos. Os estrogénios regulam diretamente os osteoclastos através do seu recetor e podem inibir a libertação de fatores estimulantes ou aumentar a libertação de fatores inibidores dos osteoclastos. Em geral os estrogénios têm efeito inibidor da reabsorção óssea e assim diminuem o número e atividade dos osteoclastos. Foi descrito um efeito anabólico nos osteoblastos (Jensen *et al.*, 2003).

Não existe uma associação clara entre a exposição aos estrogénios ao longo da vida e o risco de osteoartrite. O WHI mostrou uma redução da necessidade de cirurgias orto-

pélicas articular em mulheres sob TH em comparação com o placebo (Cirillo, Wallace, Wu, & Yood, 2006).

Cognição

Os recetores de estrogénios foram identificados no cérebro, particularmente no prosencéfalo basal, local do hipocampo com maior inervação colinérgica. O sistema colinérgico é importante na regulação da memória e da aprendizagem e o hipocampo medeia a função cognitiva. Em modelos animais foram identificados vários mecanismos de influência dos estrogénios na função cognitiva:

- Aumentam a síntese de acetilcolina e estimulam o sistema colinérgico (Henderson, 1997).
- Estimulam os neurónios e a sua capacidade de comunicar e podem contribuir para a regulação dos genes que influenciam a sobrevivência, diferenciação, regeneração e plasticidade dos neurónios (Anderson *et al.*, 2004).
- Podem proteger as células nervosas de toxinas externas e podem atuar como um antioxidante para proteger os nervos (Henderson, 1997).
- Podem aumentar os níveis de proteína C reativa (PCR) e a inflamação foi associada à diminuição da função cognitiva e demência.
- Aumentam o risco de acidente vascular cerebral (AVC), que por sua vez, é fator de risco para comprometimento cognitivo e demência.

Tipo de estrogénios, vias de administração e dose

O **17 β -estradiol** é o princípio ativo natural, é convertido em estrona e depois em sulfato de estrona no fígado e outros tecidos. A via oral utiliza uma formulação micronizada que possibilita melhor absorção. Nesta via há acumulação de sulfato de estrona que se vai libertando lentamente o que permite a sua administração em dose única (Mashchak *et al.*, 1982).

O **valerato de estradiol** atua como um pró-fármaco do estrogénio natural. Sofre uma rápida clivagem em 17 β -estradiol e ácido valérico no tubo digestivo e durante a metabolização a nível hepático.

Os **estrogénios equinoconjugados (EEC)** são compostos essencialmente por sulfato de estrona e em menores quantidades por sulfato de equilina e de dehidroequilina e outros estrogénios. Podem ser administrados por via oral e vaginal (Anderson *et al.*, 2004). Não são atualmente comercializados em Portugal de forma isolada.

O **estriol** é apenas utilizado na forma intravaginal, visto tratar-se de um metabolito com fraca atividade sistémica.

Vias de administração

Os estrogénios estão disponíveis em várias formas: oral, transdérmica, intranasal (não comercializada em Portugal) e intravaginal.

Quando se toma a decisão de iniciar a TH o tipo e a via de administração devem ser ponderados individualmente e a escolha partilhada com a mulher.

Via oral Pelo efeito de primeira passagem hepática, aumenta a produção de proteínas hepáticas como a TBG, CBG, SHBG, triglicerídeos, HDL colesterol e fatores da coagulação. Este efeito não se verifica com a via transdérmica (Chetkowski et al., 1986; Walsh et al., 1991). A saturação de colesterol na bilis também é afetada pela via oral, não pela transdérmica (Van Erpecum, Van Berge Henegouwen, Verschoor, Stoelwinder, & Willekens, 1991).

Via transdérmica Obvia a passagem hepática para além de evitar problemas de absorção gastrointestinal e permitir níveis séricos mais estáveis dos estrogénios. Nesta via a relação de estradiol/estrone (1:1) é mais fisiológica sendo comparável ao que acontece na mulher idade fértil (Cobin, Goodman, & AACE *Reproductive Endocrinology Scientific Committee*, 2017). O estradiol transdérmico tem efeito neutro na coagulação, nas lipoproteínas, nos níveis de SHBG, nas enzimas hepáticas e na PCR (Buster, Koltun, Pascual, Day, & Peterson, 2008; Cobin et al., 2017).

As formulações disponíveis para utilização via transdérmica são apresentadas em adesivo, em gel e em *spray*. Os adesivos permitem uma aplicação semanal ou bissemanal e podem estar associados a reações alérgicas locais e/ou a problemas de adesividade. O gel e o *spray* são de administração diária. Possibilitam um ajustar da dose consoante a quantidade e número de pulverizações e evitam as reações locais (Buster et al., 2008; Fait, Fialova, & Pastor, 2018).

Via preferencial nas seguintes situações:

- Diabetes;
- Hipertrigliceridemia;
- Risco CV;
- Patologia da vesícula biliar;
- Trombofilia conhecida (com ou sem TE);
- Enxaqueca com aura;
- Diminuição da libido e função sexual (redução dos níveis séricos de androgénios com a via oral por aumento da SHBG).

Via vaginal Para utilização na SGUM isolada ou em associação à terapêutica sistémica (ver capítulo 4).

Dose

A dose utilizada deve ser a mais baixa e eficaz no controlo da sintomatologia vasomotora. No quadro 2 encontram-se especificadas as doses e equivalência dos diferentes estrogénios.

Quadro 2: Doses e equivalência dos diferentes estrogénios

Estrogénio	Padrão	Baixa	Ultrabaixa
17β-estradiol oral	2 mg	1 mg	0,5 mg
17β-estradiol transdérmico (adesivo)	0,05 mg (50 µg)	0,025 mg (25 µg)	0.014 mg (14 µg)
17β-estradiol transdérmico (<i>spray</i>)	40 µg (3 doses)	29 µg (2 doses)	21 µg (1 dose)
Valerato estradiol oral	2 mg	1 mg	—
EEC	0,625 mg	0,45 mg	—

Efeitos Adversos

Alguns destes efeitos estão diretamente relacionados com a via de administração dos estrogénios (ACOG *Practice Bulletin* No. 141, 2014).

- Hemorragia uterina anormal/prolongada;
- Mastalgia;
- Náuseas;
- Retenção de líquidos/ edemas;
- Cefaleias;
- Risco de broncospasmo; os estrogénios podem estar associados com o início da asma. Este aumento está relacionado com a dose e é estatisticamente significativo apenas para doses de EEC de 0,625mg/d (Anderson *et al.*, 2004).

Progestativos

Os progestativos são hormonas esteróides que atuam essencialmente nos órgãos reprodutores, mas também têm ação noutros órgãos e sistemas como o CV, musculoesquelético, imune, gastrointestinal e neurológico.

Mecanismo de ação

O seu modo de ação é essencialmente genómico, mediado por recetores de progesterona (PR).

Existem duas isoformas de recetores para a progesterona: o RP-A e o RP-B (Horwitz *et al.*, 1996). Após múltiplos estudos em animais com disrupção génica das referidas isoformas pode-se concluir que:

- RP-A ativa as funções reprodutivas da progesterona, nomeadamente o seu efeito antiestrogénico a nível endometrial;
- RP-B é necessário para a expressão transcricional da morfogénese do tecido mamário aquando da gravidez/amamentação.

Estudos em modelos animais revelaram que os RP-A estão associados a infertilidade, anovulação e hiperplasia endometrial, com normal morfogénese mamária. Por outro lado, o bloqueio dos RP-B provoca hipoplasia mamária com fertilidade preservada e útero normal (Privalsky, 2004).

Efeitos dos progestativos

A principal ação terapêutica dos progestativos é a proteção do endométrio contra o efeito hiperplásico dos estrogénios. Existe ainda alguma discussão sobre a dose e qual a via de administração da progesterona que fornece a proteção endometrial mais eficaz (Ruan & Mueck, 2014).

Sistema cardiovascular

- PA: sem efeitos nos valores da PA quer sistólica quer diastólica (Villa *et al.*, 2019);
- Vasodilatação: os gonanos reduzem em 50% a resposta vasodilatadora promovida pelo estrogénio (Sitruk-Ware, 2006);
- Aterosclerose: atividade androgénica inibe a atividade anti-inflamatória dos estrogénios;
- Perfil lipídico: os gonanos promovem uma diminuição da HDL; os derivados da progesterona não acarretam este efeito (Sitruk-Ware, 2006).

Metabolismo da glicose

Os progestativos com efeitos androgénicos promovem o hiperinsulinismo e o aumento do colesterol LDL. Esta intolerância à glicose é menos marcada com os outros progestativos (Davis *et al.*, 2012).

Mama

Os progestativos são os grandes responsáveis pelo aumento do risco de cancro da mama associado com a TH. De facto é pela ação dos progestativos sobre a isoformas RP-B que uma série de coativadores e recetores de membrana do tecido mamário sofrem sobre-regulação com ativação das células estaminais malignas, ativação esta que é mediada apenas por progestativos (Baik *et al.*, 2004). No estudo WHI o acetato de medroxiprogesterona associado aos EEC aumentou de forma significativa o risco de cancro da mama (RR: 1,24) comparativamente com o grupo de placebo (Manson *et al.*, 2013). A progesterona natural e a didrogesteronas têm sido associadas a menor potencial de ativação oncogénica mamária (Cobin *et al.*, 2017; Fournier, Berrino, Riboli, Avenel, & Clavel-Chapelon, 2005; Stevenson, 2020). Num estudo sobre osteoporose a utilização do acetato de noretisterona não se associou a um aumento do risco de cancro da mama (Schierbeck *et al.*, 2012a).

Tipo de progestativos

A escolha do progestativo deve ser individualizada de acordo com as características, descritas no quadro 3.

Quadro 3: Tipos de progestativos e derivados de origem

Progesterona	Retroprogesterona	Derivados da 17 α -hidroxiprogesterona
		Pregnanos
Progesterona natural (micronizada)	Didrogesterona	Acetato de medroxiprogesterona
		Acetato de ciproterona
Derivados da 19-nortestosterona		
Estranos		Gonanos
<u>Noretisterona</u>		Levonorgestrel
<u>Dienogeste</u>		Norgestrel
Derivados espironolactona		
Drospirenona		
Progestativos disponíveis para TH em Portugal.		

A progesterona micronizada tem um efeito mais seletivo sobre os recetores da progesterona e menor interação nos recetores androgénicos e mineralocorticóides em comparação com outros progestagénios. Evidências recentes sugerem que os regimes de terapêutica hormonal contendo PM podem minimizar o impacto metabólico e reduzir o risco de tromboembolismo (TE) e efeitos colaterais associados aos progestagénios (Hamoda, Panay, Arya, & Savvas, 2016; Stevenson *et al.*, 2020).

A noretisterona é um progestativo com efeito sobre os recetores de estrogénios que pode ser utilizada no controlo da sintomatologia vasomotora isoladamente.

Vias de administração

A **via oral** oferece um elevado grau de adesão apesar de conhecidas desvantagens. Em primeiro lugar, existe uma grande variabilidade da absorção dependendo de fatores individuais e do preenchimento gástrico. Para além disso, a progesterona por via oral apresenta fraca biodisponibilidade e uma taxa de depuração rápida.

A progesterona é absorvida a nível intestinal, em seguida chega ao fígado, onde é rapidamente convertida nos seus metabolitos. Esta passagem entero-hepática determina efeitos secundários importantes, tais como tonturas, sonolência, e náuseas.

Pela elevada taxa de depuração, os níveis plasmáticos de progesterona por via oral tendem a ser relativamente baixos. Assim é necessário administrar doses elevadas e repetidas de progesterona durante as 24h, o que acarreta um aumento dos níveis plasmáticos dos seus metabolitos bem como os efeitos laterais (Vanselow, Dennerstein, Greenwood, & de Lignieres, 1996).

A progesterona micronizada conduz a uma maior absorção do componente ativo, em comparação com a formulação oral clássica. Não obstante o processo de micronização, a absorção intestinal é ainda limitada embora duplique na presença de alimentos. Ainda assim, existe considerável variabilidade interindividual da fração absorvida. A biodisponibilidade da progesterona micronizada por via oral é de aproximadamente 10% em comparação com a progesterona intramuscular (Nahoul, Dehennin, Jondet, & Roger, 1993).

A **via transdérmica** não permite atingir níveis séricos adequados de progesterona natural para proteção endometrial. A progesterona sendo lipofílica não é facilmente absorvida pela pele, seria necessário utilizar metade de toda a superfície corporal para a absorção cutânea da progesterona natural (Bercovici & Darragon, 1980; Mauvais-Jarvis, Kuttann, & Wright, 1975). A utilização de AMP transdérmica para proteção endometrial também não pode ser recomendado em mulheres na pós-menopausa a fazer terapêutica com estrogénio (Stute, Neulen, & Wildt, 2016).

Os progestativos levonorgestrel e noretisterona, derivados da testosterona, são muito mais potentes e apresentam características farmacológicas que permitem a sua absorção por via transdérmica e por isso são usados por esta via em associação com o estrogénio.

A **via vaginal** permite a absorção de progesterona micronizada através de uma grande superfície vascular, em grande proximidade com o órgão alvo, útero. As cápsulas orais de progesterona micronizada foram redirecionadas para ser usadas por via vaginal (Cicinelli *et al.*, 2005). O efeito de “primeira passagem” uterina ocorre por proximidade e, permite o transporte da progesterona diretamente para o útero, contornando o metabolismo hepático e possibilita níveis mais baixos da medicação administrada (Warren, 2018). Além da facilidade de administração, esta via tem múltiplas vantagens pela diminuição dos efeitos secundários da administração oral, uma das razões frequentemente citadas para a descontinuação da terapêutica (Warren, 2018). A administração 100 mg a 200 mg de progesterona vaginal tem efeito secretor sobre o endométrio, comparável ao de outros progestativos mais potentes. O impacto da progesterona vaginal na segurança endometrial é muito importante, sendo considerado que a duração da terapêutica é mais importante do que a dose utilizada (Archer, 2001). Um painel de peritos concluiu que, em mulheres pós-menopausa, a utilização progesterona micronizada via vaginal, sob a forma de gel a 4%, pode fornecer proteção endometrial se aplicada sequencialmente por pelo menos 10 dias por mês (45 mg/dia) ou em dias alternados a 100 mg/dia, até 3-5 anos (Tomic, Tomic, & Klaic, 2011). No entanto, o gel a 4% de progesterona micronizada vaginal não está disponível no mercado europeu.

A **via intrauterina** através do sistema intrauterino com levonorgestrel 52 mg é uma opção segura para a proteção endometrial da TH com estrogénios (Cobin *et al.*, 2017; Cristina Russu, 2020; Somboonporn, Panna, Temtanakitpaisan, Kaewrudee, & Soontra-pa, 2011).

Esta via proporciona inúmeras vantagens tais como evitar a primeira passagem hepática, rápida absorção e biodisponibilidade do componente ativo ao nível do endométrio.

Efeitos Adversos

Estes efeitos variam consoante o tipo de progestativo e devem ser tidos em consideração na escolha da terapêutica com vista a individualização.

- Ansiedade, depressão, diminuição da libido;
- Efeitos androgénicos (acne, pele oleosa, hirsutismo), edema, náuseas, cefaleias;
- Aumento de peso, distensão abdominal, mastalgia;
- Aumento da resistência à insulina.

Estroprogestativos – Regimes terapêuticos

Na prática clínica existem 2 regimes terapêuticos:

Regime sequencial cíclico que associa à terapêutica estrogénica um progestativo durante 10 a 14 dias por mês de tratamento. Neste esquema ocorre uma hemorragia de privação mensal em cerca de 80% das utilizadoras (Philippe *et al.*, 1993). O regime sequencial pode ser considerado de ciclo longo quando o progestativo é associado ao estrogénio durante 10 a 14 dias de 13 em 13 semanas e a hemorragia de privação ocorre de 3 em 3 meses (Stute *et al.*, 2016).

Regime contínuo combinado em que o progestativo é associado ao estrogénio desde o início de tratamento de forma simultânea e contínua. A grande maioria das utilizadoras mantém-se em amenorreia (Riis, Thomsen, Strøm, & Christiansen, 1987).

A dose de progesterona micronizada adequada na terapêutica sequencial é de 200 mg/dia durante 10-14 dias, e na contínua de 100 mg/dia para doses de estradiol ≤ 2 mg oral /50 μ g transdérmico (Baber, Panay, & Fenton, 2016).

Via transdérmica (adesivo/spray)

- TH em geral e preferência da mulher;
- Recomendado em mulheres com HTA, diabetes mellitus, litíase vesicular e hipertrigliceridémia;
- Primeira escolha nas mulheres com risco aumentado de TE, hipocoaguladas, nos casos de epilepsia, cefaleias/enxaquecas e polimedicadas.

Via oral

- Preferência da mulher/Comodidade;
- Hipercolesterolémia.

Alternativas terapêuticas

- Utilização do SIU de levonorgestrel 52 mg associado a estrogénio oral ou transdérmico;
- Utilização da progesterona micronizada por via oral/vaginal associada a estrogénios via oral/transdérmica.

Local/Vaginal

- Tratamento da síndrome geniturinária da menopausa (SGUM).

Indicações

A TH está recomendada no tratamento dos sintomas e efeitos físicos/psicológicos da deficiência de estrogénios. As principais indicações são os sintomas vasomotores moderados a graves, a SGUM, o tratamento do hipogonadismo e da IOP, a prevenção da osteoporose e a redução de fraturas na pós-menopausa (Stuenkel, 2015).

A TH continua a ser a terapêutica mais eficaz para o tratamento dos sintomas vasomotores e da síndrome geniturinária. Os estrogénios orais e transdérmicos reduzem a frequência de sintomas vasomotores em 75% (Takahashi & Johnson, 2015). Outros sintomas como dores musculares e articulares, alterações de humor, perturbações do sono e disfunção sexual podem igualmente melhorar com a TH (Baber *et al.*, 2016).

A TH deve ser implementada em conjunto com estratégias que incluem recomendações de estilos de vida, nomeadamente dieta, exercício físico, cessação tabágica e redução do consumo de álcool. A TH deve ser individualizada de acordo com os sintomas e necessidade de prevenção, integrando a história pessoal e familiar.

A opção por TH, sua dose, duração e via de administração, deve ser uma decisão partilhada entre o médico e a mulher. Os benefícios e riscos individuais devem constituir as bases da decisão. A dose a adotar deve ser a mais adequada tendo em vista a eficácia terapêutica e a duração do tratamento vai depender dos objetivos e do perfil de risco/benefício, que deve ser reavaliado anualmente (NAMS, 2017; NICE, 2020).

As mulheres com menopausa antes dos 45 anos e particularmente antes dos 40 anos apresentam risco aumentado de doença CV e osteoporose e podem ter aumento do risco de doenças psiquiátricas e demência. A TH reduz os sintomas e preserva a densidade óssea, sendo aconselhada pelo menos até à idade média a que ocorre menopausa, 51 anos (Baber *et al.*, 2016).

Contraindicações

Nestas orientações incluem-se a TH com estrogénios, estroprogestativo (EP), os moduladores seletivos dos recetores de estrogénios (SERMs, do inglês *Selective Estrogen Receptor Modulators*), o complexo estrogénico seletivo do tecido (TSEC, do inglês *Tissue Selective Estrogen Complex*) e a tibolona.

Contraindicações absolutas

(Al-Safi & Santoro, 2014; Kaunitz & Manson, 2015; NAMS, 2012; Stuenkel, 2015; Stuenkel *et al.*, 2015).

- Hemorragia genital não esclarecida;
- Suspeita de gravidez;
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes (específico para os EEC associados, ou não, ao BZA);
- Antecedentes ou história atual de cancro da mama, do endométrio ou de outra neoplasia hormonodependente;*
- Antecedentes ou história atual de TEV, incluindo trombose venosa profunda, embolia pulmonar ou trombose das veias retinianas;
- Antecedentes ou história atual de doença trombótica arterial (EAM, AIT, AVC);
- Doença hepática aguda ou alteração da função hepática;
- Deficiência da proteína C, da proteína S ou da antitrombina, ou qualquer outra trombofilia conhecida (específico para os estrogénios associados, ou não, ao BZA)
- Hipertensão arterial não controlada;
- Doença neuro-oftalmológica vascular.

Contraindicações relativas

(Al-Safi & Santoro, 2014; Kaunitz & Manson, 2015; NAMS, 2012; Stuenkel, 2015; Stuenkel *et al.*, 2015)

- Diabetes;
- Hipertrigliceridemia (> 400 mg/d) – contraindicação à estrogenoterapia oral;
- Doença da vesícula biliar – contraindicação à estrogenoterapia oral;
- Enxaqueca com aura – contraindicação à estrogenoterapia oral;
- Hipoparatiroidismo (risco de hipocalcémia);
- Meningioma benigno (especialmente do progestativo);
- Risco intermédio ou elevado de carcinoma da mama;
- Risco elevado de doença cardíaca;
- Porfíria;
- Imobilização (risco acrescido de TE);
- Insuficiência hepática.

Dado o sério impacto da sintomatologia vasomotora na qualidade de vida de algumas mulheres, deve ser a própria a participar na decisão do grau de risco que está disposta a assumir. O racional é que uma mulher corretamente informada pode tomar a decisão que melhor se adapte à sua condição, ponderando os seus riscos e benefícios pessoais.

Benefícios e riscos

A TH, incluindo a tibolona e os TSECs, é o tratamento mais eficaz para os sintomas associados ao défice de estrogénios, os benefícios são mais notórios se iniciada até aos 60 anos de idade ou até 10 anos após a menopausa (NAMS, 2017; “Practice Bulletin No. 141,” 2014; Stuenkel, 2015).

*Não se aplica aos SERMS

A TH não deve ser recomendada sem uma clara indicação médica. Assim sendo, é necessária informação consistente que permita uma estimativa real dos riscos e dos benefícios na população em causa. A análise do *Women Health Initiative* (WHI) que tem vindo a ser realizada na última década é considerada a melhor evidência em termos de riscos e benefícios no subgrupo de mulheres entre os 50 e os 59 anos. Embora no WHI tenham sido utilizados EEC isolados ou em associação a AMP e os resultados não possam ser extrapolados para outros regimes de TH, na ausência de RCTs com outros agentes específicos a análise dos grupos do WHI fornece as evidências consideradas mais válidas (Baber *et al.*, 2016; “*Practice Bulletin* No. 141,” 2014).

Sintomas vasomotores

A TH com EI ou em combinação com progestativos ou com bazedoxifeno é a terapêutica mais eficaz para os sintomas vasomotores relacionados com a menopausa (*Practice Bulletin* No. 141, 2014). A revisão da Cochrane com 24 RCTs refere uma redução de 75% na frequência semanal dos afrontamentos comparando com placebo, assim como na gravidade da sintomatologia (MacLennan, Broadbent, Lester, & Moore, 2004). Tanto as formulações orais como as transdérmicas são eficazes no controlo dos sintomas (Kaunitz & Manson, 2015). Os progestativos isolados também controlam os sintomas vasomotores mas não têm tanta eficácia como os estrogénios. A terapêutica combinada mostrou ser mais eficaz que os EI (MacLennan *et al.*, 2004).

Osteoarticular

A TH diminui a incidência de todas as fraturas, incluindo vertebrais e da anca, mesmo em mulheres sem risco aumentado de fratura. A TH é a única terapêutica com eficácia comprovada na redução de fraturas em mulheres com osteopenia (Baber *et al.*, 2016). A continuação da TH apenas com o objetivo de prevenir fraturas deve ter em conta o risco de fratura e outros possíveis riscos e benefícios a longo prazo. Os benefícios na prevenção do declínio da densidade óssea diminuem após a cessação da terapêutica, a uma taxa imprevisível, apesar de algum grau de proteção persistir (Baber *et al.*, 2016). Não existe uma associação clara entre a exposição aos estrogénios ao longo da vida e o risco de osteoartrite. O WHI mostrou uma redução da necessidade de cirurgia articular total em mulheres sob TH em comparação com o placebo (Cirillo *et al.*, 2006).

Cardiovascular

A TH tem o potencial de melhorar o perfil de risco CV devido aos seus efeitos benéficos na função vascular, níveis lipídicos e metabolismo da glicose. A TH também mostrou reduzir a incidência de diabetes mellitus de novo (Baber *et al.*, 2016). O risco CV reflete a idade da mulher ao início da TH e o tempo desde a menopausa, com aumento do risco com o avançar da idade e do intervalo desde a menopausa (Stuenkel, 2015). O início da TH depois dos 60 anos ou 10 anos após a menopausa pode associar-se a aumento do risco de eventos coronários, no entanto, nem todas as revisões comprovaram aumento

significativo de doença coronária e mortalidade em mulheres mais velhas (Boardman *et al.*, 2015a; Manson *et al.*, 2013).

Embora estudos observacionais sugiram que a via de administração transdérmica de TH se pode associar a um risco inferior de enfarte do miocárdio, uma metanálise não reportou diferença significativa na doença coronária entre a via transdérmica e a oral. Os estudos não demonstraram associação com a dose de estrogénios (Løkkegaard *et al.*, 2008; Mohammed *et al.*, 2015; Shufelt *et al.*, 2014).

As metanálises de RCTs demonstraram uma diminuição significativa da doença coronária assim como a mortalidade em mulheres sob terapêutica com estrogénios com menos de 60 anos (Salpeter, Cheng, Thabane, Buckley, & Salpeter, 2009; Salpeter, Walsh, Greyber, & Salpeter, 2006). As mulheres com menos de 10 anos de menopausa apresentam redução de todas as causas de morte e da mortalidade CV (Boardman *et al.*, 2015a). Um dos ensaios prospetivos o *Danish Osteoporosis Prevention Study* (DOPS), demonstrou diminuição da mortalidade por enfarte do miocárdio (Schierbeck *et al.*, 2012b). O *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS) não revelou diferenças na espessura da íntima das carótidas e deposição de cálcio nas coronárias (Harman *et al.*, 2014). O *Early versus Late Intervention Trial with Estradiol* (ELITE) mostrou uma redução da espessura da íntima em mulheres mais jovens e sem modificações na população mais idosa (ELITE, 2014).

Com a terapêutica combinada não se verificaram diferenças no risco relativo de doença coronária por idade de início, embora quando avaliado o intervalo de tempo desde a menopausa, se tenha verificado uma tendência à elevação do risco com a sua maior duração, de menos de 10 anos para mais de 20 anos (Mohammed *et al.*, 2015).

Os resultados de TH combinada iniciada em mulheres com idade inferior a 60 anos e/ou até 10 anos após a menopausa revelam um benefício menos marcado na mortalidade e a evidência da cardioproteção é menor e com resultados inconsistentes, comparativamente ao grupo de TH com EI.

Em resumo, a terapêutica EP não se associa a uma elevação do risco de doença coronária isquémica, quando administrada a mulheres com menopausa recente, a existir alguma elevação do risco em mulheres abaixo dos 60 anos, esta é de pequena amplitude. Uma conclusão definitiva relativamente ao risco de doença coronária isquémica necessita de RCTs adequados (Stuenkel, 2015).

Síndrome metabólica

A síndrome metabólica associa-se a risco mais elevado de eventos CV e cancros da mama e colorretal. Num estudo caso-controlo do WHI, estas mulheres tinham o dobro do risco de eventos CV durante a toma de TH. O estradiol transdérmico associado à progesterona micronizada apresenta menos efeitos metabólicos adversos do que as terapêuticas orais, mas a segurança destas preparações não está comprovada neste grupo de doentes (Baber *et al.*, 2016).

Diabetes

A diabetes mellitus é considerada pela *American Heart Association* (AHA) como sendo equiparável à doença coronária estabelecida em termos de risco CV. Esta declaração é ainda controversa e a evidência disponível atualmente não é suficiente para recomendação segura.

A TH oral ou transdérmica não aumenta o risco de diabetes tipo 2 (Baber *et al.*, 2016). A TH provou reduzir a incidência de diabetes mellitus de novo (R A Lobo *et al.*, 2014). Estudos randomizados de grandes dimensões sugeriram que a TH reduz a incidência de diabetes. No estudo WHI de TH combinada, houve uma redução de 21% na incidência anual de diabetes no grupo tratado (HR 0,79; IC95% 0,67-0,93) em relação ao grupo placebo e isto traduziu-se em menos 15 casos por 10000 mulheres por ano (Margolis *et al.*, 2004). Também numa análise *post-hoc* do estudo HERS foi observada uma redução semelhante no risco de diabetes (HR 0,65; IC 95% 0,48-0,89) (Kanaya *et al.*, 2003). O mecanismo deste benefício não está esclarecido.

Doença cerebrovascular

O WHI demonstrou um aumento do risco de AVC isquémico mas ausência de efeito sobre AVC hemorrágico, quer com EI quer com terapêutica combinada (Stuenkel, 2015). No entanto, de acordo com dados do *follow-up* cumulativo de 13 anos do WHI e de análises da Cochrane, o início de TH em mulheres abaixo dos 60 anos ou com menos de 10 anos de menopausa não influencia o risco de AVC. A incidência de AVC isquémico aumenta quando a terapêutica é iniciada após os 60 anos, mas não está associada a AVC hemorrágico (Baber *et al.*, 2016; Boardman *et al.*, 2015b; Manson *et al.*, 2013).

O risco de AVC isquémico é mais elevado com a TH oral, embora o risco absoluto de AVC isquémico seja francamente baixo se a TH for iniciada abaixo dos 60 anos. Estudos observacionais e metanálises sugerem um risco possivelmente inferior de AVC isquémico com a terapêutica transdérmica. Alguns estudos observacionais sugerem que o estradiol transdérmico numa dose de $\leq 50 \mu\text{g}$ pode conferir um risco inferior de AVC, comparado com transdérmico de dose mais elevada ou com a via oral (Mohammed *et al.*, 2015; Renoux, Dell'aniello, Garbe, & Suissa, 2010).

Em ambos os grupos, EI ou terapêutica combinada, o efeito da TH sobre o risco de AVC dissipou-se rapidamente com a descontinuação do tratamento (Stuenkel, 2015). Em resumo, a TH pode conferir um risco baixo de AVC isquémico (Stuenkel, 2015).

Tromboembolismo

Os eventos tromboembólicos (TE) são o efeito adverso mais prevalente dos estrogénios orais em mulheres em pós-menopausa recente. O risco aumenta com a idade da mulher (embora seja raro antes dos 60 anos), com a obesidade ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$) e com trombofilias (Baber *et al.*, 2016).

O risco de TEV é mais elevado com a TH oral. Estudos observacionais e metanálises sugerem um risco inferior, ou mesmo nenhum risco acrescido, de TEV com a terapêutica transdérmica (Baber *et al.*, 2016). Verifica-se um aumento do risco de TEV (trombose venosa profunda e embolia pulmonar) para cerca do dobro com a TH oral em mulheres de baixo, intermédio e alto risco (Curb *et al.*, 2006; Cushman *et al.*, 2004).

Uma anamnese cuidadosa relativamente à história pessoal e familiar é essencial antes da recomendação de TH. No grupo dos 50-59 anos do WHI, o risco acrescido de embolia pulmonar com a terapêutica combinada foi de 6 casos por 10000 mulheres e com a EI foi de 4 casos por 10000 mulheres. O risco neste contexto é significativamente inferior ao risco de TEV de uma gravidez normal (Baber *et al.*, 2016).

O NICE aconselha as mulheres a parar a TH quatro semanas antes de uma cirurgia; contudo, também adverte que tal não é imprescindível desde que se faça profilaxia da doença TE (Goodman *et al.*, 2011; Roger A. Lobo, 2013; Villiers *et al.*, 2016).

RCTs demonstraram que a EI oral aumenta o risco de TEV em mulheres do grupo 50-59 anos, comparando com o risco basal da população geral. Estes dados são suportados por estudos observacionais. O risco decresceu após descontinuação da terapêutica (Cannonico *et al.*, 2007; Manson *et al.*, 2013; Smith *et al.*, 2014; Sweetland *et al.*, 2012).

Num estudo caso-controlo de base populacional recente sobre TH oral, os ECC associaram-se a risco mais elevado de TEV do que o estradiol. Estes resultados necessitam confirmação (Baber *et al.*, 2016).

O WHI identificou uma associação entre terapêutica combinada, TVP e embolia pulmonar em mulheres 50-59 anos. Os riscos normalizaram com a descontinuação da terapêutica (Stuenkel, 2015).

Estudos observacionais sugerem que formulações contendo progesterona micronizada parecem ser menos trombogénicas. O AMP parece associar-se à elevação do risco de TEV quando usado em terapêutica oral, bem como no uso em regimes contínuos comparativamente aos sequenciais (Baber *et al.*, 2016). O risco de TEV também aumenta quando ao estrogénio transdérmico se associa a derivados norpregnanos, comparativamente com a progesterona.

Mama

O risco de cancro da mama varia consoante o tipo de TH, o início da exposição e a duração do tratamento. O aumento do risco de cancro da mama está associado, embora não exclusivamente, ao uso de progestativos. O risco de cancro da mama atribuível à TH é baixo, com uma incidência inferior a 1 por 1000 mulheres por ano de utilização. Este valor é equiparável ou inferior ao risco associado a alguns fatores como o sedentarismo, a obesidade e o consumo de álcool. A obesidade, devido à produção aumentada de estrogénios endógenos e resistência à insulina, dificulta a interpretação dos dados dos estudos por minimizar os efeitos dos estrogénios exógenos.

No WHI, no subgrupo de mulheres dos 50-59 anos ou até 10 anos após a menopausa verificou-se que 7,1 anos de tratamento com EEC levou à redução do risco de cancro da mama e da mortalidade por cancro da mama em mulheres histerectomizadas. Também os estudos observacionais incluindo o *Nurse's Health Study*, sugerem que a administração a longo prazo de EI está associado a uma ligeira diminuição do risco relativo de cancro da mama em mulheres magras. O potencial risco é menor que o associado à terapêutica combinada. Não foi verificada diferença de risco entre as vias de administração oral e transdérmica de estrogénio (Baber *et al.*, 2016).

Estudos avaliando os efeitos da terapêutica combinada revelaram um aumento consistente no risco de cancro da mama e no aumento da mortalidade por esta causa. Estudos observacionais apontam para um risco superior em regimes contínuos do que sequenciais (Berrino, 2008).

No WHI a continuação do tratamento acima dos 5 anos nas mulheres entre 50-59 anos associa-se, em valores absolutos, a 8 novos casos de cancro da mama por 10000 mulheres sob terapêutica, sendo detetados os tumores mais tardiamente e em estádios mais avançados. No grupo de mulheres entre 50-59 anos do mesmo estudo, o risco acrescido de cancro da mama durante a fase de intervenção persistiu por 7 anos após a suspensão EP, com 4,5 casos adicionais/1000 mulheres por cada 5 anos. Este efeito verificou-se para outras combinações de EP, mas estudos observacionais sugerem que a progesterona micronizada e a didrogesterona se associam a risco inferior relativamente aos progestativos sintéticos (Chlebowski *et al.*, 2010). Numa metanálise de 2019, as mulheres com 5 anos de utilização de TH aos 50 anos, apresentaram maior probabilidade de cancro da mama aos 50-69 anos. Cerca de metade deste risco está nos primeiros 5 anos das atuais utilizadoras e a outra metade nos 15 anos após a utilização. O risco absoluto da terapêutica combinada contínua foi de 1 em 50 utilizadoras, da terapêutica com progestativo intermitente de 1 em 70 utilizadores e dos estrogénios isolados de 1 para 200 utilizadores. Após a suspensão da TH, o risco persiste por 10 anos, dependendo da duração da utilização (*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, 2019).

Estudos em França, em que se utiliza maioritariamente o 17 β -estradiol na terapêutica combinada, sugerem que o risco de cancro da mama é influenciado pelo tipo de progestativo. Os progestativos sintéticos aumentam este risco, enquanto a progesterona micronizada tem efeito neutro (Cordina-Duverger *et al.*, 2013). No entanto, não se pode excluir uma associação à forma de administração, já que os progestativos sintéticos se administraram de forma contínua, ao contrário da progesterona micronizada que foi administrada de forma sequencial (Lyytinen, Pukkala, & Ylikorkala, 2009).

Endométrio

A associação de EI com a hiperplasia e cancro do endométrio é bem conhecida. O risco associado à terapêutica estrogénica é dependente da dose e duração do tratamento.

A associação de um progestativo em esquema sequencial ou contínuo, mostrou reduzir o risco de neoplasia endometrial associado à terapêutica estrogénica. A inibição da evolução para hiperplasia endometrial é dependente da dose e duração do uso de progestativo.

A associação de um progestativo cíclico por mais de 10 dias/mês reduz o risco de hiperplasia para o observado com o uso de placebo, enquanto a TH contínua raramente se associa a hiperplasia endometrial. No WHI, com a TH contínua verificou-se uma redução estatisticamente não-significativa de 19% do risco de hiperplasia, comparando com placebo. O estudo PEPI demonstrou uma eficaz proteção endometrial com TH sequencial e contínua com progesterona micronizada (*Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial.*, 1996). No entanto, no EPIC verificaram-se mais cancros do endométrio na terapêutica sequencial (Allen *et al.*, 2010). Uma possível explicação para este facto foi a utilização dos dois fármacos em separados, o que levou a menor adesão à terapêutica.

Na TH o SIU é eficaz na redução do risco de hiperplasia e cancro do endométrio, especialmente em mulheres obesas. Foi relatada uma eficácia superior à do AMP sequencial, mas apresentando resultados comparáveis à de outros regimes de progestativos sistémicos em mulheres peri e pós-menopáusicas sob estrogénoterapia (Somboonporn *et al.*, 2011).

O aumento do risco de cancro do endométrio persiste por vários anos após a descontinuação do tratamento com estrogénio isolado.

A recente associação do SERM bazedoxifeno com EEC revelou-se segura para o endométrio, sendo uma alternativa válida à TH estroprogestativa (Pinkerton *et al.*, 2014).

Colo do útero

Os únicos dados sobre TH cancro do colo do útero e lesões pré-neoplásicas derivam do WHI e do *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study* (HERS). No braço de EP do WHI, com citologias cervicais realizadas durante 6 anos de *follow-up*, a incidência anual de qualquer alteração citológica foi significativamente mais elevada do que no grupo placebo, mas não se verificaram diferenças na incidência de lesões de alto grau e de cancro cervical. Verificou-se uma elevação estatisticamente não significativa de anomalias citológicas nas mulheres do estudo HERS mas, tal como no WHI, não se observou um aumento do risco de cancro do colo uterino (Baber *et al.*, 2016).

A associação entre TH e adenocarcinoma não é clara. São necessários estudos adicionais para se obterem dados conclusivos.

Ovário

Os dados existentes sobre TH e risco de cancro do ovário são controversos. Alguns estudos não encontraram qualquer associação entre os dois. A continuação do uso de

TH além dos 10 anos poderá ser um fator importante no risco, mas ainda sem resultados disponíveis (*Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer et al.*, 2015).

No WHI, verificaram-se menos 1,5 casos de cancro do ovário/1000 mulheres durante 5 anos de tratamento com EP. Não foram apresentados dados para EI (Baber *et al.*, 2016).

Uma metanálise controversa de 52 estudos observacionais revelou um aumento de 0,52 casos/1000 mulheres a iniciar TH aos 50 anos (sem diferenças de risco entre terapêutica EP ou EI). O risco persistiu por 5 anos após cessação da terapêutica, com 0,37 casos/1000 mulheres, já com idades entre 55 e 59 anos. As suas conclusões foram amplamente contestadas (Gompel & Burger, 2015). São necessários mais estudos para determinar com rigor o risco de cancro do ovário associado à TH.

Colorretal

Vários estudos incluindo uma metanálise verificaram redução no risco de cancro colorretal com EP e os benefícios persistem por 4 anos após a cessação da terapêutica (Baber *et al.*, 2016). Estudos observacionais e randomizados como o WHI são consentâneos de que a TH estroprogestativa reduz o risco, ao passo que os resultados com a terapêutica isolada com estrogénios são mais inconsistentes. Uma metanálise que envolveu 4 estudos randomizados, 8 de coorte e 8 caso-controlo, revelou que o uso de combinações estroprogestativas reduziu o risco, RR 0,74, IC:0,68-0,81. Os EI mostraram efeito neutro no risco de cancro colorretal, RR 0,79 IC:0,69-0,91 (Prentice *et al.*, 2009). A TH não deve ser utilizada apenas com intuito de prevenir o cancro colorretal.

Pulmão

No grupo de 50-59 anos do WHI, a incidência ou mortalidade por cancro do pulmão não apresentaram alterações, quer com EI quer com terapêutica combinada (Baber *et al.*, 2016). Numa análise *post hoc* o grupo de mulheres com TH combinada, fumadoras ou com história de tabagismo, teve um maior número de mortes por cancro do pulmão, não de pequenas células.

Sistema urinário

O efeito dos estrogénios sistémicos exógenos em mulheres pós-menopáusicas com sintomas do trato urinário inferior foi avaliado em estudos epidemiológicos e foi associado a aumento do risco de incontinência de urgência (Grady *et al.*, 2001; Grodstein, Lifford, Resnick, & Curhan, 2004; Hendrix *et al.*, 2005). A terapêutica com estrogénios não foi eficaz para a incontinência urinária de esforço, mas pode melhorar os sintomas de urgência e frequência miccional (Sultana & Walters, 1994). Estudos mais recentes têm vindo a revelar efeitos positivos da TH local sobre os sintomas urinários na pós-menopausa (ver capítulo 4).

Neuropsicológico (Humor, depressão e cognição)

Os resultados dos estudos não são unânimes no efeito da TH sobre o humor. Os progestativos da TH combinada poderão agravar o humor em algumas mulheres, nomeadamente naquelas com história de síndrome pré-menstrual ou depressão (Baber *et al.*, 2016).

Poucos RCTs avaliaram os efeitos da TH na depressão em mulheres de meia-idade ou mais velhas. Um RCT revelou que valores mais elevados de estradiol se associaram a redução dos sintomas de depressão em mulheres perimenopáusicas, mas não nas pós-menopáusicas. As mulheres cujos sintomas depressivos melhoram com a TH podem apresentar recorrência desses sintomas após a suspensão do tratamento (NAMS, 2017).

É controverso se a TH poderá aumentar os efeitos anti-depressivos dos SSRIs. Nos distúrbios depressivos na transição da menopausa, a terapêutica com estrogénios pode melhorar os sintomas e aumentar a probabilidade de remissão.

Embora a TH possa ter algum efeito benéfico no humor, não é um tratamento anti-depressivo e não deve ser usado como tal.

A falta de memória, a dificuldade na concentração e outras alterações cognitivas são muito comuns na peri-menopausa e são, regra geral, transitórias e de pequena intensidade.

Alguns estudos observacionais sugerem um possível efeito benéfico da TH em mulheres a iniciar a terapêutica mais precocemente, que inclui um possível efeito protetor do desenvolvimento de doença de Alzheimer.

A terapêutica com estrogénios pode ter um benefício cognitivo a curto prazo em mulheres submetidas a remoção cirúrgica dos ovários no momento da intervenção.

Em RCTs, a TH oral iniciada em mulheres com idade ≥ 65 anos, não apresentou efeito substancial na cognição, mas aumentou o risco de demência. Mulheres saudáveis com indicação para TH não devem estar preocupadas com eventuais efeitos adversos sobre a função cognitiva.

Alguns estudos de mulheres em tratamento com estradiol reportaram uma melhoria na memória verbal e execução, enquanto outros estudos não associaram a terapêutica com EEC com melhoria cognitiva. A TH iniciada após os 60 anos aumenta o risco de demência (Baber *et al.*, 2016).

A TH iniciada durante os primeiros anos após a menopausa associa-se a menor risco de doença de Alzheimer e demência.

Mortalidade

Segundo o WHI, estudos observacionais e metanálises, a TH parece reduzir a mortalidade global quando iniciada precocemente após a menopausa (Baber *et al.*, 2016).

Recomendações	Grade
A TH é eficaz no controlo dos sintomas vasomotores na pós-menopausa.	1A
A duração do tratamento depende dos objetivos e do perfil de risco/benefício.	1B
A TH diminui a incidência de todas as fraturas, mesmo em mulheres sem risco elevado e pode reduzir a necessidade de cirurgias ortopédicas articulares.	1A
Não se recomenda o início de TH para a prevenção primária de doença CV.	1A
Em mulheres com <60 anos, com menopausa recente e sem doença CV, o início da TH com estrogénios isolados pode reduzir a doença coronária e todas as causas de mortalidade.	1A
A TH diminui a incidência de DM de novo.	1A
A TH iniciada antes dos 60 anos e ou <10 anos da menopausa não altera o risco de AVC.	1A
O risco de AVC está associado à via oral e é dose dependente. A terapêutica transdérmica não demonstrou risco significativo.	2B
A TH duplica o risco de eventos TE e fatores como a idade, IMC, trombofilias, pós-operatório e imobilização influenciam esse risco. O estrogénio transdérmico não aumenta o risco TE.	1A
O aumento do risco de cancro da mama está primariamente relacionado à associação de progestativos sintéticos, regime terapêutico e duração da utilização.	1B
Os estrogénios isolados são a formulação com menor risco de cancro da mama.	1A
A terapêutica com estrogénios isolados está associada a hiperplasia endometrial e cancro do endométrio de forma dependente da dose e da duração da terapêutica.	1A
A proteção endometrial necessita de tratamento com progestativo/bazedoxifeno em dose e duração adequadas.	1B

Quando iniciar e suspender a TH

A TH é uma opção segura para a mulher saudável, sintomática, até 10 anos após a menopausa, com idade inferior a 60 anos e que não tenha contraindicações. A escolha da TH deve ter em conta o perfil de risco, a preferência pessoal e as características da TH baseada no tipo de hormonas, dose, via de administração (Stuenkel *et al.*, 2015).

Avaliação prévia

História clínica (Quadro 4)

Avaliação dos fatores de risco com utilização de calculadora de risco que podem facilitar a decisão.

Sistematizam-se os instrumentos disponíveis para cálculo do risco para decisão de TH:

- Avaliação do risco CV – *The American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) risk calculator for cardiovascular disease*, avalia o risco de doença CV a 10 anos (www.cvriskcalculator.com).
- Avaliação do risco de cancro mama – *National Cancer Institute Breast Cancer Risk Assessment Tool*, determina o risco a 5 anos de cancro invasivo da mama (www.cancer.gov/bcrisktool/). Não é útil nas mulheres com múltiplos familiares em 1º grau com cancro mama.
- Algoritmo da NAMS para decisão de início de terapêutica – *MenoPro, a menopause decision-support algorithm and companion mobile app developed by NAMS to help direct treatment decisions based on the 10-year risk of atherosclerotic cardiovascular disease* (www.menopause.org/forprofessionals/-i-menopro-i-mobile-app).
- Avaliação risco de osteoporose – *The World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX)* (www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp).

Exames laboratoriais

Não são necessários para instituição da terapêutica, fazem parte da avaliação geral de saúde da mulher:

- Hemograma com plaquetas;
- Glicémia em jejum;
- Provas de função hepática;
- Provas de função renal;
- Estudo lipídico;
- Tireoide: TSH.

Ecografia ginecológica

A ecografia de rotina na mulher pós menopausa sem hemorragia vaginal não está recomendada (Villiers *et al.*, 2016).

Mamografia

Deve ser solicitada caso a mulher não possua exame prévio realizado anteriormente segundo as normas de rastreio em vigor (Direcção Geral da Saúde, 2013). As recomendações para mulheres com alta densidade mamária sugerem complementar com ecografia mamária.

Densitometria óssea

O pedido de DMO deve ser orientado pelo FRAX.

Outros exames

Prevenção do cancro do colo do útero e do cancro colorretal de acordo com as recomendações dos programas de rastreio nacional.

Quadro 4: História clínica

Avaliação de sintomas e preocupações.
Avaliação de FR para doenças em gera.
Avaliação de FR para doenças mais prevalentes na menopausa.

Risco cardiovascular

(ACC/AHA Cardiovascular Risk Calculator)

	Anos após a menopausa	
Risco cardiovascular aos 10 anos	< 5 anos	6-10 anos
Baixo (< 5%)	TH	TH
Moderado (5-10%)	TH (optar por transdérmico)	TH (optar por transdérmico)
Elevado (> 10%) ^a	Evitar TH	Evitar TH

Risco cancro da mama

(National Cancer Institute Breast Cancer Risk Assessment Tool)

Categoria do risco^b

Baixo (< 1,67)	TH
Moderado (1,67-5)	Precaução
Elevado (> 5) ^a	Evitar

OP: FRAX®-Port <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?country=53>

Antecedentes ginecológicos

DUM/Calendário menstrual.
Cirurgias ginecológicas prévias.
Contraceção.
Utilização de TH.

Antecedentes de doenças médicas

Tromboembolismo venoso/
Embolia pulmonar.
Cancro mama/cancro endométrio.
Doença cardio/cerebrovascular.
Diabetes/Doença hepática.
Osteoporose.
Psiquiátrica.

Antecedentes familiares

Doença cardio/cerebrovascular.
Fraturas osteoporóticas.
Demência.
Cancro.

Hábitos etílicos e tabágicos

Medicação

História social/Psicológica/ Sexual

Exame físico

Calcular IMC. Medição cintura/anca. Medição da PA.
Exame ginecológico e mamário Palpação tiroideia.

Promoção estilos vida saudáveis

Exercício físico regular

- 150 minutos por semana de exercício de moderada intensidade
- 2 sessões/semana de exercício de resistência

Perda de peso de apenas 5 a 10% melhora síndrome de resistência à insulina

Dieta saudável

- Várias doses diárias de vegetais e frutas, cereais, peixe 2 vezes/semana
- Ingestão baixa de gorduras (azeite está recomendado)
- Consumo de sal limitado
- Álcool não deve exceder as 20 g/dia na mulher.

Tabaco deve ser evitado

Socialização e o estar ativo física e mentalmente

^aAlto risco inclui enfarte do miocárdio conhecido, AVC, doença arterial periférica (Manson *et al.*, 2015)

^bRisco aos 5 anos National Cancer Institute (NCI) ou International Breast Intervention Study (IBIS) (Stuenkel, 2015)

Opções e vias de administração

Estrogénios isolados

Podem ser utilizados em mulheres histerectomizadas, portadoras de SIU com levonorgestrel 52 mg ou utilizadoras de um progestativo, didrogesterona ou progesterona micronizada oral/vaginal.

Estroprogestativos

Recomendados em mulheres com útero e são a escolha preferencial em mulheres histerectomizadas com endometriose.

Esquemas disponíveis em Portugal

Via oral

Estradiol ou valerato de estradiol: 2 mg, 1 mg e 0,5 mg isolados ou associados a progestativos (didrogesterona, noretisterona, dienogeste, drospirenona, acetato de ciproterona 1mg, norgestrel 50 microgramas e acetato de medroxiprogesterona 1mg).

Via transdérmica

- Adesivo com Estradiol (25, 50, 75 e 100 ug) isolado ou associado a progestativos (levonorgestrel, noretisterona);
- Solução de pulverização de estradiol, 1,53 mg/pulverização (1, 2 ou 3 doses);
- Gel estradiol hemi-hidratado 0,1% em sistema doseador.

Alternativas terapêuticas

- Utilização do SIU de levonorgestrel (52 mg) associado a estradiol oral ou transdérmico;
- Utilização da progesterona micronizada por via oral/vaginal. A dose de progesterona micronizada adequada na terapêutica sequencial é de 200 mg/dia durante 10-14 dias, e na contínua de 100 mg/dia para doses de estradiol ≤ 2 mg/50µg.

Na tabela 1 (ver anexos) sistematizam-se os fármacos para TH sistémica e respetivos nomes comerciais disponíveis em Portugal.

Durante quanto tempo

O controlo da sintomatologia é obtido na maioria das mulheres por um período de tratamento com uma duração de 3 a 5 anos. Sintomas moderados a graves foram detetados em 42% das mulheres entre os 60 e 65 anos, podendo afetar adversamente a saúde e qualidade de vida.

Se a mulher for informada dos riscos associados com a continuação da TH acima dos

60 anos e tiver supervisão clínica, a extensão do uso é aceitável. Nestes casos será adequado utilizar doses baixas ou ultrabaixas e a via transdérmica. O uso da TH deve ser individualizado, a decisão de prolongar deve ser partilhada e a TH não deve ser descontinuada com base apenas na idade (NAMS, 2017; Palacios, Stevenson, Schaudig, Lukasiewicz, & Graziottin, 2019). Se a mulher tiver sintomas vasomotores graves e recorrentes, os benefícios do alívio dos sintomas ultrapassam os riscos da terapêutica (Villiers *et al.*, 2016)

A TH não tem que ser arbitrariamente descontinuada numa mulher com 65 anos que necessite de terapêutica sistémica para a sintomatologia vasomotora (*Practice Bulletin* No. 141, 2014).

Em 2015 as *Endocrine Society Clinical Practice Guideline* incluem previsões para a extensão da terapêutica com aconselhamento adequado (Stuenkel *et al.*, 2015).

Como suspender

Reduzir gradualmente a TH pode limitar a recorrência dos sintomas a curto prazo (Grady *et al.*, 2001; Haskell, Bean-Mayberry, & Gordon, 2009; NICE, 2020).

A redução gradual ou a suspensão súbita da terapêutica não acarretam diferenças na recorrência dos sintomas a longo prazo. Ambos os métodos podem ser utilizados dependendo das preferências pessoais e das necessidades individuais (NICE, 2015).

Um dos esquemas utilizados na prática clínica para a terapêutica oral consiste em diminuir 1 comprimido por semana durante algumas semanas (exemplo 6 comprimidos durante duas a quatro semanas, 5 comprimidos mais 2 a 4 semanas). Quando os sintomas são muito graves pode demorar um ano até conseguir a suspensão (6 comprimidos por semana 2 meses, 5 comprimidos por semana 2 meses). Na terapêutica transdérmica reduz-se gradualmente a dose durante 3 a 6 meses e se for necessário durante 1 ano (UpToDate, 2020).

Como vigiar

A primeira consulta de avaliação tem como objetivo avaliar a eficácia e tolerabilidade e equacionar terapêuticas alternativas na presença de efeitos adversos ou ineficácia (NICE, 2020). Posteriormente, efetuar revisão anual que inclui uma atualização da história médica pessoal e familiar, um exame físico, exames laboratoriais e de imagem adequados a cada situação, com discussão do estilo de vida e estratégias para prevenir e reduzir doenças crónicas (Baber *et al.*, 2016).

Não há indicação para modificar o rastreio do cancro do colo e do cancro da mama em mulheres sob TH (Baber *et al.*, 2016).

Qualquer hemorragia uterina anormal na mulher pós-menopausa deve ser investigada

independentemente desta estar ou não sob TH. A ecografia endovaginal deve ser considerado o exame de primeira linha nesta investigação diagnóstica. Em caso de suspeita de patologia endometrial ou persistência de sintomas, deve ser realizado um estudo dirigido à cavidade endometrial (Baber *et al.*, 2016).

REFERÊNCIAS

- ACOG Practice Bulletin No. 141. (2014). Management of menopausal symptoms. *Obstetrics and Gynecology*, 123(1), 202–216. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000441353.20693.78>
- Al-Safi, Z. A., & Santoro, N. (2014). Menopausal hormone therapy and menopausal symptoms. *Fertility and Sterility*, 101(4), 905–915. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.02.032>
- Allen, N. E., Tsilidis, K. K., Key, T. J., Dossus, L., Kaaks, R., Lund, E., . . . Riboli, E. (2010). Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *American Journal of Epidemiology*, 172(12), 1394–1403. <https://doi.org/10.1093/aje/kwq300>
- Anderson, G. L., Limacher, M., Assaf, A. R., Bassford, T., Beresford, S. A. A., Black, H., . . . Women's Health Initiative Steering Committee. (2004). Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 291(14), 1701–1712. <https://doi.org/10.1001/jama.291.14.1701>
- Archer, D. F. (2001). The effect of the duration of progestin use on the occurrence of endometrial cancer in postmenopausal women. *Menopause* (New York, N.Y.), 8(4), 245–251. <https://doi.org/10.1097/00042192-200107000-00005>
- Baber, R. J., Panay, N., & Fenton, A. (2016). 2016 IMS Recommendations on women 's midlife health and menopause hormone therapy.
- Baik, I., Becker, P. S., DeVito, W. J., Ligiou, P., Ballen, K., Quesenberry, P. J., & Hsieh, C.-C. (2004). Stem cells and prenatal origin of breast cancer. *Cancer Causes & Control : CCC*, 15(5), 517–530. <https://doi.org/10.1023/B:CACO.0000036450.06092.ce>
- Bercovici, J. P., & Darragon, T. (1980). [Administration route of natural sex steroids (estradiol, progesterone, testosterone) (author's trans)]. *La Nouvelle Presse Medicale*, 9(3), 179–183. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7355099>
- Berrino, F. (2008). Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies : results from the E3N cohort study, 103–111. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9523-x>
- Binder, E. F., Williams, D. B., Schechtman, K. B., Jeffe, D. B., & Kohrt, W. M. (2001). Effects of hormone replacement therapy on serum lipids in elderly women. a randomized, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine*, 134(9 Pt 1), 754–760. https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-9_part_1-200105010-00012
- Boardman, H. M. P., Hartley, L., Eisinga, A., Main, C., Roqué i Figuls, M., Bonfill Cosp, X., . . . Knight, B. (2015a). Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3), CD002229. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002229.pub4>
- Boardman, H. M. P., Hartley, L., Eisinga, A., Main, C., Roqué i Figuls, M., Bonfill Cosp, X., . . . Knight, B. (2015b). Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3(3), CD002229. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002229.pub4>
- Buster, J. E., Koltun, W. D., Pascual, M. L. G., Day, W. W., & Peterson, C. (2008). Low-Dose Estradiol Spray to Treat Vasomotor Symptoms. *Obstetrics & Gynecology*, 111(6), 1343–1351. <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e318175d162>
- Canonica, M., Oger, E., Plu-Bureau, G., Conard, J., Meyer, G., Lévesque, H., . . . Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. (2007). Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*, 115(7), 840–845. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642280>

- Chetkowski, R. J., Meldrum, D. R., Steingold, K. A., Randle, D., Lu, J. K., Eggna, P., . . . Judd, H. L. (1986). Biologic effects of transdermal estradiol. *The New England Journal of Medicine*, 314(25), 1615–1620. <https://doi.org/10.1056/NEJM198606193142505>
- Chlebowski, R. T., Anderson, G. L., Gass, M., Lane, D. S., Aragaki, A. K., Kuller, L. H., . . . WHI Investigators. (2010). Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA*, 304(15), 1684–1692. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1500>
- Cicinelli, E., de Ziegler, D., Alfonso, R., Nicoletti, R., Bellavia, M., & Colafiglio, G. (2005). Endometrial effects, bleeding control, and compliance with a new postmenopausal hormone therapy regimen based on transdermal estradiol gel and every-other-day vaginal progesterone in capsules: a 3-year pilot study. *Fertility and Sterility*, 83(6), 1859–1863. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.01.095>
- Cirillo, D. J., Wallace, R. B., Rodabough, R. J., Greenland, P., LaCroix, A. Z., Limacher, M. C., & Larson, J. C. (2005). Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA*, 293(3), 330–339. <https://doi.org/10.1001/jama.293.3.330>
- Cirillo, D. J., Wallace, R. B., Wu, L., & Yood, R. A. (2006). Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative. *Arthritis and Rheumatism*, 54(10), 3194–3204. <https://doi.org/10.1002/art.22138>
- Cobin, R. H., Goodman, N. F., & AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. (2017). AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY POSITION STATEMENT ON MENOPAUSE-2017 UPDATE. *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 23(7), 869–880. <https://doi.org/10.4158/EP171828.PS>
- Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer, Beral, V., Gaijskell, K., Hermon, C., Moser, K., Reeves, G., & Peto, R. (2015). Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet (London, England)*, 385(9980), 1835–1842. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61687-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61687-1)
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. (2019). Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet (London, England)*, 6736(19), 1–10. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31709-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X)
- Cordina-Duverger, E., Truong, T., Anger, A., Sanchez, M., Arveux, P., Kerbrat, P., & Guénel, P. (2013). Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France. *PloS One*, 8(11), e78016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078016>
- Cristina Russu, M. (2020). Endometrial Histology and Safety on Non-Oral Routes of Hormone Therapy for Perimenopausal/Early Menopausal Women: Transdermal Estrogens and Vaginal Micronized Progesterone. In *Hormone Therapy and Replacement in Cancer and Aging-related Diseases*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.89046>
- Curb, J. D., Prentice, R. L., Bray, P. F., Langer, R. D., Van Horn, L., Barnabei, V. M., . . . Rosendaal, F. R. (2006). Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Archives of Internal Medicine*, 166(7), 772–780. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.7.772>
- Cushman, M., Kuller, L. H., Prentice, R., Rodabough, R. J., Psaty, B. M., Stafford, R. S., . . . Women's Health Initiative Investigators. (2004). Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*, 292(13), 1573–1580. <https://doi.org/10.1001/jama.292.13.1573>
- Darling, G. M., Johns, J. A., McCloud, P. I., & Davis, S. R. (1997). Estrogen and progestin compared with simvastatin for hypercholesterolemia in postmenopausal women. *The New England Journal of Medicine*, 337(9), 595–601. <https://doi.org/10.1056/NEJM199708283370903>
- Davis, S. R., Castelo-Branco, C., Chedraui, P., Lumsden, M. A., Nappi, R. E., Shah, D., . . . Writing Group of the International Menopause Society for World Menopause Day 2012. (2012). Understanding weight gain at menopause. *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society*, 15(5), 419–429. <https://doi.org/10.3109/13697137.2012.707385>
- Direção Geral da Saúde. (2013). Abordagem Imagiológica da Mama Feminina. *Norma Da Direção - Geral Da Saúde*, 9. Retrieved from <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i018596.pdf>

- Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. (1996). *JAMA*, 275(5), 370–375. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8569016>
- ELITE, H. H. (2014). Does the trial outcome confirm or refute the timing hypothesis of hormone therapy? In *14th World Congress on Menopause*, May 1–4, 2014, Cancun, Mexico 16.
- Fait, T., Fialova, A., & Pastor, Z. (2018). The use of estradiol metered-dose transdermal spray in clinical practice. *Climacteric*, 21(6), 549–553. <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1504916>
- Fournier, A., Berrino, F., Riboli, E., Avenel, V., & Clavel-Chapelon, F. (2005). Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *International Journal of Cancer*, 114(3), 448–454. <https://doi.org/10.1002/ijc.20710>
- Gompel, A., & Burger, H. (2015). A Commentary on a recent update of the ovarian cancer risk attributable to menopausal hormone therapy. *Climacteric : The Journal of the International Menopause Society*, 18(3), 376–378. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1023615>
- Goodman, N. F., Cobin, R. H., Ginzburg, S. B., Katz, I. A., Woode, D. E., & American Association of Clinical Endocrinologists. (2011). American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause: executive summary of recommendations. *Endocrine Practice : Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 17(6), 949–954. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22193145>
- Grady, D., Brown, J. S., Vittinghoff, E., Applegate, W., Varner, E., Snyder, T., & HERS Research Group. (2001). Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstetrics and Gynecology*, 97(1), 116–120. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11152919>
- Grodstein, F., Lifford, K., Resnick, N. M., & Curhan, G. C. (2004). Postmenopausal hormone therapy and risk of developing urinary incontinence. *Obstetrics and Gynecology*, 103(2), 254–260. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000107290.33034.6f>
- Hamoda, H., Panay, N., Arya, R., & Savvas, M. (2016). The British Menopause Society & Women's Health Concern 2016 recommendations on hormone replacement therapy in menopausal women. *Post Reproductive Health*, 22(4), 165–183. <https://doi.org/10.1177/2053369116680501>
- Harman, S. M., Black, D. M., Naftolin, F., Brinton, E. A., Budoff, M. J., Cedars, M. I., . . . Hodis, H. N. (2014). Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 161(4), 249–260. <https://doi.org/10.7326/M14-0353>
- Haskell, S. G., Bean-Mayberry, B., & Gordon, K. (2009). Discontinuing postmenopausal hormone therapy: an observational study of tapering versus quitting cold turkey: is there a difference in recurrence of menopausal symptoms? *Menopause (New York, N.Y.)*, 16(3), 494–499. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31818fbff5>
- Henderson, V. W. (1997). Estrogen, cognition, and a woman's risk of Alzheimer's disease. *The American Journal of Medicine*, 103(3A), 11S–18S. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9344402>
- Hendrix, S. L., Cochrane, B. B., Nygaard, I. E., Handa, V. L., Barnabei, V. M., Iglesia, C., . . . McNeely, S. G. (2005). Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA*, 293(8), 935–948. <https://doi.org/10.1001/jama.293.8.935>
- Horwitz, K. B., Jackson, T. A., Bain, D. L., Richer, J. K., Takimoto, G. S., & Tung, L. (1996). Nuclear receptor coactivators and corepressors. *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)*, 10(10), 1167–1177. <https://doi.org/10.1210/mend.10.10.9121485>
- Jensen, L. B., Vestergaard, P., Hermann, A. P., Gram, J., Eiken, P., Abrahamsen, B., . . . Mosekilde, L. (2003). Hormone replacement therapy dissociates fat mass and bone mass, and tends to reduce weight gain in early postmenopausal women: a randomized controlled 5-year clinical trial of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 18(2), 333–342. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.2.333>
- Kanaya, A. M., Herrington, D., Vittinghoff, E., Lin, F., Grady, D., Bittner, V., . . . Heart and Estrogen/progestin Replacement Study.

- (2003). Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine*, 138(1), 1–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12513038>
- Kaunitz, A. M., & Manson, J. E. (2015). Management of Menopausal Symptoms. *Obstetrics and Gynecology*, 126(4), 859–876. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001058>
- Lobo, R. A., Davis, S. R., De Villiers, T. J., Gompel, A., Henderson, V. W., Hodis, H. N., . . . Baber, R. J. (2014). Prevention of diseases after menopause. *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society*, 17(5), 540–556. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.933411>
- Lobo, Roger A. (2013). Where Are We 10 Years After the Women's Health Initiative? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(5), 1771–1780. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4070>
- Løkkegaard, E., Andreasen, A. H., Jacobsen, R. K., Nielsen, L. H., Agger, C., & Lidegaard, Ø. (2008). Hormone therapy and risk of myocardial infarction: A national register study. *European Heart Journal*, 29(21), 2660–2668. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn408>
- Luine, V. N. (1985). Estradiol increases choline acetyltransferase activity in specific basal forebrain nuclei and projection areas of female rats. *Experimental Neurology*, 89(2), 484–490. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2990988>
- Lytyinen, H., Pukkala, E., & Ylikorkala, O. (2009). Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstetrics and Gynecology*, 113(1), 65–73. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31818e8cd6>
- MacLennan, a H., Broadbent, J. L., Lester, S., & Moore, V. (2004). Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, (4), CD002978. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002978.pub2>
- Manson, J. E., Chlebowski, R. T., Stefanick, M. L., Aragaki, A. K., Rossouw, J. E., Prentice, R. L., . . . Wallace, R. B. (2013). Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*, 310(13), 1353–1368. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278040>
- Margolis, K. L., Bonds, D. E., Rodabough, R. J., Tinker, L., Phillips, L. S., Allen, C., . . . Women's Health Initiative Investigators. (2004). Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia*, 47(7), 1175–1187. <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1448-x>
- Mashchak, C. A., Lobo, R. A., Dozono-Takano, R., Eggena, P., Nakamura, R. M., Brenner, P. F., & Mishell, D. R. (1982). Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 144(5), 511–518. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(82\)90218-6](https://doi.org/10.1016/0002-9378(82)90218-6)
- Mauvais-Jarvis, P., Kuttann, F., & Wright, F. (1975). [Progesterone administered by percutaneous route: an antiandrogen locally useful (author's transl)]. *Annales d'endocrinologie*, 36(2), 55–62. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1190724>
- McEwen, B. S. (1999). Clinical review 108: The molecular and neuroanatomical basis for estrogen effects in the central nervous system. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84(6), 1790–1797. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.6.5761>
- Mohammed, K., Dabrh, A. M. A., Benkhadra, K., Al Nofal, A., Carranza Leon, B. G., Prokop, L. J., . . . Murad, M. H. (2015). Oral vs transdermal estrogen therapy and vascular events: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(11), 4012–4020. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2237>
- Nahoul, K., Dehennin, L., Jondet, M., & Roger, M. (1993). Profiles of plasma estrogens, progesterone and their metabolites after oral or vaginal administration of estradiol or progesterone. *Maturitas*, 16(3), 185–202. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8515718>
- NAMS. (2012). The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society (NAMS). *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*, 19(3), 257–271. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31824b970a>
- NAMS. (2017). The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 24(7), 728–753. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000921>

- NICE. (2015). Menopause: diagnosis and management. NICE guideline NG23, (November), 1–29. Retrieved from <http://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>
- NICE. (2020). 2019 surveillance of menopause: diagnosis and management (NICE guideline NG23).
- Paganini-Hill, A. (1995). The benefits of estrogen replacement therapy on oral health. The Leisure World cohort. *Archives of Internal Medicine*, 155(21), 2325–2329. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7487257>
- Palacios, S., Stevenson, J. C., Schaudig, K., Lukasiewicz, M., & Graziottin, A. (2019). Hormone therapy for first-line management of menopausal symptoms: Practical recommendations. *Women's Health* (London, England), 15, 1745506519864009. <https://doi.org/10.1177/1745506519864009>
- Philippe, E., Faguer, B., Engelman, A., Charpin, C., Loubière, R., de Mascarel, A., . . . Vauzelle, J. L. (1993). [The endometrium under the effects of hormone replacement therapy in menopause with percutaneous estradiol and low-dose micronized progesterone]. *Pathologica*, 85(1099), 475–487. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8127629>
- Pinkerton, J. V., Harvey, J. A., Lindsay, R., Pan, K., Chines, A. A., Mirkin, S., & Archer, D. F. (2014). Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on the endometrium and bone: A randomized trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(2), 189–198. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1707>
- Practice Bulletin No. 141. (2014). *Obstetrics & Gynecology*, 123(1), 202–216. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000441353.20693.78>
- Prentice, R. L., Pettinger, M., Beresford, S. A. A., Wactawski-Wende, J., Hubbell, F. A., Stefanick, M. L., & Chlebowski, R. T. (2009). Colorectal cancer in relation to postmenopausal estrogen and estrogen plus progestin in the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 18(5), 1531–1537. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-1209>
- Privalsky, M. L. (2004). The role of corepressors in transcriptional regulation by nuclear hormone receptors. *Annual Review of Physiology*, 66, 315–360. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.66.032802.155556>
- Renoux, C., Dell'aniello, S., Garbe, E., & Suissa, S. (2010). Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 340(7763), c2519. <https://doi.org/10.1136/bmj.c2519>
- Riis, B. J., Thomsen, K., Strøm, V., & Christiansen, C. (1987). The effect of percutaneous estradiol and natural progesterone on postmenopausal bone loss. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 156(1), 61–65. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3541622>
- Rosano, G. M. C., Vitale, C., & Fini, M. (2006). Hormone replacement therapy and cardioprotection: what is good and what is bad for the cardiovascular system? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1092, 341–348. <https://doi.org/10.1196/annals.1365.031>
- Ruan, X., & Mueck, A. O. (2014). Systemic progesterone therapy—Oral, vaginal, injections and even transdermal? *Maturitas*, 79(3), 248–255. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.07.009>
- Salpeter, S. R., Cheng, J., Thabane, L., Buckley, N. S., & Salpeter, E. E. (2009). Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *The American Journal of Medicine*, 122(11), 1016–1022.e1. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.05.021>
- Salpeter, S. R., Walsh, J. M. E., Greyber, E., & Salpeter, E. E. (2006). Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *Journal of General Internal Medicine*, 21(4), 363–366. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2006.00389.x>
- Schierbeck, L. L., Rejnmark, L., Tofeng, C. L., Stilgren, L., Eiken, P., Mosekilde, L., . . . Jensen, J.-E. B. (2012a). Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 345, e6409. <https://doi.org/10.1136/bmj.e6409>
- Schierbeck, L. L., Rejnmark, L., Tofeng, C. L., Stilgren, L., Eiken, P., Mosekilde, L., . . . Jensen, J.-E. B. (2012b). Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ (Clinical Research*

- Ed.), 345, e6409. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23048011>
- Shufelt, C. L., Merz, C. N. B., Prentice, R. L., Pettinger, M. B., Rossouw, J. E., Aroda, V. R., . . . Manson, J. E. (2014). Hormone therapy dose, formulation, route of delivery, and risk of cardiovascular events in women: findings from the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause (New York, N.Y.)*, 21(3), 260–266. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31829a64f9>
- Sitruk-Ware, R. (2006). New progestagens for contraceptive use. *Human Reproduction Update*, 12(2), 169–178. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmi046>
- Smith, N. L., Blondon, M., Wiggins, K. L., Harrington, L. B., van Hylckama Vlieg, A., Floyd, J. S., . . . Psaty, B. M. (2014). Lower risk of cardiovascular events in postmenopausal women taking oral estradiol compared with oral conjugated equine estrogens. *JAMA Internal Medicine*, 174(1), 25–31. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.11074>
- Somboonporn, W., Panna, S., Temtanakitpaisan, T., Kaewrudee, S., & Soontrapa, S. (2011). Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system plus estrogen therapy in perimenopausal and postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *Menopause (New York, N.Y.)*, 18(10), 1060–1066. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31821606c5>
- Stevenson, J. C., Rozenberg, S., Maffei, S., Egarter, C., Stute, P., & Römer, T. (2020). Progestogens as a component of menopausal hormone therapy: The right molecule makes the difference. *Drugs in Context*, 9, 1–12. <https://doi.org/10.7573/DIC.2020-10-1>
- Stuenkel, C. A. (2015). Menopausal Hormone Therapy: Current Considerations. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 44(3), 565–585. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.006>
- Stuenkel, C. A., Davis, S. R., Gompel, A., Lumsden, M. A., Murad, M. H., Pinkerton, J. V., & Santen, R. J. (2015). Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(November 2015), jc.2015-2236. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2236>
- Stute, P., Neulen, J., & Wildt, L. (2016). The impact of micronized progesterone on the endometrium: a systematic review. *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society*, 19(4), 316–328. <https://doi.org/10.1080/13697137.2016.1187123>
- Sultana, C. J., & Walters, M. D. (1994). Estrogen and urinary incontinence in women. *Maturitas*, 20(2–3), 129–138. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7715464>
- Sumino, H., Ichikawa, S., Kasama, S., Takahashi, T., Kumakura, H., Takayama, Y., . . . Kurabayashi, M. (2006). Different effects of oral conjugated estrogen and transdermal estradiol on arterial stiffness and vascular inflammatory markers in postmenopausal women. *Atherosclerosis*, 189(2), 436–442. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.12.030>
- Sweetland, S., Beral, V., Balkwill, A., Liu, B., Benson, V. S., Canonico, M., . . . Million Women Study Collaborators. (2012). Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, 10(11), 2277–2286. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04919.x>
- Takahashi, T. A., & Johnson, K. M. (2015). *Menopause. Medical Clinics of North America*, 99(3), 521–534. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2015.01.006>
- Tomic, V., Tomic, J., & Klaić, D. Z. (2011). Oral micronized progesterone combined with vaginal progesterone gel for luteal support. *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 27(12), 1010–1013. <https://doi.org/10.3109/09513590.2011.569791>
- UpToDate. (2020). *Clinical manifestations and diagnosis of menopause*.
- Van Erpecum, K. J., Van Berge Henegouwen, G. P., Verschuur, L., Stoelwinder, B., & Willekens, F. L. (1991). Different hepatobiliary effects of oral and transdermal estradiol in postmenopausal women. *Gastroenterology*, 100(2), 482–488. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(91\)90220-f](https://doi.org/10.1016/0016-5085(91)90220-f)
- Vanselow, W., Dennerstein, L., Greenwood, K. M., & de Lignieres, B. (1996). Effect of progesterone and its 5 alpha and 5 beta metabolites on symptoms of premenstrual syndrome according to route of administration. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology*, 17(1), 29–38. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8860884>
- Villa, P., Amar, I. D., Shachor, M., Cipolla, C., Ingravalle, F., & Scambia, G. (2019). Cardiovascular risk/benefit profile of MHT. *Medicina (Lithuania)*, 55(9), 1–12. <https://doi.org/10.3390/medicina55090571>

- Villiers, T. J. De, Hall, J. E., Pinkerton, J. V., Pérez, S. C., Rees, M., Yang, C., . . . Yang, C. (2016). Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric*, 16, 316–333. <https://doi.org/10.1080/13697137.2016.1196047>
- Walsh, B. W., Schiff, I., Rosner, B., Greenberg, L., Ravnkar, V., & Sacks, F. M. (1991). Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *The New England Journal of Medicine*, 325(17), 1196–1204. <https://doi.org/10.1056/NEJM199110243251702>
- Warren, M. P. (2018). Vaginal progesterone and the vaginal first-pass effect. *Climacteric*, 21(4), 355–357. <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1450856>
- Yeboah, J., Reboussin, D. M., Waters, D., Kowalchuk, G., & Herrington, D. M. (2007). Effects of estrogen replacement with and without medroxyprogesterone acetate on brachial flow-mediated vasodilator responses in postmenopausal women with coronary artery disease. *American Heart Journal*, 153(3), 439–444. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.11.006>

Hormonas bioidênticas

O termo “bioidêntico” significa ter uma estrutura molecular semelhante a uma substância produzida no corpo humano. O estradiol e a progesterona utilizados na TH convencional são formas de terapêuticas bioidênticas, submetidas a um rigoroso controle pelas autoridades sanitárias. Contudo, em linguagem corrente, esta denominação é utilizada para designar uma variedade de preparações hormonais, hormonas bioidênticas (HB) compostas, que incluem estradiol, estrona, estriol, progesterona, testosterona e DHEA, habitualmente preparados magistralmente por farmácias e sem controle de qualidade.

As hormonas bioidênticas são sintetizadas em laboratórios, com precursores de plantas, tal como a TH convencional. A eficácia e segurança anunciadas para estes produtos não estão validadas pela medicina baseada na evidência (NAMS, 2017; NICE, 2020). Por outro lado, os conteúdos promocionais destes produtos não contêm informação adequada e não alertam as mulheres dos potenciais riscos da sua utilização (Cobin *et al.*, 2017).

Os defensores destas terapêuticas afirmam erradamente que as mesmas são individualizadas e baseadas nos níveis hormonais séricos e salivares, doseamentos estes que não são fiáveis. Este conceito é falso porque a relação da estrona e estriol para o estradiol é relativamente constante no organismo, dependendo da atividade enzimática das células e é inútil a prescrição destas três hormonas separadamente numa tentativa de fazer o que o organismo faz naturalmente (NAMS, 2017).

O cancro do endométrio foi associado aos estrogénios contidos nestas preparações. A progesterona usada nestes casos pode ser insuficiente para inibir a estimulação endometrial produzida pelos estrogénios (Baber *et al.*, 2016).

O conhecimento científico atual, clínico e regulamentar relativo à saúde da mulher desaconselha o uso destes produtos e a sua prescrição pode incorrer em problemas médico-legais (Cobin *et al.*, 2017).

Tibolona

A tibolona é um esteróide sintético, com efeitos tecidulares específicos nos recetores e enzimas que influenciam a síntese e o metabolismo dos estrogénios, progestagénios e androgénios – *Selective tissue estrogenic activity regulator* (STEAR). O fármaco atua como regulador seletivo, com ação estrogénica, progestagénica ou androgénica, consoante o tecido em causa. No osso e tecido vaginal tem um efeito agonista estrogénico, atua como um progestativo ao nível do endométrio, enquanto no cérebro e fígado apresenta efeitos androgénicos. Deste modo, a tibolona tem sido utilizada no tratamento dos sintomas vasomotores, tendo demonstrado um efeito benéfico quando comparada com placebo mas apresentando menor eficácia do que a terapêutica com estrogénios (Formoso *et al.*, 2016a). A tibolona leva a um aumento da DMO e apresenta um efeito benéfico na disfunção sexual (Biglia *et al.*, 2010). No entanto, a tibolona foi associada a um aumento do risco de recorrência de cancro da mama e pode aumentar o risco de AVC em mulheres com mais de 60 anos (Kenemans *et al.*, 2009; Modelska and Cummings, 2002). Na revisão sistemática da *Cochrane* sobre os efeitos a curto e longo prazo da tibolona, os autores concluíram que a tibolona não aumenta o risco de outros eventos adversos nem que difere da TH em relação ao perfil de segurança a longo prazo (Formoso *et al.*, 2016a). As contraindicações são as mesmas da TH com estroprogestativos.

Mecanismo de ação

Após administração oral, a tibolona é metabolizada a nível intestinal e hepático em compostos com atividade específica tecidular agonista e/ou antagonista estrogénica (3 α e 3 β -hidroxitibolona) e progestagénica/androgénica (Δ^4 -tibolona), este último pode também ser produzido ao nível do endométrio. Os metabolitos 3 α e 3 β -hidroxitibolona apresentam uma maior seletividade pelos RE- α em detrimento dos RE- β . O isómero Δ^4 -tibolona ativa os RP e os recetores de androgénios (RA), tendo uma maior afinidade pelos RP-B que os RP-A. A tibolona e os seus metabolitos não se ligam aos recetores dos glucocorticoides (RG). A tibolona diminui os níveis circulantes de SHBG, aumentando a testosterona livre e a DHEA. Os níveis de estradiol, estrona e sulfato de estrona não se alteram e a FSH diminui ligeiramente após 1 ano de tratamento (Notelovitz, 2007).

Osteoarticular

A tibolona mostrou aumentar a densidade mineral óssea (DMO) e ser eficaz na prevenção de fraturas vertebrais e não vertebrais. A evidência mais robusta sobre o impacto da tibolona no osso vem do estudo *Long-Term Intervention on Fractures with Tibolone* (LIFT). Tratou-se de um estudo randomizado, desenhado para avaliar o efeito da tibolona no risco de fratura vertebral na mulher pós-menopáusica. Em comparação com placebo, a tibolona aumentou significativamente a DMO em 4,8% na coluna lombar e 3,1% no colo do fémur. Após seguimento médio de 2,7 anos, a tibolona diminuiu a incidência de fraturas vertebrais em 45 % e fraturas não vertebrais em 26% (Cummings *et al.*, 2008).

Cardiovascular/cerebrovascular/tromboembolismo

O estudo LIFT foi interrompido precocemente por se ter verificado um aumento no risco de acidente vascular cerebral (AVC) nas mulheres, com idades compreendidas entre os 60 e 85 anos, tratadas com tibolona (risco relativo [RR] 2,2). No entanto, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas no risco de doença coronária (DC) ou TE venoso entre os dois grupos (Cummings *et al.*, 2008).

Mama

A tibolona não aumenta a densidade mamográfica ou a frequência de mamografias alteradas que necessitem de vigilância, mas os dados relativamente ao cancro da mama são controversos (Lundström *et al.*, 2002). Na revisão da Cochrane de 2016, em mulheres com antecedentes de carcinoma da mama, a tibolona associou-se a uma aumento do risco de recidiva (OR 1.5, IC95% 1.21 a 1.85; dois estudos clínicos randomizados num total de 3165 mulheres) (Formoso *et al.*, 2016b; Kenemans *et al.*, 2009). No estudo observacional *Million Women Study* (MWS) foi encontrado um aumento no risco de cancro da mama nas utilizadoras de tibolona (RR 1,45), pelo contrário o LIFT constatou uma diminuição do risco de carcinoma da mama invasivo em mulheres submetidas a tratamento com tibolona quando comparadas com mulheres sob placebo (RR 0,32) (Beral and Million Women Study Collaborators, 2003; Cummings *et al.*, 2008). O *Livial Intervention following Breast Cancer; Efficacy, Recurrence, and Tolerability Endpoints* (LIBERATE) um estudo randomizado, foi desenhado para comparar a eficácia e segurança da tibolona *versus* placebo no tratamento da sintomatologia vasomotora em mulheres com antecedentes de cancro da mama. Após uma média de 3 anos de vigilância, 15% das mulheres no grupo da tibolona teve uma recidiva, comparando com 11,4% no grupo placebo (HR:1,40, IC95% 1.16-1.79) (Kenemans *et al.*, 2009).

Endométrio

Apesar de algumas mulheres apresentarem hemorragia uterina anormal com a tibolona, a maioria permanece amenorreica. No estudo LIFT, a perda hemática vaginal surgiu em cerca de 10% das mulheres sob tibolona, comparado com apenas 3% no grupo placebo (Cummings *et al.*, 2008). A tibolona apresentou um perfil de hemorragia mais favorável quando comparado com os EP administrados de uma forma contínua no *Tibolone Histology of the Endometrium and Breast Endpoints Study* (THEBES). Nas mulheres no grupo da tibolona a taxa de amenorreia (71-78%) foi superior ao grupo da terapêutica estroprogestativa contínua (45%) (Archer *et al.*, 2007). Beral *et al.* em 2005, avaliaram o risco de carcinoma do endométrio em mulheres na pós-menopausa recrutadas para o MWS (Beral *et al.*, n.d.) e demonstraram aumento desse risco com a utilização de tibolona (RR:1,79). No entanto, os resultados do THEBES não confirmaram esses dados e não revelaram que a tibolona induzisse hiperplasia ou carcinoma do endométrio (Archer *et al.*, 2007). Na revisão sistemática da *Cochrane* sobre os efeitos da tibolona,

Formoso *et al.* em 2012 e em 2016, concluíram que não são evidentes os efeitos da tibolona relativos ao aumento do risco de carcinoma do endométrio quando comparada com placebo (Formoso *et al.*, 2016b, 2012).

Colorretal

A tibolona foi associada a uma diminuição do risco de cancro colorretal em mulheres entre os 60-79 anos (Cummings *et al.*, 2008).

Sexualidade

A terapêutica com tibolona tem demonstrado melhorar a função sexual. Os estudos randomizados revelaram que a tibolona parece ser mais eficaz que a TH com EP no tratamento da disfunção sexual na mulher na pós-menopausa (Cayan *et al.*, 2008; Nijland *et al.*, 2008; Osmanağaoğlu *et al.*, 2006; Wu *et al.*, 2001). Nijland *et al.* em 2008, realizaram um estudo clínico randomizado, multicêntrico e duplamente cego, para comparar a eficácia da tibolona e da TH com EP contínuos transdérmicos, em mulheres na pós-menopausa e com disfunção sexual. Ambos melhoraram a função sexual, avaliada pelo score no índice *Female Sexual Function Index* (FSFI), mas no grupo da tibolona verificaram-se scores de satisfação mais elevados ($p=0,025$). Numa análise secundária, ambos os grupos aumentaram a frequência de relações sexuais satisfatórias ($p<0.001$), sem diferenças entre eles. Verificou-se também um decréscimo significativo em relação aos valores basais na escala *Female Sexual Distress Scale* (FSDS), ($p<0.001$) após 24 semanas de tratamento, que foi comparável nos dois grupos (Nijland *et al.*, 2008). Cayan *et al.* em 2008 compararam os efeitos da TH, incluindo tibolona, em mulheres saudáveis. Após 6 meses de tratamento os scores de função sexual (FSFI) aumentaram no grupo que fez tratamento e diminuíram no grupo controlo. A tibolona apresentou melhores resultados ao nível do orgasmo (Cayan *et al.*, 2008). Osmanağaoğlu *et al.* em 2006, num estudo prospetivo randomizado, compararam a eficácia da tibolona *versus* EP na função sexual durante 6 meses e ambos diminuíram a secura vaginal e a dispareunia mas a tibolona teve um efeito mais benéfico no desejo sexual, excitação e satisfação global (Osmanağaoğlu *et al.*, 2006).

Dose e via de administração

A diminuição da sintomatologia vasomotora é dependente da dose, tendo os vários estudos mostrado que 2,5 mg é a dose ótima no tempo de início de ação e na redução dos sintomas (Landgren *et al.*, 2002). Observam-se efeitos benéficos após 4 semanas de tratamento e efeito máximo às 12 semanas (Landgren *et al.*, 2005).

Quando iniciar

Idealmente deve iniciar-se após 12 meses de amenorreia. A mulher medicada com EP sequencial pode iniciar a tibolona após a fase de tratamento com EP; a mulher medicada com EP contínuos pode alterar o seu tratamento para a tibolona em qualquer altura.

A mulher pós-menopáusia (> Estádio +1a de STRAW) ou hysterectomizada pode iniciar em qualquer altura.

SERMs

Os SERMs são inibidores competitivos da ligação dos estrogénios ao seu recetor, podendo ter ação agonista ou antagonista, dependendo do tipo celular ou tecidual e dos genes alvo. Esta atividade “mista” levou à alteração da designação de antiestrogénios para SERMs.

Não é totalmente compreendido como é que um SERM pode ser agonista num tecido e antagonista noutro. No entanto, é provável que a ligação do SERM aos recetores de estrogénios resulte em interações variáveis com cofatores e subsequente ativação de diferentes vias em cada tecido.

Os SERMs mais utilizados na prática clínica são o tamoxifeno, o raloxifeno e o bazedoxifeno.

As contraindicações ao uso dos SERMs são idênticas às do uso de TH com estrogénios, com exceção do cancro da mama (Baber *et al.*, 2016).

Raloxifeno

O raloxifeno apresenta efeito agonista dos estrogénios a nível do osso, do perfil lipídico, do sistema CV e da coagulação e efeitos antagonistas na mama, útero, vagina e centros cerebrais responsáveis pelo controlo dos sintomas vasomotores (Santen *et al.*, 2010). A sua principal indicação é a prevenção e tratamento da osteoporose na pós-menopausa.

Osteoarticular

O estudo multicêntrico randomizado *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation* (MORE), pretendeu determinar o efeito do raloxifeno no risco de fraturas vertebrais e não-vertebrais na pós-menopausa. O raloxifeno provou aumentar a DMO a nível vertebral em 2,6% e no colo femoral em 2,1 %. A redução do risco de fraturas vertebrais não se acompanhou de uma redução significativa do risco de fraturas não-vertebrais (Ettinger *et al.*, 1999).

Cardiovascular

O raloxifeno apresenta um efeito benéfico, embora não tão significativo como o dos estrogénios, na elevação do colesterol HDL e não apresenta efeito sobre os níveis plasmáticos de LDL ou triglicerídeos (Dias *et al.*, 2005).

Tromboembolismo

O uso do raloxifeno associa-se a uma elevação do risco de eventos tromboembólicos (Ettinger *et al.*, 1999).

Observou-se um aumento da mortalidade por AVC (RR1,75) apenas nas mulheres de alto risco definido pela escala de risco de *Framingham* (Santen *et al.*, 2010).

O risco de tromboembolismo venoso associado ao raloxifeno é equiparável ao da terapia com estrogênios (Agnusdei and Iori, 2000).

No caso de condição que condicione imobilização prolongada, deve ser interrompido o tratamento com raloxifeno, não devendo ser reiniciado até voltar à total mobilidade.

Mama

O estudo MORE demonstrou uma redução de 72% na incidência de carcinoma invasor da mama aos 4 anos de tratamento com raloxifeno.

O estudo *Study of Tamoxifen and Raloxifene* (STAR), que incluiu mulheres pós-menopáusicas que apresentavam alto risco para cancro da mama, revelou uma eficácia idêntica entre o raloxifeno e o tamoxifeno na redução do risco de cancro invasor da mama, associando-se o primeiro a menos eventos tromboembólicos e cataratas (Reid *et al.*, 2014).

Endométrio

O raloxifeno apresenta um efeito neutro a nível endometrial, o que lhe confere segurança a nível uterino (Genazzani *et al.*, 2015).

Observou-se uma redução do risco de cancro do endométrio (RR, 0.50) num estudo caso-controlo com o raloxifeno (Santen *et al.*, 2010).

Cognição

Num grande estudo de mulheres pós-menopáusicas de idade avançada com osteoporose, o raloxifeno não demonstrou ação sobre a memória ou cognição após 3 anos de tratamento (Yaffe *et al.*, 2001).

Sintomas vasomotores

O raloxifeno pode induzir o aparecimento ou agravamento da sintomatologia vasomotora pelo seu efeito antagonista nos RE no cérebro, sendo este um fator limitante da sua prescrição.

Bazedoxifeno

O bazedoxifeno (BZA) é um SERM de terceira geração utilizado para o tratamento da osteoporose na mulher pós-menopáusica com risco de fratura.

Um estudo de fase 3 (N = 7.492) demonstrou que o BZA na dose de 20 mg/dia reduz a incidência de novas fraturas vertebrais em 42% em comparação com placebo, após 3 anos de tratamento. Este efeito é comparável ao do raloxifeno (Silverman *et al.*, 2008).

A incidência global de fraturas não-vertebrais não foi significativamente diferente entre as mulheres tratadas com BZA 20 mg/dia (5,7%), raloxifeno (5,9%) ou placebo (6,3%). No entanto, uma análise posterior revelou uma redução de 50% nas fraturas não-vertebrais com BZA 20 mg/dia em comparação com placebo num subgrupo de mulheres em risco mais elevado de fratura (Silverman *et al.*, 2008).

O número de eventos cardíacos, cerebrovasculares e de cancro da mama associados ao BZA foi semelhante ao observado com o raloxifeno em mulheres pós-menopáusicas saudáveis com osteoporose (Christiansen *et al.*, 2010). Verificou-se um aumento de TEV com o BZA relativamente ao placebo, mas equiparável ao risco associado ao raloxifeno (Christiansen *et al.*, 2010).

Em ensaios clínicos, não se verificou um aumento do risco de cancro da mama, de quistos ou dor mamária com o BZA, e este associou-se a significativamente menos doença fibroquística da mama do que o raloxifeno. O BZA também não aumentou a espessura do endométrio ou o risco de hiperplasia endometrial, e a incidência de carcinoma do endométrio foi inferior ao placebo ou ao raloxifeno (Christiansen *et al.*, 2010) (Archer *et al.*, 2009) (Palacios *et al.*, 2013).

Em relação à densidade mineral óssea (DMO), o bazedoxifeno aumentou a DMO nas vértebras lombares, no colo do fémur e trocânter, mas esse efeito foi significativamente e consistentemente inferior ao do raloxifeno. O aumento da densidade óssea com os SERMs é substancialmente menor do que o que se verifica com a terapêutica estrogénica.

A grande vantagem do bazedoxifeno é atuar como antagonista dos RE no útero e na mama, apresentando um potente efeito anti-estrogénico a nível do endométrio.

O bazedoxifeno isolado não está comercializado em Portugal.

Ospemifeno

O ospemifeno, foi aprovado pela FDA em 2013 para o tratamento da dispareunia moderada a grave associada à atrofia vulvovaginal/síndrome geniturinária decorrente da menopausa, especificado no capítulo 4.

Estrogénios conjugados e acetato de bazedoxifeno

Os *Tissue Selective Estrogen Complex* (TSECs) são um complexo de estrogénio seletivo de tecidos que combina EEC com um SERM, o acetato de bazedoxifeno (BZA). Trata-se de um complexo indicado no tratamento dos sintomas de deficiência de estrogénios em mulheres pós-menopáusicas com útero e que, portanto, necessitam de tratamento coadjuvante com progestativo ou que eventualmente tenham efeitos secundários com este. Isto porque o BZA reduz o risco de hiperplasia do endométrio, atuando como antagonista dos recetores de estrogénio no útero, assim como na mama.

Não devem ser administrados em simultâneo com os TSECs progestativos, estrogénios adicionais ou SERMs. Os TSECs não foram estudados no tratamento da IOP.

Muitos dos efeitos adversos e riscos da TH estão relacionados com o componente progestativo, incluindo o risco CV, cancro da mama e a hemorragia uterina anormal.

Os TSECs são uma opção sem progestativo, estabelecendo-os como um novo paradigma para o tratamento hormonal da pós-menopausa (Baber *et al.*, 2016).

As contraindicações são as mesmas da TH.

Mecanismo de ação

Com esta alternativa, a proteção do endométrio é conseguida através da modulação dos RE. Assim, a ação do TSECs é baseada nas atividades combinadas seletivas de tecido de ambos os componentes, SERM e estrogénios. A combinação ideal de estrogénio-SERM será a que associa as propriedades positivas de ambos os componentes, com a menor ocorrência de efeitos indesejáveis. Um TSECs apropriado irá aliviar afrontamentos (Lobo *et al.*, 2009), tratar a SGUM, e proteger contra a perda de massa óssea sem estimular o endométrio ou a mama.

Sintomas vasomotores

Nos estudos disponíveis, os TSECs reduziram significativamente o número e a gravidade dos afrontamentos em comparação com placebo, reduzindo a sua frequência em 74% *versus* 51% do placebo e a gravidade em 54%. Esta redução foi mantida aos 12 meses (Lobo *et al.*, 2009).

Como esperado, há uma redução ainda maior dos afrontamentos com uma dose maior de EEC (BZA 20 mg/EEC 0,625 mg em comparação com BZA 20 mg/EEC 0,45 mg).

SGUM

Num grupo de mulheres pós-menopáusicas com idades entre os 40 e os 65 anos os TSECs melhoraram a maturação vaginal às 12 semanas e reduziram a incidência de dispareunia (Kagan *et al.*, 2010; Lobo *et al.*, 2009).

Qualidade de Vida

De um modo geral, assiste-se a uma melhoria da qualidade de vida em termos de saúde e de perturbação do sono e satisfação no tratamento (Abraham *et al.*, 2014; Utian *et al.*, 2009).

Osteoarticular

Com os TSECs a perda de massa óssea na coluna lombar e no colo do fémur foi evitada nas mulheres pós-menopáusicas com risco de osteoporose (Lindsay *et al.*, 2009), com a redução dos marcadores séricos de remodelação óssea e no reforço da densidade

mineral óssea *versus* placebo (Lobo *et al.*, 2009; Pinkerton *et al.*, 2014).

Doses crescentes de BZA tendem a atenuar os efeitos benéficos dos EEC sobre a preservação óssea e no alívio dos afrontamentos.

Mama

A incidência de sensibilidade mamária é semelhante ao placebo e menor que os EP (Abraham *et al.*, 2014; Harvey *et al.*, 2013; JoAnn V Pinkerton *et al.*, 2013).

Após 1 ano de terapêutica, a densidade da mama não foi apreciavelmente diferente do que com o placebo (Utian *et al.*, 2009). Os estudos a 2 anos não foram suficientes para avaliar o risco ou benefício em relação ao cancro de mama (Harvey *et al.*, 2013; JoAnn V Pinkerton *et al.*, 2013).

Endométrio

A incidência de amenorreia cumulativa é comparável ao placebo e superior à dos EP (Mirkin *et al.*, 2014). A incidência de hiperplasia ou cancro do endométrio não aumentou nos estudos a 2 anos (Pickar *et al.*, 2009; Pinkerton *et al.*, 2009).

O BZA é um SERM que mostrou não estimular o endométrio. Verificou-se que os 20 mg de BZA foram a dose mais baixa eficaz para garantir a segurança do endométrio.

Tromboembolismo

Um estudo de osteoporose demonstrou um risco 2 vezes superior de TEV com BZA de 20 mg isolado (de Villiers *et al.*, 2011), no entanto, tal não foi demonstrado quando combinado com EEC (Lobo *et al.*, 2009). A doença vascular, incluindo TEV, foi rara, ocorrendo em menos de 1 em cada 1000 mulheres (Palacios and Mejias, 2015).

Em estudos a 2 anos e em mulheres com idades entre 40 e os 65 anos, as taxas de eventos CV e mortalidade foram semelhantes às do placebo (Komm *et al.*, 2015), mas os estudos não permitem estabelecer conclusões definitivas em relação a estes riscos.

Os TSECs foram associados a um aumento da concentração sérica de triglicerídeos, pelo que os seus níveis devem ser monitorizados anualmente.

As doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase Lapp, intolerância à frutose, má absorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacaroisomaltase não devem tomar TSECs.

Dose e vias de administração

Para o tratamento de sintomas vasomotores, deve ser utilizada a menor dose eficaz durante o menor período de tempo.

Existem duas doses, 0,45 mg EC/20 mg de BZA disponível em Portugal, e 0,625 mg EC/20 mg de BZA. A via de administração é a via oral, de toma diária (J V Pinkerton *et al.*, 2013).

Androgénios

Cerca de 65% da testosterona circulante está ligada à SHBG. Os estrogénios e as hormonas tiroideias aumentam a concentração sérica de SHBG enquanto que os androgénios, a hormona de crescimento (somatostatina) e a obesidade diminuem os níveis de SHBG. A testosterona circula também ligada à albumina sendo que apenas 2% permanece na forma livre, estando disponível para entrar nas células e ligar-se aos recetores intracelulares (Ouyang *et al.*, 2009; Sievers *et al.*, 2010).

Na maioria dos tecidos a testosterona é convertida em dihidrotestosterona pela 5 α -reductase que é o principal androgénio ativo. A transformação de testosterona em estradiol pelo citocromo P450 aromatase ocorre em alguns tecidos, nomeadamente tecido adiposo, fígado e hipotálamo (Davison *et al.*, 2005).

A principal via de degradação da testosterona ocorre no fígado e leva à produção de substâncias inativas (androsterona e eticolanolona) que são conjugadas e excretadas na urina.

Androstenediona, dehidroepiandrosterona (DHEA) e sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) são produzidas maioritariamente na supra-renal. Os androgénios da supra-renal são metabolizados pelas mesmas vias que a testosterona, sendo que estão sujeitas (particularmente a androstenediona) à conversão periférica a estradiol (cerca de 1-5%) (Haring *et al.*, 2012).

A testosterona e os seus derivados são usados pelos seus efeitos anabólicos e para tratamento da deficiência de testosterona.

Os androgénios podem ainda ser usados em combinação com estrogénios para eliminar a hemorragia endometrial e/ou aumentar a libido (Wierman *et al.*, 2014).

O uso de androgénios foi substituído por outras terapêuticas no tratamento de osteoporose.

Testosterona

Sexualidade

Dois grandes estudos independentes mostraram uma forte correlação entre os níveis de testosterona total e livre, androstenediona e DHEAS e desejo sexual e entre os níveis de testosterona e a frequência de masturbação, desejo sexual e excitação com um *follow-up* de 10 anos (Randolph *et al.*, 2015).

Ensaio clínico aleatorizados, placebo-controlados, evidenciam de forma consistente os benefícios da terapêutica contínua com testosterona em mulheres com o diagnóstico de perturbação do desejo sexual hipoativo, nomeadamente melhorias estatisticamente significativas no desejo, excitação, prazer e orgasmo. Os benefícios estão presentes nas mulheres com menopausa espontânea e cirúrgica, com e sem TH.

Ensaio clínico aleatorizado, placebo-controlado, com testosterona transdérmica em doses apropriadas não apresentaram efeitos adversos CV, metabólicos ou sobre o endométrio (Elraiyah *et al.*, 2014). Os estudos disponíveis não relatam aumento do risco do cancro da mama com o uso de testosterona transdérmica, apesar de nenhum estudo com dimensões e seguimento adequados ter sido publicado até à data.

Estudos em fase preliminar indicam que a testosterona pode ser uma alternativa na terapêutica da SGUM.

O uso terapêutico da testosterona tem mostrado efeitos favoráveis sobre o metabolismo ósseo, com estudos observacionais a indicar que níveis altos de testosterona estão associados a redução do risco de fraturas. Estudos clínicos com objetivo de analisar incidência de fraturas em mulheres sob terapia com androgénios não estão publicados.

Estudos observacionais indicam que baixos níveis séricos de testosterona total, livre ou biodisponível e os baixos níveis de SHBG, estão associados a uma maior probabilidade de doença aterosclerótica carotídea, eventos CV e mortalidade global (Ouyang *et al.*, 2009; Sievers *et al.*, 2010).

O uso de testosterona transdérmica para melhorar a função cognitiva em mulheres na pós-menopausa tem sido sugerido por alguns estudos que demonstram benefício modesto (Davison *et al.*, 2011). Até à data não existe informação suficiente para recomendar o uso de testosterona para a prevenção do declínio cognitivo (Ayers and Hunter, 2013).

DHEA

Nenhum dos estudos mostrou benefícios do tratamento sistémico com DHEA *versus* placebo, na melhoria da função sexual, do bem-estar ou da saúde metabólica na mulher na pós-menopausa (Davis *et al.*, 2011). A sua utilização local para a atrofia vulvovaginal e SGUM está especificada no capítulo 4.

Recomendações	Grade
A tibolona aumenta a DMO e reduz o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais.	1B
A tibolona apresenta um efeito benéfico na disfunção sexual na pós-menopausa.	1B
A tibolona associa-se a um aumento do risco de AVC após os 60 anos.	1B
O raloxifeno e o BZA aumentam a DMO e reduzem as fraturas vertebrais em mulheres pós-menopáusicas.	1A
O raloxifeno e o BZA aumentam a incidência de eventos tromboembólicos.	1A
Os TSECs são eficazes no tratamento da sintomatologia vasomotora.	1A
Os TSECs previnem a perda de massa óssea associada à menopausa.	1A
O BZA mostrou efeitos favoráveis sobre o osso, metabolismo lipídico, mama e endométrio.	1A
O BZA, usado em baixa a média dose, tem efeito protetor no endométrio na pós-menopausa.	1A

REFERÊNCIAS

- Abraham, L., Pinkerton, J. V., Messig, M., Ryan, K.A., Komm, B.S., Minkin, S., 2014. Menopause-specific quality of life across varying menopausal populations with conjugated estrogens/bazedoxifene. *Maturitas* 78, 212–8. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.04.008>
- Agnusdei, D., Iori, N., 2000. Raloxifene: results from the MORE study. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions* 1, 127–32.
- Archer, D.F., Hendrix, S., Gallagher, J.C., Rymer, J., Skouby, S., Ferenczy, A., den Hollander, W., Stathopoulos, V., Helmond, F.A., 2007. Endometrial effects of tibolone. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 92, 911–8. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2207>
- Archer, D.F., Pinkerton, J. V., Utian, W.H., Menegoci, J.C., de Villiers, T.J., Yuen, C.K., Levine, A.B., Chines, A.A., Constantine, G.D., 2009. Bazedoxifene, a selective estrogen receptor modulator: effects on the endometrium, ovaries, and breast from a randomized controlled trial in osteoporotic postmenopausal women. *Menopause (New York, N.Y.)* 16, 1109–15. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181a818db>
- Ayers, B., Hunter, M.S., 2013. Health-related quality of life of women with menopausal hot flushes and night sweats. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 16, 235–239. <https://doi.org/10.3109/13697137.2012.688078>
- Baber, R.J., Panay, N., Fenton, A., 2016. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy.
- Beral, V., Bull, D., Reeves, G., Million Women Study Collaborators, n.d. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet (London, England)* 365, 1543–51. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66455-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66455-0)
- Beral, V., Million Women Study Collaborators, 2003. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet (London, England)* 362, 419–27.
- Biglia, N., Maffei, S., Lello, S., Nappi, R.E., 2010. Tibolone in postmenopausal women: a review based on recent randomised controlled clinical trials. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 26, 804–14. <https://doi.org/10.3109/09513590.2010.495437>
- Cayan, F., Dilek, U., Pata, O., Dilek, S., 2008. Comparison of the effects of hormone therapy regimens, oral and vaginal estradiol, estradiol + drospirenone and tibolone, on sexual function in healthy postmenopausal women. *The journal of sexual medicine* 5, 132–8. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2007.00635.x>
- Christiansen, C., Chesnut, C.H., Adachi, J.D., Brown, J.P., Fernandes, C.E., Kung, A.W., Palacios, S., Levine, A.B., Chines, A.A., Constantine, G.D., 2010. Safety of bazedoxifene in a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase 3 study of postmenopausal women with osteoporosis. *BMC musculoskeletal disorders* 11, 130. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-11-130>
- Cobin, R.H., Goodman, N.F., AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee, 2017. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY POSITION STATEMENT ON MENOPAUSE-2017 UPDATE. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 23, 869–880. <https://doi.org/10.4158/EP171828.PS>
- Cummings, S.R., Ettinger, B., Delmas, P.D., Kenemans, P., Stathopoulos, V., Verweij, P., Mol-Arts, M., Kloosterboer, L., Mosca, L., Christiansen, C., Bilezikian, J., Kerzberg, E.M., Johnson, S., Zanchetta, J., Grobbee, D.E., Seifert, W., Eastell, R., LIFT Trial Investigators, 2008. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *The New England journal of medicine* 359, 697–708. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0800743>
- Davis, S.R., Panjari, M., Stanczyk, F.Z., 2011. Clinical review: DHEA replacement for postmenopausal women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 96, 1642–53. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2888>
- Davison, S., Thippahawong, J., Blanchard, J., Liu, K., Morishige, R., Gonda, I., Okikawa, J., Adams, J., Evans, A., Otulana, B., Davis, S., 2005. Pharmacokinetics and acute safety of inhaled testosterone in postmenopausal women. *Journal of clinical pharmacology* 45, 177–84. <https://doi.org/10.1177/0091270004269840>

- Davison, S.L., Bell, R.J., Gavrilescu, M., Searle, K., Maruff, P., Gogos, A., Rossell, S.L., Adams, J., Egan, G.F., Davis, S.R., 2011. Testosterone improves verbal learning and memory in postmenopausal women: Results from a pilot study. *Maturitas* 70, 307–311. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.08.006>
- de Villiers, T.J., Chines, A.A., Palacios, S., Lips, P., Sawicki, A.Z., Levine, A.B., Codreanu, C., Kelepouris, N., Brown, J.P., 2011. Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 22, 567–76. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1302-6>
- Dias, A.R., Melo, R.N., Gebara, O.C.E., D'Amico, E.A., Nussbacher, A., Halbe, H.W., Pinotti, J.A., 2005. Effects of conjugated equine estrogens or raloxifene on lipid profile, coagulation and fibrinolysis factors in postmenopausal women. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society* 8, 63–70. <https://doi.org/10.1080/13697130500042581>
- Elraiayh, T., Sonbol, M.B., Wang, Z., Khairalseed, T., Asi, N., Undavalli, C., Nabhan, M., Firwana, B., Altayar, O., Prokop, L., Montori, V.M., Murad, M.H., 2014. Clinical review: The benefits and harms of systemic testosterone therapy in postmenopausal women with normal adrenal function: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 99, 3543–50. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2262>
- Ettinger, B., Black, D.M., Mitlak, B.H., Knickerbocker, R.K., Nickelsen, T., Genant, H.K., Christiansen, C., Delmas, P.D., Zanchetta, J.R., Stakkestad, J., Glüer, C.C., Krueger, K., Cohen, F.J., Eckert, S., Ensrud, K.E., Avioli, L.V., Lips, P., Cummings, S.R., 1999. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 282, 637–45.
- Formoso, G., Perrone, E., Maltoni, S., Balduzzi, S., D'Amico, R., Bassi, C., Basevi, V., Marata, A.M., Magrini, N., Maestri, E., 2012. Short and long term effects of tibolone in postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews* CD008536. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008536.pub2>
- Formoso, G., Perrone, E., Maltoni, S., Balduzzi, S., Wilkinson, J., Basevi, V., Marata, A.M., Magrini, N., D'Amico, R., Bassi, C., Maestri, E., 2016a. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews* 10, CD008536. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008536.pub3>
- Formoso, G., Perrone, E., Maltoni, S., Balduzzi, S., Wilkinson, J., Basevi, V., Marata, A.M., Magrini, N., D'Amico, R., Bassi, C., Maestri, E., 2016b. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews* 10, CD008536. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008536.pub3>
- Genazzani, A.R., Komm, B.S., Pickar, J.H., 2015. Emerging hormonal treatments for menopausal symptoms. *Expert opinion on emerging drugs* 20, 31–46. <https://doi.org/10.1517/14728214.2015.986093>
- Haring, R., Hannemann, A., John, U., Radke, D., Nauck, M., Wallaschofski, H., Owen, L., Adaway, J., Keevil, B.G., Brabant, G., 2012. Age-specific reference ranges for serum testosterone and androstenedione concentrations in women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 97, 408–15. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2134>
- Harvey, J.A., Pinkerton, J.V., Baracat, E.C., Shi, H., Chines, A.A., Mirkin, S., 2013. Breast density changes in a randomized controlled trial evaluating bazedoxifene/conjugated estrogens. *Menopause (New York, N.Y.)* 20, 138–45. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e318271f5e7>
- Kagan, R., Williams, R.S., Pan, K., Mirkin, S., Pickar, J.H., 2010. A randomized, placebo- and active-controlled trial of bazedoxifene/conjugated estrogens for treatment of moderate to severe vulvar/vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause (New York, N.Y.)* 17, 281–9. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3181b7c65f>
- Kenemans, P., Bundred, N.J., Foidart, J.-M., Kubista, E., von Schoultz, B., Sismondi, P., Vassilopoulou-Sellin, R., Yip, C.H., Egberts, J., Mol-Arts, M., Mulder, R., van Os, S., Beckmann, M.W., LIBERATE Study Group, 2009. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet. Oncology* 10, 135–46. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70341-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70341-3)
- Komm, B.S., Thompson, J.R., Mirkin, S., 2015. Cardiovascular safety of conjugated estrogens plus bazedoxifene: meta-analysis of

- the SMART trials. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 18, 503–11. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.992011>
- Landgren, M.B., Bennink, H.J.T.C., Helmond, F.A., Engelen, S., 2002. Dose-response analysis of effects of tibolone on climacteric symptoms. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 109, 1109–14.
- Landgren, M.B., Helmond, F.A., Engelen, S., 2005. Tibolone relieves climacteric symptoms in highly symptomatic women with at least seven hot flushes and sweats per day. *Maturitas* 50, 222–30. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2004.06.001>
- Lindsay, R., Gallagher, J.C., Kagan, R., Pickar, J.H., Constantine, G., 2009. Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. *Fertility and sterility* 92, 1045–52. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.02.093>
- Lobo, R.A., Pinkerton, J.V., Gass, M.L.S., Dorin, M.H., Ronkin, S., Pickar, J.H., Constantine, G., 2009. Evaluation of bazedoxifene/conjugated estrogens for the treatment of menopausal symptoms and effects on metabolic parameters and overall safety profile. *Fertility and sterility* 92, 1025–38. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.03.113>
- Lundström, E., Christow, A., Kersemaekers, W., Svane, G., Azavedo, E., Söderqvist, G., Mol-Arts, M., Barkfeldt, J., von Schoultz, B., 2002. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *American journal of obstetrics and gynecology* 186, 717–22.
- Mirkin, S., Archer, D.F., Taylor, H.S., Pickar, J.H., Komm, B.S., 2014. Differential effects of menopausal therapies on the endometrium. *Menopause (New York, N.Y.)* 21, 899–908. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000186>
- Modelski, K., Cummings, S., 2002. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 87, 16–23. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.1.8141>
- NAMS, 2017. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 24, 728–753. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000921>
- NICE, 2020. 2019 surveillance of menopause: diagnosis and management (NICE guideline NG23).
- Nijland, E.A., Weijmar Schultz, W.C.M., Nathorst-Boös, J., Helmond, F.A., Van Lunsen, R.H.W., Palacios, S., Norman, R.J., Mulder, R.J., Davis, S.R., LISA study investigators, 2008. Tibolone and transdermal E2/NETA for the treatment of female sexual dysfunction in naturally menopausal women: results of a randomized active-controlled trial. *The journal of sexual medicine* 5, 646–56. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2007.00726.x>
- Notelovitz, M., 2007. Postmenopausal tibolone therapy: biologic principles and applied clinical practice. *MedGenMed : Medscape general medicine* 9, 2.
- Osmanağaoğlu, M.A., Atasaral, T., Baltacı, D., Bozkaya, H., 2006. Effect of different preparations of hormone therapy on sexual dysfunction in naturally postmenopausal women. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 9, 464–72. <https://doi.org/10.1080/13697130600997775>
- Ouyang, P., Vaidya, D., Dobs, A., Golden, S.H., Szklo, M., Heckbert, S.R., Kopp, P., Gapstur, S.M., 2009. Sex hormone levels and sub-clinical atherosclerosis in postmenopausal women: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 204, 255–61. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.037>
- Palacios, S., de Villiers, T.J., Nardone, F.D.C., Levine, A.B., Williams, R., Hines, T., Mirkin, S., Chines, A.A., BZA Study Group, 2013. Assessment of the safety of long-term bazedoxifene treatment on the reproductive tract in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 7-year, randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Maturitas* 76, 81–7. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.06.008>
- Palacios, S., Mejias, A., 2015. An update on drugs for the treatment of menopausal symptoms. *Expert Opin Pharmacother* 16, 2437–2447. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1085508>
- Pickar, J.H., Yeh, I.-T., Bachmann, G., Speroff, L., 2009. Endometrial effects of a tissue selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens as a menopausal therapy. *Fertility and sterility* 92, 1018–24. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.05.094>

- Pinkerton, J. V., Harvey, J.A., Lindsay, R., Pan, K., Chines, A.A., Mirkin, S., Archer, D.F., SMART-5 Investigators, 2014. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on the endometrium and bone: a randomized trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 99, E189–98. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1707>
- Pinkerton, JoAnn V., Harvey, J.A., Pan, K., Thompson, J.R., Ryan, K.A., Chines, A.A., Mirkin, S., 2013. Breast effects of bazedoxifene-conjugated estrogens: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology* 121, 959–68. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31828c5974>
- Pinkerton, J.V., Komm, B.S., Mirkin, S., 2013. Tissue selective estrogen complex combinations with bazedoxifene/conjugated estrogens as a model. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 16, 618–28. <https://doi.org/10.3109/13697137.2013.810437>
- Pinkerton, J. V., Utian, W.H., Constantine, G.D., Olivier, S., Pickar, J.H., 2009. Relief of vasomotor symptoms with the tissue-selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized, controlled trial. *Menopause (New York, N.Y.)* 16, 1116–24. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181a7df0d>
- Randolph, J.F., Zheng, H., Avis, N.E., Greendale, G.A., Harlow, S.D., 2015. Masturbation frequency and sexual function domains are associated with serum reproductive hormone levels across the menopausal transition. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 100, 258–66. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1725>
- Reid, R., Abramson, B.L., Blake, J., Desindes, S., Dodin, S., Johnston, S., Rowe, T., Sodhi, N., Wilks, P., Wolfman, W., Menopause and Osteoporosis Working Group, Fortier, M., Reid, R., Abramson, B.L., Blake, J., Desindes, S., Dodin, S., Graves, L., Guthrie, B., Khan, A., Johnston, S., Rowe, T., Sodhi, N., Wilks, P., Wolfman, W., Menopause and Osteoporosis Working Group, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, 2014. Managing menopause. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC* 36, 830–8.
- Santen, R.J., Allred, D.C., Ardoin, S.P., Archer, D.F., Boyd, N., Braunstein, G.D., Burger, H.G., Colditz, G.A., Davis, S.R., Gambacciani, M., Gower, B.A., Henderson, V.W., Jarjour, W.N., Karas, R.H., Kleerekoper, M., Lobo, R.A., Manson, J.E., Marsden, J., Martin, K.A., Martin, L., Pinkerton, J. V., Rubinow, D.R., Teede, H., Thiboutot, D.M., Utian, W.H., Endocrine Society, 2010. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 95. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2509>
- Sievers, C., Klotzsche, J., Pieper, L., Schneider, H.J., März, W., Wittchen, H.U., Stalla, G.K., Mantzoros, C., 2010. Low testosterone levels predict all-cause mortality and cardiovascular events in women: a prospective cohort study in German primary care patients. *European journal of endocrinology* 163, 699–708. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0307>
- Silverman, S.L., Christiansen, C., Genant, H.K., Vukicevic, S., Zanchetta, J.R., de Villiers, T.J., Constantine, G.D., Chines, A.A., 2008. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 23, 1923–34. <https://doi.org/10.1359/jbmr.080710>
- Utian, W., Yu, H., Bobula, J., Mirkin, S., Olivier, S., Pickar, J.H., 2009. Bazedoxifene/conjugated estrogens and quality of life in postmenopausal women. *Maturitas* 63, 329–35. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.06.006>
- Wierman, M.E., Arlt, W., Basson, R., Davis, S.R., Miller, K.K., Murad, M.H., Rosner, W., Santoro, N., 2014. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 99, 3489–510. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2260>
- Wu, M.H., Pan, H.A., Wang, S.T., Hsu, C.C., Chang, F.M., Huang, K.E., 2001. Quality of life and sexuality changes in postmenopausal women receiving tibolone therapy. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 4, 314–9.
- Yaffe, K., Krueger, K., Sarkar, S., Grady, D., Barrett-Connor, E., Cox, D.A., Nickelsen, T., Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators, 2001. Cognitive function in postmenopausal women treated with raloxifene. *The New England journal of medicine* 344, 1207–13. <https://doi.org/10.1056/NEJM200104193441604>.

TRATAMENTOS NÃO HORMONAIS

3

Indicações

A abordagem da mulher na menopausa deve ser personalizada, revestindo-se da maior importância individualizar os fatores clínicos e os biomarcadores necessários para estratificar o risco e assim identificar as situações que melhor se adequam ao uso da terapêutica (Kaunitz & Manson, 2015).

A avaliação clínica inclui o fator idade e o tempo de menopausa (10 primeiros anos após a menopausa). Deverá ser dada especial atenção aos antecedentes patológicos e à medicação associada ao seu tratamento.

Quanto à estratificação do risco, a determinação do risco CV (ver capítulo 2) pode avaliar-se com o “MenoPro”, uma aplicação de telemóvel ou o cálculo de risco através do *American Heart Association’s ASCVD Risk Estimator* (*American College of Cardiology and American Heart Association. ASCVD risk estimator*. 2014. <http://tools.cardiosource.org/ASCVD-Risk-Estimator/Accessed April 6, 2015>).

Na determinação do risco de cancro da mama pode utilizar-se o *Gail Risk Score*. (*National Cancer Institute. Breast cancer risk assessment tool*. May 16, 2011. <http://www.cancer.gov/BCRISKTOOL/about-tool.aspx#gail> Accessed April 6, 2015.)

Os estudos sugerem que 50% a 80% das mulheres na menopausa fazem tratamento não hormonal para controlo da SVM (Ma *et al.*, 2006). A SGUM é considerada o segundo grupo de sintomas mais frequente, incluindo dispareunia, urgência miccional, secura e/ou prurido vulvo-vaginal.

Os tratamentos não hormonais incluem abordagem farmacológica e não farmacológica, alterações no estilo de vida, exercício físico e yoga, terapêuticas comportamentais, técnicas de relaxamento, hipnose, acupuntura, bloqueio do gânglio estrelado e estratégias de arrefecimento.

Abordam-se de seguida os grupos em que a terapêutica hormonal não está indicada.

Cancro da mama

A prevalência da SVM em mulheres em menopausa após tratamento do cancro da mama é de 60 a 75% sendo que um terço tem clínica relevante (Chang *et al.*, 2006; Debourdeau *et al.*, 2004). Os dados indicam que o risco de menopausa precoce nestas

doentes, tratadas com vários agentes de quimioterapia, é de 53 a 89% (Boekhout *et al.*, 2006; Chang *et al.*, 2006; Del Mastro *et al.*, 1997). Outros fatores que contribuem para a intensidade e a frequência da SVM são a insuficiência ovárica prematura iatrogénica, médica ou cirúrgica, que provoca uma menopausa abrupta e a hormonoterapia (tamoxifeno ou IA). (Boekhout *et al.*, 2006; Chang *et al.*, 2006; Del Mastro *et al.*, 1997). Os estudos disponíveis demonstram que estes sintomas alteram significativamente a qualidade de vida destas doentes (Ganz, 2001; Henry *et al.*, 2011; Loibl *et al.*, 2011).

Diversas abordagens foram propostas para tratamento das mulheres com antecedentes de cancro da mama, respeitando critérios de segurança, eficácia e adesão, nomeadamente: hormonais e não hormonais; farmacológicos e não farmacológicos. Quanto aos tratamentos hormonais os vários estudos não foram esclarecedores, pelo que as sociedades científicas se manifestaram contra. A maioria dos estudos contraindica o uso da terapêutica hormonal por se verificar aumento de recidiva (Holmberg *et al.*, 2008; Kenemans *et al.*, 2009) (ver capítulo 7).

Outros Tumores estrogénio-dependentes (ver capítulo 7)

Risco cardiovascular e tromboembólico aumentado

Mulheres fumadoras, obesidade mórbida, antecedentes TE, diabéticas e hipertensas não controladas, portadoras de trombofilias ou de patologia autoimune (ver capítulo 7).

Eventos tromboembólicos agudos

Antecedentes de AVC, EAM, TE pulmonar (ver capítulo 7).

Meningioma

A terapêutica com progestativo é contraindicada neste grupo (ver capítulo 7).

Mulheres que cumpriram a terapêutica hormonal recomendada e mantêm sintomatologia (Hickey & Rebecca, 2017)

Mulheres que não querem tomar “hormonas”

Mulheres submetidas a cirurgia de redução de risco

Nas mulheres submetidas a salpingooforectomia profilática ou outros tratamentos que causam menopausa súbita, sem indicação para TH ou recomendada apenas até aos 50 anos (Woyka, 2017).

Contraindicações

1. Existem fármacos, como a paroxetina e fluoxetina, que por inibirem a atividade do citocromo P450 (CYP2D6), que está implicado no metabolismo do tamoxifeno, não estão indicados nas mulheres sob esta terapêutica.
2. Nas mulheres com intolerância/alergia aos constituintes da soja.
3. Patologia psiquiátrica (ex: doença bipolar, risco de ideação suicida, etc...) e utilização de outros SSRIs ou SNRIs pela possibilidade de interação medicamentosa nomeadamente com iMAO.

Recomendações	Grade
As indicações da terapêutica não hormonal baseiam-se no tratamento da sintomatologia vasomotora quando existe contraindicação à utilização dos estrogénios.	1A
Pode ser uma opção nas mulheres que não querem tomar “hormonas” ou que mantêm sintomas após suspensão de TH.	2C
Contraindicada a utilização de fármacos que interferem na metabolização do citocromo P450 nas mulheres sob tamoxifeno.	1A
Os fitoestrogénios estão contraindicados nas mulheres com intolerância às proteínas da soja.	1 A
Na patologia psiquiátrica grave pode haver risco de ideação suicida com alguns antidepressivos (SSRIs ou SNRIs).	1 A

Sintomatologia vasomotora (SVM)

Uma revisão sobre a fisiopatologia dos calores e afrontamentos publicada em 2012, confirma a hipótese que prevalece atualmente, de que essa sintomatologia ocorre na sequência de disfunção do mecanismo da termorregulação corporal composto por três intervenientes principais: o sistema nervoso central, a temperatura corporal e o sistema vascular periférico. Sabendo que o motivo desta disfunção é a redução sérica dos estrogénios, é fácil perceber que a TH é a mais eficaz. No entanto, qualquer terapêutica que atue nessas áreas pode ter um efeito benéfico a nível da SVM.

Tratamento farmacológico

Antidepressivos (SSRIs e SNRIs)

Vários antidepressivos – inibidores selectivos da recaptação da serotonina (SSRIs) e inibidores selectivos da recaptação da serotonina e noradrenalina (SNRIs) – têm sido

estudados no tratamento dos sintomas vasomotores da menopausa. Estas substâncias reduzem a recaptação da serotonina e noradrenalina aumentando a concentração destes neurotransmissores na fenda sináptica o que conduz a uma estabilização da zona neutra da termorregulação hipotalâmica (Rossmanith & Ruebberdt, 2009).

Os SSRIs e SNRIs são consideradas alternativas não hormonais efetivas para o controlo da SVM, reduzindo a intensidade e frequência da SVM entre 20 a 65% (J. Carpenter *et al.*, 2015a; Handley & Williams, 2015; Symptoms, 2018)

No grupo dos SSRIs com efeitos na redução da SVM incluem-se a paroxetina, fluoxetina, sertralina, citalopram e escitalopram; em relação ao SNRIs destacam-se a venlafaxina, duloxetine e a desvenlafaxina (este último não comercializado em Portugal).

A paroxetina (saís de paroxetina, 7.5 mg/dia, não disponível em Portugal) é o único antidepressivo oficialmente aprovado pela FDA para o tratamento da SVM moderada a severa nas mulheres após a menopausa (Orleans *et al.*, 2014). A fluoxetina e sertralina apresentaram resultados menos consistentes na redução da intensidade e frequência da SVM (Freeman *et al.*, 2011; Grady *et al.*, 2007).

Nas mulheres com antecedentes de cancro de mama as sociedades internacionais recomendam como primeira linha no alívio da SVM os SSRIs e SNRIs (Runowicz *et al.*, 2016). Nas mulheres com cancro de mama sob tamoxifeno a interferência com os antidepressivos tem de ser considerada uma vez que alguns SSRIs e SNRIs inibem a enzima CYP2D6 e diminuem a produção do metabolito ativo do tamoxifeno. A paroxetina e a fluoxetina são potentes inibidores da CYP2D6 e por isso devem ser evitadas durante a toma de tamoxifeno. Como alternativas podem ser consideradas a venlafaxina e o escitalopram, consultar a tabela 2 dos anexos.

Os antidepressivos atuam rapidamente após uma ou duas semanas de tratamento (J. Carpenter *et al.*, 2015b). Todos os antidepressivos devem iniciar-se com a dose mais baixa durante duas semanas e, posteriormente, a dose recomendada deve ser instituída. Para suspender o fármaco o mesmo deve ser realizado, a dose mais baixa deve ser administrada durante duas semanas antes de terminar o tratamento (Handley & Williams, 2015). Os efeitos secundários mais comuns incluem secura da boca, náuseas, tonturas, alterações do sono, perda de apetite, variações de peso, alterações do trânsito intestinal e da função sexual (Symptoms, 2018). Possíveis riscos incluem diminuição da densidade mineral óssea, bem como o aumento do risco de fractura (Haney *et al.*, 2010). Os SNRIs podem aumentar a pressão arterial e, por essa razão, a PA deve ser monitorizada em todos os casos (Handley & Williams, 2015). As contra-indicações absolutas incluem antecedentes de síndrome neuroléptica ou serotoninérgica e utilização simultânea dos inibidores da monoaminoxidase (J. Carpenter *et al.*, 2015a).

Gabapentina e pregabalina

A gabapentina é um fármaco aprovado pela FDA como anti-convulsivante/anti-epi-

lético e, que, atuando nos canais de cálcio do hipotálamo pode modular a actividade termorreguladora (Hayes *et al.*, 2011). Os principais efeitos secundários e observações gerais encontram-se expostas na tabela 2 dos anexos.

Vários ensaios clínicos incluíram a gabapentina 900 mg (300 mg, 3 vezes/dia) e concluíram por melhoria na frequência e intensidade da SVM (Brown & Wright, 2009; Hayes *et al.*, 2011). A gabapentina é considerada eficaz para reduzir os sintomas vasomotores de forma equivalente ao estrogénio de baixa dosagem mas com mais efeitos secundários. Nas mulheres com antecedentes de cancro de mama a gabapentina poderá ser uma escolha a considerar uma vez que não interfere com o tamoxifeno (N Biglia *et al.*, 2009)-(Runowicz *et al.*, 2016). Tem revelado uma redução da frequência e gravidade da SVM nas mulheres saudáveis e nas mulheres com antecedentes de cancro da mama, em cerca de 50% (Butt *et al.*, 2008), (N Biglia *et al.*, 2009a). Além disso, a qualidade do sono melhora com a gabapentina 900 mg/dia nesta população.

A pregabalina, embora menos estudada também pode melhorar a sintomatologia vasomotora (Loprinzi *et al.*, 2010). As doses recomendadas de pregabalina para este efeito são de 150 mg até 300 mg/dia.

Os efeitos secundários incluem tonturas, desequilíbrio, défice de coordenação e sonolência, que se agravam na primeira semana melhorando progressivamente, e regressando à normalidade na quarta semana de tratamento. A NAMS alerta para possível ideação suicida com a gabapentina e pregabalina (J. Carpenter *et al.*, 2015b). Recentemente a FDA alertou para o agravamento de patologia respiratória em mulheres com fatores de risco (Brennan 2021).

Clonidina

A clonidina é um agonista alfa adrenérgico 2 usado como anti-hipertensivo, que atua centralmente e que demonstrou ter algum efeito na redução da sintomatologia vasomotora, embora com menor eficácia, quando comparado com a gabapentina ou SSRIs/SSNRIs (Rada G. *et al* 2010). Os efeitos adversos incluem hipotensão, cefaleias, tonturas, boca seca e obstipação. Devido aos inúmeros efeitos secundários e ao perfil de segurança a sua utilização clínica é reduzida (J. Carpenter *et al.*, 2015b).

Oxibutinina

A oxibutinina atua como um antagonista competitivo da acetilcolina que causa relaxamento do músculo liso da bexiga pelo que é utilizada no tratamento da incontinência urinária. Foi também verificada a sua eficácia no tratamento da SVM em mulheres saudáveis (Simon *et al.*, 2016) e em sobreviventes de cancro de mama (San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) (2018) 'It's Going to Be a Useful Agent': Oxybutynin for Hot Flashes Medscape 10 Dec 10 2018 (Abstract GS6-02, presented 7 December 2018).

Na tabela 2 (ver anexos) sistematizam-se os fármacos e respetivos nomes comerciais disponíveis em Portugal.

Recomendações	Grade
A venlafaxina, a paroxetina e o escitalopram são eficazes na redução dos calores e afrontamentos nas mulheres pós-menopausa.	1A
A fluoxetina e a sertralina apresentaram resultados menos consistentes na melhoria da sintomatologia vasomotora.	1B
A paroxetina e a fluoxetina devem ser evitadas nas mulheres sob tamoxifeno.	1A
A gabapentina apresenta efeitos secundários não negligenciáveis.	2A

Tratamento não farmacológico

Fitoestrogénios

Os fitoestrogénios são compostos derivados de plantas que possuem efeitos estrogénicos e anti-estrogénicos (Roberts & Lethaby, 2014). Existem várias classes de fitoestrogénios, as isoflavonas, os linhanos, os flavonoides e os cumestanos. As isoflavonas são encontradas em grandes concentrações na soja e seus derivados e no trevo vermelho. Os linhanos são encontrados na linhaça.

A eficácia terapêutica é variável de acordo com a extracção, manufatura, composição, dosagem e absorção.

As isoflavonas têm grande afinidade para os RE- β e menor para os RE- α , possuindo propriedades agonistas e antagonistas. Incluem compostos como a genisteína, daidzeína, gliceteína, bioxanina A e formononectina (Von Studnitz *et al.*, 2013), (Borrelli & Ernst, 2010). A genisteína e a daidzeína são encontradas em quantidades elevadas nas sementes de soja, lúpulo (*Humulus lupulus*), sementes de linhaça e outros vegetais ou frutos. A eficácia dos suplementos de soja depende da quantidade de genisteína e de daidzeína disponíveis e o seu efeito terapêutico é dose dependente. As isoflavonas individuais, como a genisteína, podem ter diferentes resultados terapêuticos quando administradas isoladamente, comparativamente aos suplementos que possuem mais do que uma forma de isoflavonas.

O equol é um metabolito das isoflavonas produzido pela degradação da daidzeína pelas bactérias intestinais. Tem a capacidade de se ligar aos RE com maior afinidade para os RE- β , sendo por vezes designado como agonista do RE- β . O equol apresenta duas isoformas (S) e (R), apenas o S-equol é detetado no plasma apresentando atividade biológica.

Algumas mulheres não têm capacidade de converter a daidzeína em equol pelo que são consideradas não metabolizadoras. São necessários mais estudos que comparem a eficácia das metabolizadoras, *versus* não metabolizadoras, de equol.

Em alguns estudos, as isoflavonas de soja pareciam reduzir os afrontamentos em fre-

quência e intensidade, quando comparados com o placebo (Howes *et al.*, 2006; Taku *et al.*, 2012; Williamson-Hughes *et al.*, 2006). Contudo, algumas destas revisões (Howes *et al.*, 2006), referem que a magnitude deste efeito é muito pequena, não sendo clinicamente relevante. Estes trabalhos salientam que são necessários estudos adicionais para avaliar fatores que podem interferir com a eficácia, tais como a dose, o tipo de isoflavonas, a intensidade da SVM e duração de tratamento. Uma revisão de 2013 da Cochrane que incluiu 4364 mulheres não conseguiu chegar a conclusões sobre a eficácia dos fitoestrogénios pela grande heterogeneidade dos estudos (Roberts & Lethaby, 2014). Outras revisões sistemáticas não obtiveram resultados conclusivos (Bolaños *et al.*, 2010; Jacobs *et al.*, 2009). Uma revisão de cinco metanálises (Eden, 2012) que avaliou o impacto dos fitoestrogénios na SVM concluiu não haver melhoria da sintomatologia com as isoflavonas quando comparados com placebo. Todos os autores incluídos salientaram a grande heterogeneidade dos estudos. Alguns estudos (J. Carpenter *et al.*, 2015b) não encontraram evidência da eficácia na redução da SVM quando comparados com o placebo. Após duas décadas de estudo sobre as isoflavonas é ainda desconcertante saber que os seus efeitos terapêuticos não são claros.

Uma metanálise de 2015 (Chen *et al.*, 2015) mostrou ausência de efeitos dos fitoestrogénios no índice de Kupperman, que abrange 11 sintomas da menopausa.

Como previamente referido existem limitações aos estudos tais como a quantidade, tipo de isoflavonas disponíveis na manufatura dos suplementos, duração e doses dos tratamentos instituídos, o que impossibilita a comparação dos diferentes fitoestrogénios. Outra limitação é a caracterização da população uma vez que não estão determinadas as metabolizadoras de equol *versus* não metabolizadoras (J. Carpenter *et al.*, 2015b). Nesse sentido foi desenvolvido um suplemento contendo S-equol natural para as mulheres não metabolizadoras (Utian *et al.*, 2015), mas estudos adicionais são necessários para avaliar a sua eficácia (J. Carpenter *et al.*, 2015b).

Uma metanálise recente revela que a suplementação com S-equol nas mulheres não metabolizadoras diminuiu significativamente a incidência e a severidade da SVM. (Daily *et al.*, 2018)

Existem disponíveis no mercado associações de fitoestrogénios com vitaminas, cálcio, ómega 3, probióticos e recentemente com melatonina. Os efeitos positivos da melatonina parecem revelar-se promissores na melhoria dos distúrbios do sono, típicos da menopausa (Dolev, 2011). A administração de melatonina mesmo em baixas doses tem revelado melhoria nos distúrbios de sono sem causar depressão do sistema nervoso central, sendo por isso uma alternativa segura e eficaz.

Uma revisão sistemática de 2016 (Franco *et al.*, 2016) verificou que o uso de fitoestrogénios (isoflavonas de soja, trevo vermelho) estava relacionado com diminuição ligeira da frequência de afrontamentos diurnos mas não dos noturnos, contudo os autores realçam algumas limitações dos estudos necessitando de mais investigação neste campo.

O trevo vermelho, rico em daidzeína e genisteína, está associado a diminuição dos suores noturnos sem alterar a frequência dos afrontamentos (Franco *et al.*, 2016). Um estudo que incluiu 63 mulheres tratadas com trevo vermelho associado a um probiótico, revelou diminuição da SVM, em comparação com placebo (Lambert *et al.*, 2017).

Os efeitos adversos dos derivados da soja são raros e incluem distensão abdominal, flatulência e dejeções diarreicas.

Os fitoestrogénios orais não demonstraram efeitos na espessura endometrial nem na densidade mamária, mesmo se administrados em diferentes doses e duração, contudo a grande heterogeneidade dos estudos impede conclusões definitivas (Mareti *et al.*, 2019).

Nas mulheres com antecedentes de cancro de mama os dados relativos à segurança dos fitoestrogénios são inconsistentes e, uma vez que é conhecida a sua actividade estrogénica, não estão recomendados nesta população (Category *et al.*, 2013; Yamaguchi *et al.*, 2013).

O DT56a (extrato de grãos de soja) é considerado um SERM fitoestrogénio. Trata-se de derivados da soja, associado a vitaminas, cálcio e rico em 20 aminoácidos, e a sua ação é desencadeada através dos recetores de estrogénio mas de forma diferente consoante o tecido em causa. Tem estudos de eficácia que demonstram redução da SVM mas com número reduzido de casos e seguimentos de curta duração. (Labos *et al.*, 2013; Yoles *et al.*, 2004)

Os estudos de segurança a nível da mama estão ainda em fase pré-clínica (modelo animal). Relativamente ao endométrio e à coagulação são estudos de pequenas dimensões e curtos no tempo. São necessários mais estudos (Yoles & Lilling, 2007) (Nachtigall *et al.*, 2011).

Recomendações	Grade
Os ensaios com fitoestrogénios e isoflavonas de soja mostraram resultados contraditórios, contudo alguns estudos revelaram eficácia na redução da frequência da SVM.	2A
O suplemento com S-equol favorece a eficácia das isoflavonas.	2A
A melatonina melhora os distúrbios de sono nas mulheres na pós-menopausa sem causar depressão do sistema nervoso central.	2C

Extratos de pólen

Os extratos purificados de pólen são suplementos que resultam da combinação de pólen (GC Fem) e extratos de pistilo (PI82), cultivados a partir de espécies selecionadas (*Poaceae sp.*).

O processo de purificação visa eliminar a fração potencialmente alergénica, permitindo a utilização segura nas pessoas com alergias (Genazzani *et al.*, 2020).

O seu mecanismo de ação é mediado por efeito serotoninérgico *like*, devido à sua composição, com triptofano, um precursor da serotonina. Apresenta uma eficácia de 65% na redução da SVM, com boa tolerabilidade e segurança (Winther *et al.*, 2005) (Hellström & Muntzing, 2012). O único estudo randomizado (Winther *et al.*, 2005) constatou que após três meses de utilização se verificou uma melhoria significativa na SVM e evidenciou melhoria nos parâmetros da qualidade de vida. Os extratos de pólen não contêm fitoestrogénios e não possuem atividade estrogénica (Hellström & Muntzing, 2012).

A formulação disponível no mercado associa extratos de pólen com vitamina E.

Apesar da escassa evidência, poderá tratar-se de uma opção segura nas mulheres com antecedentes de cancro de mama devido à ausência do efeito estrogénico (Nicoletta Biglia, Bounous, Seta, *et al.*, 2019; J. Carpenter *et al.*, 2015a; Genazzani *et al.*, 2020)

Para além disso, os estudos *in vitro* demonstraram que os extratos purificados de pólen não inibem a CYP2D6 e, por isso, não interferem com o metabolismo do tamoxifeno (S. R. Goldstein *et al.*, 2015).

Na tabela 3 (ver anexos) sistematizam-se os nomes comerciais disponíveis em Portugal.

Recomendação	Grade
Os extratos de pólen melhoram a sintomatologia vasomotora (SVM).	2A

Fitoterapia sistémica

Erva-de-São-Cristóvão: Nome científico *Actaea racemosa* L ou *Cimicifugae racemosae* (*black cohosh*). Os compostos ativos desta planta são desconhecidos e o seu mecanismo de ação também. Uma revisão da Cochrane de 2012 (Leach & Moore, 2008) que analisou 16 estudos randomizados, num total de 2,027 mulheres, não detetou diferenças significativas na melhoria da SVM quando se comparava com o placebo. Outra revisão sistemática com metanálise, revelou que a Erva-de-São-Cristóvão não estava associada a redução da frequência da SVM (Franco *et al.*, 2016). Surgiram ainda dúvidas quanto à sua segurança pois poderia aumentar o risco de toxicidade hepática, contudo estes efeitos não foram confirmados (Naser *et al.*, 2011).

Apesar da Erva-de-São-Cristóvão apresentar um bom perfil de segurança são necessários mais estudos para chegar a uma conclusão sobre a sua eficácia na SVM (Franco *et al.*, 2016).

Dioscorea villosa ou D. barbasco ou D-diosgenina: A evidência da eficácia da *Dioscorea* na sintomatologia vasomotora é limitada. Um ensaio clínico de 2001 (Komesaroff *et al.*, 2001) que utilizava inhame em creme para tratamento da sintomatologia vasomotora não demonstrou benefício significativo.

Prímula (*Evening primrose*) – *Oenothera biennis* L.: Planta rica em ácido linoleico, o seu óleo é usado em doenças autoimunes e inflamatórias. Existe um único estudo randomizado, com a administração de 500 mg por dia durante 6 meses *versus* placebo, onde não se constatou diminuição da sintomatologia vasomotora (Chenoy *et al.*, 1994).

Ginseng: O *ginseng* não evidenciou efeito na sintomatologia vasomotora. Um estudo randomizado que utilizou *ginseng* *versus* placebo durante 16 semanas constatou melhoria discreta na sintomatologia vasomotora, mas os resultados não demonstraram significado estatístico. Uma revisão sistemática de 2013 (Kim *et al.*, 2013) avaliou a frequência de afrontamentos com o *ginseng* vermelho *versus* o placebo e não houve diferença significativa entre os grupos.

Ácidos gordos ômega 3

Os suplementos de ômega 3 contêm ácidos gordos polinsaturados, ácido eicosapenta-nóico (EPA), ácido docosahexanóico (DHA) e ácido linoleico. Dois estudos randomizados avaliaram o efeito do ômega 3 na sintomatologia vasomotora. Um deles (Lucas *et al.*, 2009) comparou uma suplementação diária de ômega-3 *versus* placebo e constatou melhoria significativa na intensidade e frequência da sintomatologia vasomotora. O outro estudo não demonstrou diferenças na sintomatologia vasomotora (Cohen *et al.*, 2014) quando se comparava ômega-3 com placebo. As doses diárias de ômega 3 eram de 1,275 mg de EPA e de 300 mg de DHA.

Vitamina E

Três estudos avaliaram os efeitos da vitamina E na sintomatologia vasomotora. Um dos estudos que utilizava vitamina E (400 UI) *versus* placebo durante quatro semanas constatou uma redução significativa na frequência e intensidade no grupo tratado (Ziaei *et al.*, 2007). Outro estudo referia que, apesar de redução da sintomatologia vasomotora no grupo da vitamina E (800 UI), este não era estatisticamente significativo (Barton *et al.*, 1998). Um estudo em sobreviventes de cancro de mama constatou que a vitamina E era menos eficaz que a gabapentina na redução da SVM (N Biglia *et al.*, 2009b).

Recomendações	Grade
Erva-de-São-Cristóvão e ginseng não estão recomendados como tratamento da SVM.	1A
Diosgenina e a Prímula não estão indicados para o tratamento da SVM.	2A
Ácidos gordos ômega-3 não estão recomendados no tratamento da SVM.	2A
A vitamina E não está recomendada no tratamento da SVM.	1A

Estilo de vida

Perda de peso

A perda de peso está associada à redução da SVM. Os dados do WHI confirmaram este efeito e vários estudos randomizados em mulheres obesas que perderam peso também o corroboraram (Thurston *et al.*, 2015) (Kroenke *et al.*, 2012).

A NAMS corrobora que a perda de peso nas mulheres obesas pode ser benéfica para a melhoria da SVM, porém, necessita de evidência científica (J. Carpenter *et al.*, 2015b).

Exercício Físico e Yoga

O impacto do exercício físico na intensidade da sintomatologia da menopausa é contraditório. Foi sugerido, com base em estudos observacionais, que o exercício físico poderia contribuir para reduzir a SVM mas a revisão sistemática da Cochrane não confirmou esse efeito, nem do yoga (Daley *et al.*, 2014).

Contudo, estudos posteriores contrariaram essas conclusões referindo que o exercício físico poderia reduzir a severidade da SVM (Bailey *et al.*, 2016).

A evidência recente de 2019 sugere que o exercício físico possa ter um efeito positivo na abordagem da SVM (Nicoletta Biglia, Bounous, De Seta, *et al.*, 2019).

Em relação ao yoga uma revisão sistemática que incluiu 1,306 mulheres em estudos randomizados concluiu que as mulheres que faziam yoga reduziram a SVM, os sintomas psicológicos e urogenitais, quando comparado com as mulheres que não praticavam essa disciplina (Cramer *et al.*, 2018). O yoga também provou ser eficaz na redução da SVM nas mulheres com antecedentes de cancro de mama (Cramer *et al.*, 2015).

Um estudo randomizado revelou que nem o exercício físico nem o yoga tinham impacto na redução da SVM, mas que ambos contribuíam para a melhoria da qualidade do sono (Newton *et al.*, 2014) e que o exercício físico melhorava o humor (Sternfeld *et al.*, 2014).

O resumo dos vários estudos revela que o yoga pode ser eficaz para melhoria dos sintomas psicológicos da menopausa (A. Johnson *et al.*, 2019).

Recomendações	Grade
A perda de peso está associada à redução da SVM.	1A
O exercício físico e o yoga podem melhorar a qualidade do sono e humor e eventualmente SVM.	2A

Terapia cognitiva-comportamental

A terapia cognitiva-comportamental é um tratamento limitado no tempo que se concentra nas mudanças de avaliação cognitivas podendo incluir entrevista motivacional,

técnicas de respiração calma e controlada, técnicas de relaxamento e outras estratégias para melhorar a sintomatologia da menopausa (A. Johnson *et al.*, 2019).

Um estudo que incluiu sobreviventes de cancro de mama não confirmou que a terapia cognitiva-comportamental contribuisse para melhorar a SVM (Mann *et al.*, 2012).

Outro estudo randomizado com duração de quatro semanas também não demonstrou redução clinicamente significativa na frequência dos SVM (Ayers *et al.*, 2012).

Até a data, nenhum estudo randomizado conseguiu demonstrar uma melhoria clinicamente significativa na frequência da SVM. Contudo, essas terapias podem ser benéficas para a redução do *stress* que a SVM causa e da interferência com outros sintomas, tais como os sintomas psicológicos ou a depressão associada à menopausa (A. Johnson *et al.*, 2019).

A NAMS recomenda a terapia cognitiva-comportamental para a redução do desconforto causado pela SVM, mas não na redução da frequência. (J. Carpenter *et al.*, 2015b).

Técnicas de relaxamento

A evidência atual não confirma a eficácia das técnicas de relaxamento (*mindfulness*) na redução da SVM.

A respiração calma e profunda foi avaliada num estudo randomizado e não revelou redução dos afrontamentos quando comparada com outro tipo de respiração (J. S. Carpenter *et al.*, 2013). A evidência actual é limitada na avaliação das técnicas de relaxamento. Um estudo randomizado que incluiu 110 mulheres não demonstrou melhoria significativa na SVM (Carmody *et al.*, 2011).

Uma revisão sistemática da Cochrane (Saensak *et al.*, 2014), que incluiu 261 mulheres, concluiu não haver evidência na redução na SVM e referiu que a qualidade dos estudos incluídos era baixa para recomendar este tratamento.

Hipnose

A hipnose é uma abordagem mente/corpo que implica um estado de relaxamento profundo e de atenção concentrada em imagens mentais. Dois estudos randomizados com mulheres com, e sem, antecedentes de cancro de mama demonstraram haver uma diminuição estatisticamente significativa na frequência e gravidade da SVM. (G. Elkins *et al.*, 2008) (G. R. Elkins *et al.*, 2013). Resultados estes que seriam sobreponíveis aos da intervenção farmacológica (Fisher *et al.*, 2013). Num estudo randomizado que incluiu 187 mulheres a hipnose reduziu a frequência da SVM em 74%, simultaneamente melhorou a qualidade do sono e a função sexual (G. R. Elkins *et al.*, 2013) (A. K. Johnson *et al.*, 2016). Num estudo randomizado mais recente, a hipnose isolada foi tão eficaz como a venlafaxina 75mg na redução da SVM (Barton *et al.*, 2017). A hipnose é uma intervenção corpo/mente que mostrou consistentemente efeitos clínicos significativos na redução da SVM (A. Johnson *et al.*, 2019). Por essa razão, as sociedades científicas

recomendam a hipnose como tratamento para a SVM (J. Carpenter *et al.*, 2015b) (K. M. Goldstein *et al.*, 2017).

Acupuntura

A acupuntura faz parte dos tratamentos da medicina tradicional chinesa e existe um considerável número de estudos, incluindo revisões sistemáticas (Cho & Whang, 2009) e revisões da Cochrane (Dodin *et al.*, 2013), que concluíram que a acupuntura era superior à ausência de intervenção.

Uma limitação destes estudos é que a sua eficácia não era superior à acupuntura placebo (usada em controlo em ensaios clínicos e implica colocação de agulhas aleatoriamente). Um estudo randomizado entre acupuntura e a acupuntura placebo em 327 mulheres não detetou diferenças na SVM (Ee *et al.*, 2016).

Uma revisão sistemática e metanálise de 2015 (Chiu *et al.*, 2015) revelou que a acupuntura era efetiva na redução da frequência e na intensidade da sintomatologia vasomotora, melhorando a qualidade de vida e os sintomas urogenitais da menopausa.

Outra metanálise de 2018 que incluiu estudos randomizados confirmou mais uma vez a eficácia da acupuntura na redução da SVM, em termos de frequência e intensidade, bem como melhoria de outros fatores que interferem na qualidade de vida, sem efeitos secundários significativos (Befus *et al.*, 2018).

Uma revisão sistemática publicada em 2017 concluiu que a acupuntura era mais efetiva na redução da SVM quando comparada com a ausência de tratamento, contudo não excluiu um efeito placebo (Ee *et al.*, 2017).

São necessários mais estudos para provar o efeito positivo na SVM e eventualmente selecionar as doentes que mais beneficiariam da acupuntura (Nicoletta Biglia, Bounous, De Seta, *et al.*, 2019).

Outros Tratamentos

Bloqueio do gânglio estrelado

Evidências recentes, indicam que o bloqueio do gânglio estrelado, técnica anestésica usada para controlo algico, é um tratamento promissor para a SVM. Esta técnica consiste num bloqueio, com injeção de anestésico local, no gânglio estrelado, que é uma estrutura neural localizada na coluna cervical (C6-D2). Este gânglio cervical contém fibras do sistema nervoso simpático e o seu bloqueio causa alterações do mecanismo de termorregulação (Hickey & Rebecca, 2017).

Um estudo randomizado de 2014 (Walega *et al.*, 2014) constatou diminuição da intensidade dos sintomas vasomotores nas mulheres com bloqueio quando comparadas com um grupo controlo. Estes achados sugerem que o bloqueio do gânglio estrelado pode ser eficaz como tratamento não hormonal para a SVM moderada a severa, mas

são necessários mais estudos.

Apesar desta técnica ter demonstrado eficácia é um procedimento invasivo com risco de lesar estruturas próximas.

Por essa razão a NAMS advoga mais evidência antes de recomendar esta técnica para redução da SVM.

Estratégias de arrefecimento

As estratégias de arrefecimento tais como a almofada refrescante e outras técnicas de arrefecimento, têm sido propostas para reduzir a SVM contudo, a eficácia dessas técnicas não foi confirmada pela evidência científica (J. Carpenter *et al.*, 2015b).

Recomendações	Grade
Meditação, relaxamento, respiração calma e controlada, terapia cognitiva-comportamental são técnicas a considerar para o tratamento da SVM.	1A
A hipnose revelou efeitos positivos na redução da SVM.	1A
Os estudos randomizados não confirmam que a acupuntura reduza a SVM.	1A
O bloqueio do gânglio estrelado é uma técnica que poderá reduzir a SVM.	2A

REFERÊNCIAS

- Ayers, B., Smith, M., Helliier, J., Mann, E., & Hunter, M. S. (2012). Effectiveness of group and self-help cognitive behavior therapy in reducing problematic menopausal hot flushes and night sweats (MENOS 2): A randomized controlled trial. *Menopause*, 19(7), 749–759. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31823fe835>
- Bailey, T. G., Cable, N. T., Aziz, N., Atkinson, G., Cuthbertson, D. J., Low, D. A., & Jones, H. (2016). Exercise training reduces the acute physiological severity of post-menopausal hot flushes. *Journal of Physiology*, 594(3), 657–667. <https://doi.org/10.1113/JP271456>
- Barton, D. L., Loprinzi, C. L., Quella, S. K., Sloan, J. A., Veeder, M. H., Egner, J. R., Fidler, P., Stella, P. J., Swan, D. K., Vaught, N. L., & Novotny, P. (1998). Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 16(2), 495–500. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.2.495>
- Barton, D. L., Schroeder, K. C. F., Banerjee, T., Wolf, S., Keith, T. Z., & Elkins, G. (2017). Efficacy of a biobehavioral intervention for hot flashes: A randomized controlled pilot study. *Menopause*, 24(7), 774–782. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000837>
- Befus, D., Coeytaux, R. R., Goldstein, K. M., McDuffie, J. R., Shepherd-Banigan, M., Goode, A. P., Kosinski, A., Van Noord, M. G., Adam, S. S., Masilamani, V., Nagi, A., & Williams, J. W. (2018). Management of Menopause Symptoms with Acupuncture: An Umbrella Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 24(4), 314–323. <https://doi.org/10.1089/acm.2016.0408>
- Biglia, N., Sgandurra, P., Peano, E., Marengo, D., Moggio, G., Bounous, V., Tomasi Cont, N., Ponzzone, R., & Sismondi, P. (2009a). Non-hormonal treatment of hot flushes in breast cancer survivors: gabapentin vs. vitamin E. *In Climacteric* (Vol. 12, Issue 4, pp. 310–318). <https://doi.org/10.1080/13697130902736921>

- Biglia, N, Sgandurra, P., Peano, E., Marengo, D., Moggio, G., Bounous, V., Tomasi Cont, N., Ponzone, R., & Sismondì, P. (2009b). Non-hormonal treatment of hot flushes in breast cancer survivors: Gabapentin vs. vitamin e. *Climacteric*, 12(4), 310–318. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L355537287>
- Biglia, Nicoletta, Bounous, V. E., De Seta, F., Lello, S., Nappi, R. E., & Paoletti, A. M. (2019). Non-hormonal strategies for managing menopausal symptoms in cancer survivors: An update. *Ecanccrmedalscience*, 13, 1–15. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2019.909>
- Biglia, Nicoletta, Bounous, V. E., Seta, F. De, Lello, S., Nappi, R. E., & Paoletti, A. M. (2019). *Non-hormonal strategies for managing menopausal symptoms in cancer survivors : an update*. 1–15.
- Boekhout, A. H., Beijnen, J. H., & Schellens, J. H. M. (2006). Symptoms and treatment in cancer therapy-induced early menopause. *On-cologist*, 11(6), 641–654. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L43967619>
- Bolaños, R., Del Castillo, A., & Francia, J. (2010). Soy isoflavones versus placebo in the treatment of climacteric vasomotor symptoms: Systematic review and meta-analysis. *Menopause*, 17(3), 660–666. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181cb4bf5>
- Borrelli, F., & Ernst, E. (2010). Alternative and complementary therapies for the menopause. *Maturitas*, 66(4), 333–343. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.05.010>
- Brown, J. N., & Wright, B. R. (2009). Use of gabapentin in patients experiencing hot flashes. *Pharmacotherapy*, 29(1), 74–81. <https://doi.org/10.1592/phco.29.1.74>
- Butt, D. A., Lock, M., Lewis, J. E., Ross, S., & Moineddin, R. (2008). Gabapentin for the treatment of menopausal hot flashes: A randomized controlled trial. *Menopause*, 15(2), 310–318. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3180dca175>
- Carmody, J. F., Crawford, S., Salmoirago-Blotcher, E., Leung, K., Churchill, L., & Olendzki, N. (2011). Mindfulness training for coping with hot flashes: Results of a randomized trial. *Menopause*, 18(6), 611–620. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e318204a05c>
- Carpenter, J., Gass, M. L. S., Maki, P. M., Newton, K. M., Pinkerton, J. V., Taylor, M., Utian, W. H., Schnatz, P. F., Kaunitz, A. M., Shapiro, M., Shifren, J. L., Hodis, H. N., Kingsberg, S. A., Liu, J. H., Richard-Davis, G., Santoro, N., Sievert, L. L., Schiff, I., & Pike, C. (2015a). Nonhormonal management of menopause-Associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of the North American Menopause Society. *In Menopause* (Vol. 22, Issue 11, pp. 1155–1174). <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000546>
- Carpenter, J., Gass, M. L. S., Maki, P. M., Newton, K. M., Pinkerton, J. V., Taylor, M., Utian, W. H., Schnatz, P. F., Kaunitz, A. M., Shapiro, M., Shifren, J. L., Hodis, H. N., Kingsberg, S. A., Liu, J. H., Richard-Davis, G., Santoro, N., Sievert, L. L., Schiff, I., & Pike, C. (2015b). Nonhormonal management of menopause-Associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*, 22(11), 1155–1174. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000546>
- Carpenter, J. S., Burns, D. S., Wu, J., Otte, J. L., Schneider, B., Ryker, K., Tallman, E., & Yu, M. (2013). Paced respiration for vasomotor and other menopausal symptoms: a randomized, controlled trial. *In Journal of general internal medicine* (Vol. 28, Issue 2, pp. 193–200). <https://doi.org/10.1007/s11606-012-2202-6>
- Category, G., Specialty, C., Users, I., Nurses, A. P., Providers, H. C., Assistants, P., & Population, T. (2013). Early and locally advanced breast cancer . *Diagnosis and treatment* . 2(July 2018).
- Chang, Y., Parker, J., & Dooley, W. C. (2006). Hot Flash Therapies in Breast Cancer Survivors. *Supportive Cancer Therapy*, 4(1), 38–48. <https://doi.org/10.3816/SCT.2006.n.030>
- Chen, M. N., Lin, C. C., & Liu, C. F. (2015). Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: A meta-analysis and systematic review. *Climacteric*, 18(2), 260–269. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.966241>
- Chenoy, R., Hussain, S., Tayob, Y., O'brien, P. M. S., Moss, M. Y., & Morse, P. F. (1994). Effect of oral gamolenic acid from evening primrose oil on menopausal flushing. *Bmj*, 308(6927), 501. <https://doi.org/10.1136/bmj.308.6927.501>
- Chiu, H. Y., Pan, C. H., Shyu, Y. K., Han, B. C., & Tsai, P. S. (2015). Effects of acupuncture on menopause-related symptoms and quality of life in women in natural menopause: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*, 22(2), 234–244. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000260>

- Cho, S. H., & Whang, W. W. (2009). Acupuncture for vasomotor menopausal symptoms: A systematic review. *Menopause*, 16(5), 1065–1073. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181a48abd>
- Cohen, L. S., Joffe, H., Guthrie, K. A., Ensrud, K. E., Freeman, M., Carpenter, J. S., Learman, L. A., Newton, K. M., Reed, S. D., Manson, J. E., Sternfeld, B., Caan, B., Freeman, E. W., Lacroix, A. Z., Tinker, L. F., Booth-Laforce, C., Larson, J. C., & Anderson, G. L. (2014). Efficacy of omega-3 for vasomotor symptoms treatment: A randomized controlled trial. *Menopause*, 21(4), 347–354. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31829e40b8>
- Cramer, H., Peng, W., & Lauche, R. (2018). Yoga for menopausal symptoms—A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, 109(November 2017), 13–25. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.12.005>
- Cramer, H., Rabsilber, S., Lauche, R., Kümmel, S., & Dobos, G. (2015). Yoga and meditation for menopausal symptoms in breast cancer survivors – A randomized controlled trial. *Cancer*, 121(13), 2175–2184. <https://doi.org/10.1002/cncr.29330>
- Daily, J. W., Ko, B., Ryuk, J., Liu, M., Zhang, W., & Park, S. (2018). *Equal Decreases Hot Flashes in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials*. 00(0), 1–13. <https://doi.org/10.1089/jmf.2018.4265>
- Daley, A., Thomas, A., & Macarthur, C. (2014). *Exercise for vasomotor menopausal symptoms (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON*. 11.
- Debourdeau, P., Bachelot, T., Zammit, C., Aletti, M., Gallineau, C., & Gligorov, J. (2004). Treatment of hot flashes in women with a previous diagnosis of breast cancer. *Bulletin Du Cancer*, 91(4), 339–33949.
- Del Mastro, L., Venturini, M., Sertoli, M. R., & Rosso, R. (1997). Amenorrhea induced by adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: Prognostic role and clinical implications. *Breast Cancer Research and Treatment*, 43(2), 183–190. <https://doi.org/10.1023/A:1005792830054>
- Dodin, S., Blanchet, C., Marc, I., Ernst, E., Wu, T., Vaillancourt, C., & Paquette, J. (2013). Acupuncture for menopausal hot flushes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(7). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007410.pub2>
- Dolev, Z. (2011). Case series of perimenopausal women with insomnia treated with mirtazapine followed by prolonged-release melatonin add-on and monotherapy. *Archives of Women's Mental Health*, 14(3), 269–273. <https://doi.org/10.1007/s00737-011-0205-7>
- Eden, J. A. (2012). Phytoestrogens for menopausal symptoms: A review. *Maturitas*, 72(2), 157–159. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.03.006>
- Ee, C., French, S. D., Xue, C. C., Pirotta, M., & Teede, H. (2017). Acupuncture for menopausal hot flashes: Clinical evidence update and its relevance to decision making. *Menopause*, 24(8), 980–987. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000850>
- Ee, C., Xue, C., Chondros, P., Myers, S. P., French, S. D., Teede, H., & Pirotta, M. (2016). Acupuncture for menopausal hot flashes. *Annals of Internal Medicine*, 164(3), 146–154. <https://doi.org/10.7326/M15-1380>
- Elkins, G., Marcus, J., Stearns, V., Perfect, M., Rajab, M. H., Ruud, C., Palamara, L., & Keith, T. (2008). Randomized trial of a hypnosis intervention for treatment of hot flashes among breast cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 26(31), 5022–5026. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.6389>
- Elkins, G. R., Fisher, W. I., Johnson, A. K., Carpenter, J. S., & Keith, T. Z. (2013). Clinical hypnosis in the treatment of postmenopausal hot flashes: A randomized controlled trial. *Menopause*, 20(3), 291–298. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31826ce3ed>
- Fisher, W. I., Johnson, A. K., Elkins, G. R., Otte, J. L., Burns, D. S., Yu, M., & Carpenter, J. S. (2013). Risk factors, pathophysiology, and treatment of hot flashes in cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 63(3), 167–192. <https://doi.org/10.3322/caac.21171>
- Franco, O. H., Chowdhury, R., Troup, J., Voortman, T., Kunutsor, S., Kavousi, M., Oliver-Williams, C., & Muka, T. (2016). Use of plant-based therapies and menopausal symptoms: A systematic review and meta-analysis. *In JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 315, Issue 23, pp. 2554–2563). <https://doi.org/10.1001/jama.2016.8012>
- Freeman, E. W., Guthrie, K. A., Caan, B., Sternfeld, B., Cohen, L. S., Joffe, H., Carpenter, J. S., Anderson, G. L., Larson, J. C., Ensrud, K. E., Reed, S. D., Newton, K. M., Sherman, S., Sammel, M. D., & LaCroix, A. Z. (2011). Efficacy of escitalopram for hot flashes

- in healthy menopausal women: A randomized controlled trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 305(3), 267–274. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.2016>
- Ganz, P. A. (2001). Impact of Breast Cancer Treatments on Gonadal Function and Reproductive Health. *Govt Reports Announcements & Index*, 15, 21.
- Genazzani, A., Panay, N., Simoncini, T., Depypere, H., Mueck, A., Egarter, C., Biglia, N., Fait, T., Skouby, S. O., Brincat, M., Goldstein, S., Celis-gonzales, C., Palacios, S., Genazzani, A., Panay, N., Simoncini, T., Depypere, H., Mueck, A., Egarter, C., . . . Celis-gonzales, C. (2020). Purified and specific cytoplasmic pollen extract : a non-hormonal alternative for the treatment of menopausal symptoms. *Gynecological Endocrinology*, 0(0), 1–7. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1722994>
- Goldstein, K. M., Shepherd-Banigan, M., Coeytaux, R. R., McDuffie, J. R., Adam, S., Befus, D., Goode, A. P., Kosinski, A. S., Masilamani, V., & Williams, J. W. (2017). Use of mindfulness, meditation and relaxation to treat vasomotor symptoms. *Climacteric*, 20(2), 178–182. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1283685>
- Goldstein, S. R., Espie, M., & Druckmann, R. (2015). Does purified Swedish pollen extract, a nonhormonal treatment for vasomotor symptoms, inhibit the CYP2D6 enzyme system? *Menopause*, 22(11), 1212–1214. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000535>
- Grady, D., Cohen, B., Tice, J., Kristof, M., Olyae, A., & Sawaya, G. F. (2007). Ineffectiveness of Sertraline for Treatment of Menopausal Hot Flashes. *Obstetrics & Gynecology*, 109(4), 823–830. <https://doi.org/10.1097/01.aog.0000258278.73505.f>
- Handley, A. P., & Williams, M. (2015). The efficacy and tolerability of SSRI/SNRIs in the treatment of vasomotor symptoms in menopausal women: A systematic review. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, 27(1), 54–61. <https://doi.org/10.1002/2327-6924.12137>
- Haney, E. M., Warden, S. J., & Blizotes, M. M. (2010). Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on bone health in adults: Time for recommendations about screening, prevention and management? *Bone*, 46(1), 13–17. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.07.083>
- Hayes, L. P., Carroll, D. G., & Kelley, K. W. (2011). Use of gabapentin for the management of natural or surgical menopausal hot flashes. *Annals of Pharmacotherapy*, 45(3), 388–394. <https://doi.org/10.1345/aph.1p366>
- Hellström, A. C., & Muntzing, J. (2012). The pollen extract Femal-a nonestrogenic alternative to hormone therapy in women with menopausal symptoms. *Menopause*, 19(7), 825–829. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31824017bc>
- Henry, N. L., Banerjee, M., Hayden, J., Yakim, E., Schott, A. F., Stearns, V., Partridge, A. H., & Hayes, D. F. (2011). Predictors of recovery of ovarian function during aromatase inhibitor (AI) therapy. *Cancer Research*, 71(24). <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71077665>
- Hickey, M., & Rebecca, A. (2017). *Non-hormonal treatments for menopausal symptoms*. 5101(November), 1–9. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5101>
- Holmberg, L., Iversen, O. E., Rudenstam, C. M., Hammar, M., Kumpulainen, E., Jaskiewicz, J., Jassem, J., Dobaczewska, D., Fjosne, H. E., Peralta, O., Arriagada, R., Holmqvist, M., & Maenpa, J. (2008). Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *Journal of the National Cancer Institute*. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn058>
- Howes, L. G., Howes, J. B., & Knight, D. C. (2006). Isoflavone therapy for menopausal flushes: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, 55(3), 203–211. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2006.03.008>
- Jacobs, A., Wegewitz, U., Sommerfeld, C., Grossklau, R., & Lampen, A. (2009). Efficacy of isoflavones in relieving vasomotor menopausal symptoms - A systematic review. *Molecular Nutrition and Food Research*, 53(9), 1084–1097. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200800552>
- Johnson, A. K., Johnson, A. J., Barton, D., & Elkins, G. (2016). Hypnotic Relaxation Therapy and Sexual Function in Postmenopausal Women: Results of a Randomized Clinical Trial. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 64(2), 213–224. <https://doi.org/10.1080/00207144.2016.1131590>
- Johnson, A., Roberts, L., & Elkins, G. (2019). Complementary and Alternative Medicine for Menopause. *Journal of Evidence-Based*

Integrative Medicine, 24, 1–14. <https://doi.org/10.1177/2515690X19829380>

- Kaunitz, A. M., & Manson, J. E. (2015). Management of menopausal symptoms. *Obstetrics and Gynecology*, 126(4), 859–876. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001058>
- Kenemans, P., Bundred, N. J., Foidart, J. M., Kubista, E., von Schoultz, B., Sismondi, P., Vassilopoulou-Sellin, R., Yip, C. H., Egberts, J., Mol-Arts, M., Mulder, R., van Os, S., & Beckmann, M. W. (2009). Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*, 10(2), 135–146. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70341-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70341-3)
- Kim, M. S., Lim, H. J., Yang, H. J., Lee, M. S., Shin, B. C., & Ernst, E. (2013). Ginseng for managing menopause symptoms: A systematic review of randomized clinical trials. *Journal of Ginseng Research*, 37(1), 30–36. <https://doi.org/10.5142/jgr.2013.37.30>
- Komesaroff, P. A., Black, C. V. S., Cable, V., & Sudhir, K. (2001). Effects of wild yam extract on menopausal symptoms, lipids and sex hormones in healthy menopausal women. *Climacteric*, 4(2), 144–150. <https://doi.org/10.1080/cmt.4.2.144.150>
- Kroenke, C. H., Caan, B. J., Stefanick, M. L., Anderson, G., Brzyski, R., Johnson, K. C., Leblanc, E., Lee, C., La Croix, A. Z., Park, H. L., Sims, S. T., Vitolins, M., & Wallace, R. (2012). Effects of a dietary intervention and weight change on vasomotor symptoms in the Women's Health Initiative. *Menopause*, 19(9), 980–988. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31824f606e>
- Labos, G., Trakakis, E., Pliatsika, P., Augoulea, A., Vaggopoulos, V., Basios, G., Simeonidis, G., Creatsa, M., Alexandrou, A., Iliodromiti, Z., Kassanos, D., & Lambrinoudaki, I. (2013). Efficacy and safety of DT56a compared to hormone therapy in Greek post-menopausal women. *Journal of Endocrinological Investigation*, 36(7), 521–526. <https://doi.org/10.3275/8926>
- Lambert, M. N. T., Thorup, A. C., Hansen, E. S. S., & Jeppesen, P. B. (2017). Combined Red Clover isoflavones and probiotics potently reduce menopausal vasomotor symptoms. *PLoS ONE*, 12(6), 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176590>
- Leach, M. J., & Moore, V. (2008). Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007244>
- Loibl, S., Lintermans, A., Dieudonné, A. S., & Neven, P. (2011). Management of menopausal symptoms in breast cancer patients. *Maturitas*, 68(2), 148–54. [Maturitas].
- Loprinzi, C. L., Qin, R., Baclueva, E. P., Flynn, K. A., Rowland, K. M., Graham, D. L., Erwin, N. K., Dakhil, S. R., Jurgens, D. J., & Burger, K. N. (2010). Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of pregabalin for alleviating hot flashes, N07C1. *Journal of Clinical Oncology*, 28(4), 641–647. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.5647>
- Lucas, M., Asselin, G., Mérette, C., Poulin, M. J., & Dodin, S. (2009). Effects of ethyl-eicosapentaenoic acid omega-3 fatty acid supplementation on hot flashes and quality of life among middle-aged women: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Menopause*, 16(2), 357–366. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181865386>
- Ma, J., Drieling, R., & Stafford, R. S. (2006). US women desire greater professional guidance on hormone and alternative therapies for menopause symptom management. *Menopause*, 13(3), 506–516. <https://doi.org/10.1097/01.gme.0000179047.00748.53>
- Mann, E., Smith, M. J., Hellier, J., Balabanovic, J. A., Hamed, H., Grunfeld, E. A., & Hunter, M. S. (2012). Cognitive behavioural treatment for women who have menopausal symptoms after breast cancer treatment (MENOS 1): a randomised controlled trial. *In The Lancet. Oncology* (Vol. 13, Issue 3, pp. 309–318). [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70364-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70364-3)
- Mareti, E., Abatzi, C., Vavilis, D., Lambrinoudaki, I., & Goulis, D. G. (2019). Maturitas Effect of oral phytoestrogens on endometrial thickness and breast density of perimenopausal and postmenopausal women : A systematic review and. *Maturitas*, 124(January), 81–88. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.03.023>
- Nachtigall, M. J., Jessel, R. H., Flaumenhaft, R., Nachtigall, R., Yoles, I., Naftolin, F., & Nachtigall, L. E. (2011). The selective estrogen receptor modulator DT56a (Femarelle) does not affect platelet reactivity in normal or thrombophilic postmenopausal women. *Menopause*, 18(3), 285–288. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181f2f01a>
- Naser, B., Schnitker, J., Minkin, M. J., De Arriba, S. G., Nolte, K. U., & Osmers, R. (2011). Suspected black cohosh hepatotoxicity: No evidence by meta-analysis of randomized controlled clinical trials for isopropanolic black cohosh extract. *Menopause*, 18(4), 366–375. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181fcb2a6>

- Newton, K. M., Reed, S. D., Guthrie, K. A., Sherman, K. J., Booth-Laforce, C., Caan, B., Sternfeld, B., Carpenter, J. S., Learman, L. A., Freeman, E. W., Cohen, L. S., Joffe, H., Anderson, G. L., Larson, J. C., Hunt, J. R., Ensrud, K. E., & Lacroix, A. Z. (2014). Efficacy of yoga for vasomotor symptoms: A randomized controlled trial. *Menopause*, 21(4), 339–346. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31829e4baa>
- Orleans, R. J., Li, L., Kim, M.-J., Guo, J., Sobhan, M., Soule, L., & Joffe, H. V. (2014). FDA approval of paroxetine for menopausal hot flashes. *The New England Journal of Medicine*, 370(19), 1777–1779. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1402080>
- Roberts, H., & Lethaby, A. (2014). Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms: A Cochrane review summary. *Maturitas*, 78(2), 79–81. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.04.004>
- Rossmann, W. G., & Ruebberdt, W. (2009). What causes hot flashes? the neuroendocrine origin of vasomotor symptoms in the menopause. *Gynecological Endocrinology*, 25(5), 303–314. <https://doi.org/10.1080/09513590802632514>
- Runowicz, C. D., Leach, C. R., Henry, N. L., Henry, K. S., Mackey, H. T., Cowens-Alvarado, R. L., Cannady, R. S., Pratt-Chapman, M. L., Edge, S. B., Jacobs, L. A., Hurria, A., Marks, L. B., LaMonte, S. J., Warner, E., Lyman, G. H., & Ganz, P. A. (2016). American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 66(1), 43–73. <https://doi.org/10.3322/caac.21319>
- Saensak, S., Vutyavanich, T., Somboonporn, W., & Srisurapanont, M. (2014). Relaxation for perimenopausal and postmenopausal symptoms. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(7). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008582.pub2>
- Simon, J. A., Gaines, T., LaGuardia, K. D., Ackerman, R., Aqua, K., Drosman, S., Edger, D. E., Johnson, S., Fisk, F. M., Levine, B. J., Maly, J. J., Sawyer, A., Seidman, L., Soper, H. A., Spencer, R., Sweet, C. R., Trymbulak, H., & Waldbaum, A. S. (2016). Extended-release oxybutynin therapy for vasomotor symptoms in women: A randomized clinical trial. *Menopause*, 23(11), 1214–1221. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000773>
- Sternfeld, B., Guthrie, K. A., Ensrud, K. E., Lacroix, A. Z., Larson, J. C., Dunn, A. L., Anderson, G. L., Seguin, R. A., Carpenter, J. S., Newton, K. M., Reed, S. D., Freeman, E. W., Cohen, L. S., Joffe, H., Roberts, M., & Caan, B. J. (2014). Efficacy of exercise for menopausal symptoms: A randomized controlled trial. *Menopause*, 21(4), 330–338. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31829e4089>
- Symptoms, V. (2018). Practice Bulletin No. 141: Management of Menopausal Symptoms: Correction. *Obstetrics & Gynecology*, 131(3), 604–604. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000002513>
- Taku, K., Melby, M. K., Kronenberg, F., Kurzner, M. S., & Messina, M. (2012). Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*, 19(7), 776–790. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3182410159>
- Thurston, R. C., Ewing, L. J., Low, C. A., Christie, A. J., & Levine, M. D. (2015). Behavioral weight loss for the management of menopausal hot flashes: A pilot study. *Menopause*, 22(1), 59–65. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000274>
- Utian, W. H., Jones, M., & Setchell, K. D. R. (2015). S-equal: A Potential Nonhormonal Agent for Menopause-Related Symptom Relief. *Journal of Women's Health*, 24(3), 200–208. <https://doi.org/10.1089/jwh.2014.5006>
- Von Studnitz, F. S. G., Eulenburger, C., Mueck, A. O., & Buhling, K. J. (2013). The value of complementary and alternative medicine in the treatment of climacteric symptoms: Results of a survey among German gynecologists. *Complementary Therapies in Medicine*, 21(5), 492–495. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2013.07.005>
- Walega, D. R., Rubin, L. H., Banuvar, S., Shulman, L. P., & Maki, P. M. (2014). Effects of stellate ganglion block on vasomotor symptoms: Findings from a randomized controlled clinical trial in postmenopausal women. *Menopause*, 21(8), 807–814. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000194>
- Williamson-Hughes, P. S., Flickinger, B. D., Messina, M. J., & Empie, M. W. (2006). Isoflavone supplements containing predominantly genistein reduce hot flash symptoms: A critical review of published studies. *Menopause*, 13(5), 831–839. <https://doi.org/10.1097/01.gme.0000227330.49081.9e>
- Winther, K., Rein, E., & Hedman, C. (2005). Femal, a herbal remedy made from pollen extracts, reduces hot flashes and improves quality of life in menopausal women: a randomized, placebo-controlled, parallel study. In *Climacteric* (Vol. 8, Issue 2, pp.

- 162–170). <https://doi.org/10.1080/13697130500117987>
- Woyka, J. (2017). *Consensus statement for non-hormonal-based treatments for menopausal symptoms*. <https://doi.org/10.1177/2053369117711646>
- Yamaguchi, N., Okajima, Y., Fujii, T., Natori, A., & Kobayashi, D. (2013). The efficacy of nonestrogenic therapy to hot flashes in cancer patients under hormone manipulation therapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 139(10), 1701–1707. <https://doi.org/10.1007/s00432-013-1491-4>
- Yoles, I., & Lilling, G. (2007). Pharmacological doses of the natural phyto-SERM DT56a (Femarelle) have no effect on MCF-7 human breast cancer cell-line. In *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* (Vol. 130, Issue 1, pp. 140–141). <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2006.02.010>
- Yoles, I., Yogev, Y., Frenkel, Y., Hirsch, M., Nahum, R., & Kaplan, B. (2004). Efficacy and safety of standard versus low-dose Femarelle (DT56a) for the treatment of menopausal symptoms. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, 31(2), 123–126.
- Ziaei, S., Kazemnejad, A., & Zareai, M. (2007). The effect of vitamin E on hot flashes in menopausal women. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 64(4), 204–207. <https://doi.org/10.1159/000106491>

SÍNDROME GENITURINÁRIA DA MENOPAUSA

4

Definição e diagnóstico

A síndrome geniturinária da menopausa (SGUM) é uma das consequências da carência estrogénica que resulta da falência ovárica associada à menopausa (Johnston *et al.*, 2004; Portman & Gass, 2014). Esta terminologia foi proposta em 2014, pela NAMS, para substituir as denominações até aí utilizadas como a vaginite atrofica, atrofia vaginal ou atrofia urogenital (Portman & Gass, 2014).

Os mecanismos fisiopatológicos têm por base uma diminuição dos RE, com redução dos efeitos dos estrogénios e que se traduzem por alterações na mucosa vaginal com aumento das células parabasais, redução das células superficiais, redução dos lactobacilos com consequente aumento do pH vaginal (Sturdee & Panay, 2010). As funções do epitélio vaginal tornam-se menos eficientes, com redução da espessura, diminuição dos tecidos de suporte e da lubrificação.

A SGUM tem uma prevalência superior a 60%, nas mulheres após a menopausa, porém, apenas 7% faz tratamento (Nappi, Palacios, *et al.*, 2016), o que revela tratar-se de uma situação clínica pouco reportada pelas mulheres e não devidamente valorizadas pelos médicos (Krychman *et al.*, 2017; Nappi, Particco, *et al.*, 2016).

Os sintomas mais frequentes são a secura vaginal, irritação e prurido, dispareunia, disúria, urgência miccional e infeções urinárias de repetição (NAMS, 2013; Reid *et al.*, 2014). Ao contrário dos sintomas vasomotores a SGUM evolui de forma persistente e progressiva não regredindo espontaneamente. Esta é uma situação com repercussões a nível da qualidade de vida e função sexual (Portman & Gass, 2014).

O diagnóstico é clínico e o exame objetivo pode revelar escassez de pêlos púbicos, perda da gordura dos grandes lábios, atrofia dos pequenos lábios e estreitamento do introito. A vagina apresenta uma coloração rosa pálida, mucosa lisa e com perda de pregas e de elasticidade, podendo parecer eritematosa, desenvolver petéquias e sangrar facilmente. Nalguns casos, a necessidade de efetuar diagnósticos diferenciais com outras patologias vulvovaginais, leva ao recurso a exames mais específicos como sejam a vulvoscopia, a avaliação do pH vaginal e mesmo a biópsias vulvares e vaginais.

Há situações particulares em que os sintomas relacionados com a SGUM podem ser mais intensos. É o caso da IOP que está associada a disfunção sexual mais grave cau-

sada pela atrofia vaginal e consequente dispareunia (Bueno De Almeida *et al.*, 2011; Pacello *et al.*, 2014), com consequente repercussão na qualidade de vida. Também a menopausa cirúrgica está associada a sintomas mais graves relacionados com a SGUM, quando comparada com a menopausa espontânea, pelo declínio abrupto dos estrogénios e também dos androgénios séricos (Davis *et al.*, 2005; Fogle *et al.*, 2007). Nos casos de menopausa decorrente de tratamentos de quimioterapia, alguns estudos referem igualmente sintomas da SGUM severos condicionando grave disfunção sexual (Ganz *et al.*, 2000; Greendale *et al.*, 2001; Knobf, 2006).

Um estilo de vida saudável é indispensável para melhorar a saúde em geral e também a geniturinária. Assim estão recomendadas medidas tais como seguir uma dieta saudável e evitar o aumento de peso, já que um IMC >27 aumenta o risco de secura vaginal, manter a atividade sexual e a prática regular de exercícios de Kegel. Estes exercícios para além de fortalecerem o soalho pélvico aumentam o tônus vaginal e a oxigenação dos tecidos pélvicos melhorando assim a SGUM (Dumoulin *et al.*, 2019).

O tratamento deve ser iniciado precocemente antes que as alterações tróficas irreversíveis tenham ocorrido e deve ser mantido ao longo da vida (Baber *et al.*, 2016; Faubion *et al.*, 2020; Sturdee & Panay, 2010).

Terapêutica

Tratamento hormonal

Estrogénios

Os estrogénios administrados localmente revertem a atrofia vaginal e os sintomas a ela associados com uma absorção sistémica limitada e dose dependente. Esta situação poderá ocorrer na fase inicial do tratamento pois o epitélio vaginal atrófico é mais permeável aos estrogénios.

O seu mecanismo de ação consiste no aumento do índice de maturação vaginal, redução do pH (< 5), aumento da vascularização subepitelial, bem como da espessura do epitélio e aumento das secreções vaginais (Faubion *et al.*, 2020; Gandhi *et al.*, 2016a).

Uma revisão sistemática verificou que os estrogénios locais melhoram os sintomas de incontinência urinária (urgência e esforço) e diminuem a incidência de infeções urinárias (Rahn *et al.*, 2014). O efeito positivo sobre os sintomas de urgência miccional foram igualmente comprovados (Andersson *et al.*, 2009; Cardozo *et al.*, 2004; Robinson *et al.*, 2014).

Devido à absorção sistémica negligenciável e sem que ocorra circulação entero-hepática, os estrogénios locais não apresentam qualquer efeito sobre a sintomatologia vasomotora. Por outro lado, será igualmente lícito afirmar que para a via vaginal não são transponíveis os potenciais riscos associados ao tratamento sistémico. Como não ocorre estimulação do endométrio não é necessária a sua avaliação em mulheres assin-

tomáticas que efetuem terapêutica estrogénica local (Gandhi *et al.*, 2016a).

Pelas razões acima expostas, os estrogénios locais podem ser considerados como tratamento de primeira escolha da SGUM, sempre que não existam contraindicações para o seu uso (Baber *et al.*, 2016; Gandhi *et al.*, 2016a; Reid *et al.*, 2014).

Quando a TH sistémica é utilizada para tratamento dos sintomas vasomotores, há habitualmente resolução da sintomatologia geniturinária, ainda assim algumas mulheres podem beneficiar com a utilização concomitante da estrogenoterapia local (Faubion *et al.*, 2020; Metha *et al.*, 2008).

Os estrogénios disponíveis para aplicação vaginal são referidos na tabela 4, em anexo.

Estradiol Uma revisão da Cochrane (Lethaby *et al.*, 2016), identificou 30 estudos sobre o uso de estrogénios locais que incluiu 6235 mulheres. A qualidade da evidência foi baixa a moderada. Ao comparar a eficácia dos diferentes tipos de estrogenoterapia no alívio dos sintomas de atrofia vaginal os resultados revelaram eficácia superior ao placebo e ao gel não hormonal. O estradiol e estriol foram considerados mais seguros do que os EEC.

Os comprimidos vaginais com 10 µg de estradiol são utilizados há mais de uma década (Panay & Maamari, 2012) e a sua eficácia e segurança foi analisada em vários estudos randomizados. A dose de 10 µg condicionou um alívio significativo dos sintomas vaginais e está associada a níveis de estradiol sérico compatíveis com o perfil hormonal da mulher na pós-menopausa, entre 3 pg/ml e 11 pg/ml (Eugster-Hausmann *et al.*, 2010; Santen, 2015). A segurança do endométrio foi confirmada por biópsia e a incidência de hiperplasia e de adenocarcinoma não foi superior ao do grupo de placebo (Weiderpass *et al.*, 1999).

Em 2018 foi comercializada nos EUA, uma cápsula de gel de 17 β estradiol, de baixa dosagem (4 e 10 µg), para administração vaginal. Esta nova formulação foi avaliada num ensaio clínico randomizado (Estudo Rejoice), tendo-se concluído uma maior eficácia, menos absorção sistémica e elevados índices de satisfação das mulheres utilizadoras (Simon *et al.*, 2019).

Estriol O estriol é o estrogénio local mais utilizado na Europa. Tem a particularidade de ser um estrogénio fraco que não se converte em estrona ou estradiol e consequentemente sem efeitos sistémicos (Sturdee & Panay, 2010). Existem múltiplos estudos, mas quase sempre de pequenas dimensões e de curta duração, com vários tipos de apresentação e todos revelaram eficácia, restaurando o índice de maturação vaginal, pH e melhorando os sintomas de secura vaginal (Cano *et al.*, 2012; Mattsson & Cullberg, 1983). Não foram encontrados casos de hiperplasia do endométrio, pelo que, à semelhança de outros estrogénios locais, não é recomendada a vigilância endometrial nem é necessário a administração de progestativo. A sua eficácia na prevenção das infeções urinárias recorrentes foi comprovada num ensaio clínico (Raz & Stamm, 1993). Um estudo recente não comprovou qualquer efeito a nível da incontinência urinária de esforço (Weber *et al.*, 2017). As muitas décadas de utilização clínica atestam igualmente a sua eficácia e segurança.

Promestrieno O promestrieno é o dietilester do estradiol disponível como creme vaginal ou óvulo. Em vários pequenos estudos foi demonstrada melhoria da troficidade vulvovaginal e dos sintomas relacionados com mínima absorção sistémica (Santos & Clissold, 2010). Depois de muitos anos de comercialização do produto são raros os efeitos secundários comunicados às entidades responsáveis pela farmacovigilância pelo que se poderá considerar uma opção segura (Del Pup *et al.*, 2013).

Prasterona/Desidroepiandrosterona

A prasterona vaginal é um esteroide natural inativo, química e biologicamente idêntico a desidroepiandrosterona (DHEA) humana, precursora dos esteroides sexuais e que é convertida em estrogénios e androgénios. Está indicada no tratamento da sintomatologia moderada a grave da SGUM. A sua ação faz-se sentir em todas as camadas da vagina ou seja epitélio, tecido conjuntivo/colagénio e músculo e, por isso, poderá ter efeitos superiores aos dos estrogénios que atuam maioritariamente no epitélio. Parece induzir a produção de muco do epitélio ou camada superficial da mucosa vaginal enquanto que aumenta a densidade das fibras de colagénio na segunda camada (lâmina própria) e estimula a terceira camada muscular (Labrie *et al.*, 2016).

A prasterona tem um efeito estritamente local (intracrinológico), com resposta de um mecanismo enzimático, e sem resposta sistémica. A célula deve incorporar enzimas capazes de metabolizar a DHEA, como a álcool desidrogenase, que irá converter DHEA em testosterona e a aromatase que irá converter a testosterona em estradiol. O estradiol e a testosterona mantêm-se nos níveis séricos normais na mulher em pós-menopausa, sem que haja aumento do risco de carcinoma do endométrio, como confirmam os estudos clínicos desenvolvidos (Labrie *et al.*, 2017).

Num estudo prospetivo, duplamente cego e controlado com placebo verificaram-se efeitos benéficos da DHEA, administrada diariamente, a nível da troficidade vaginal com repercussões positivas na função sexual (Labrie *et al.*, 2017).

Os estudos com ecografia para avaliar a espessura do endométrio e as biópsias realizadas revelaram segurança a este nível, não requerendo ajuste da dose em casos de alteração da função renal ou hepática (Labrie *et al.*, 2017).

Num estudo multicêntrico, aleatorizado e controlado com placebo que incluiu 464 mulheres com antecedentes de cancro da mama ou ginecológico foram avaliados os efeitos de várias doses de DHEA na sintomatologia da SGUM. Os resultados mostraram eficácia, com efeitos benéficos particularmente na dispareunia e não se verificaram efeitos adversos significativos (Labrie *et al.*, 2009, 2016).

Apesar dos estudos não revelarem efeitos extravaginais e se verificar uma ausência de conversão de estradiol em mulheres que tomam inibidores da aromatase, não há evidência que suporte a recomendação da prasterona em mulheres com cancro da mama.

Na tabela 4 (ver anexos) sistematizam-se os nomes comerciais dos fármacos disponíveis em Portugal.

Testosterona

Estudos preliminares indicam que a testosterona intravaginal pode constituir uma alternativa para o tratamento da SGUM (Baber *et al.*, 2016) contudo ainda não está comercializado em Portugal.

Foram identificados recetores de androgénios e presença da enzima aromatase no epitélio vaginal, sugerindo efeitos diretos e indiretos da testosterona na vagina. Foi efetuado um estudo para avaliar o impacto da testosterona vaginal nas mulheres com antecedentes de cancro da mama a fazer tratamento com inibidores da aromatase. Os autores concluíram que a administração de testosterona durante quatro semanas melhorou os sinais e sintomas de atrofia vaginal sem os potenciais riscos associados com o aumento dos níveis de estrogénios (Faubion *et al.*, 2020).

Ospemifeno

Ospemifeno é o primeiro fármaco não estrogénico de administração oral aprovado para o tratamento da SGUM. É um modulador seletivo dos recetores de estrogénios (SERMs) e é o SERM com maior atividade agonista estrogénica no epitélio vaginal. A sua diferente afinidade para os recetores RE α e RE β pode contribuir para a seletividade tecidual (Faubion *et al.*, 2020; Palacios S, Cancelo M.aJ, Castelo-Branco C, Llana P, Molero F, Mendoza N, 2019).

Em estudos clínicos aleatorizados, duplamente cegos e comparados com placebo, foi demonstrada eficácia na sintomatologia vulvovaginal (Di Donato *et al.*, 2019; Faubion *et al.*, 2020). Em estudos pré-clínicos, o ospemifeno mostrou um efeito antagonista dos estrogénios na mama (Wurz *et al.*, 2013) inibindo a proliferação e a estimulação por eles provocada. Esse efeito é menos potente do que o do tamoxifeno e do raloxifeno (Pastore *et al.*, 2004). No entanto, a sua utilização na mulher com cancro da mama não está ainda recomendada (Faubion *et al.*, 2020).

O ospemifeno está indicado para o tratamento da SGUM moderada a grave em mulheres que não apresentem sintomas vasomotores e tem as mesmas contra-indicações que todos os outros SERMs (ver capítulo 2).

Recomendações	Grade
Os estrogénios vaginais são eficazes no tratamento da SGUM e devem ser recomendados em mulheres que tenham sintomas de atrofia urogenital, independentemente da utilização de TH sistémica.	1A
Os estrogénios locais melhoram os sintomas de urgência miccional e podem ser utilizados na prevenção das infeções urinárias recorrentes na pós-menopausa.	1B
Não está recomendado o uso concomitante de progestativo nem vigilância do endométrio nas mulheres que utilizam estrogénios vaginais.	1A
A prasterona é uma opção eficaz na SGUM moderada a grave e demonstrou benefícios adicionais na função sexual.	1B
O ospemifeno é eficaz no tratamento da SGUM.	1B

Tratamento não hormonal

Os métodos não hormonais utilizados topicamente para tratar a atrofia vaginal são variados e incluem formulações hidratantes contendo o ácido hialurónico, ácido policarbofil ou pectina. Apesar de todos serem eficazes diferem na composição, pH, osmolalidade e nalguns componentes individuais.

Os hidratantes e lubrificantes vaginais disponíveis em Portugal são descritos na tabela 4, em anexo.

Hidratantes e lubrificantes

Os hidratantes e lubrificantes, diferem na composição, pH, osmolalidade e em certos componentes, destacando-se a água, silicone, glicerol, óleo mineral e óleos derivado de plantas. O seu mecanismo de ação consiste em alterar o conteúdo fluido do epitélio e baixar o pH vaginal (Edwards & Panay, 2016).

Os hidratantes devem ser aplicados regularmente, diariamente ou duas a três vezes por semana, sendo que a frequência da aplicação deve ser proporcional à intensidade dos sintomas e independente da atividade sexual. De referir que os cremes hidratantes podem causar irritação local principalmente se a osmolaridade e o pH diferir muito das secreções vaginais (Edwards & Panay, 2016) pelo que, é muito importante na escolha de um creme hidratante, ter em conta que a composição do produto deverá mimetizar a osmolaridade e o pH fisiológico das secreções vaginais (Gandhi *et al.*, 2016b). Os cremes hidratantes contendo polímeros de policarbofil têm a capacidade de aderir ao epitélio e às células de mucina da parede vaginal e preservar os níveis de humidade (Palacios *et al.*, 2015). A sua eficácia nos sintomas deve-se ao aumento da humidade da mucosa vaginal e à redução do pH.

Os lubrificantes atuam rapidamente, aliviando a secura vaginal e a dor durante o coito, sendo particularmente benéficos nesta situação (Edwards & Panay, 2016).

Os hidratantes e lubrificantes constituem abordagens terapêuticas a longo prazo e podem ser considerados nos casos em que está contraindicada a TH.

Ácido hialurónico

O ácido hialurónico é um polissacarídeo natural que constitui a matriz extracelular da pele e da cartilagem. Tem a propriedade de conservar moléculas de água, promovendo a regeneração tecidual (Costantino & Guaraldi, 2008).

O ácido hialurónico apresenta duas vias de administração: injetável intramucosa/ intradérmica ou em combinação com outras formulações tópicas de aplicação local.

Um estudo randomizado (Jokar *et al.*, 2016) que comparou a aplicação tópica de ácido hialurónico (5 mg) com EEC tópicos 0,625 mg durante 8 semanas concluiu que o ácido hialurónico era mais eficaz no tratamento da secura vaginal (Faubion *et al.*, 2020).

Recomendações	Grade
Os hidratantes e os lubrificantes são eficazes no tratamento da secura vaginal.	2B
O ácido hialurónico demonstrou efeito no tratamento da secura vaginal.	2C

Terapias baseadas na energia

O uso de terapia LASER tem vindo a ser apresentado como uma opção terapêutica não farmacológica para a sintomatologia da SGUM. Em 2014 foi aprovado o uso do LASER CO2 microablativo fracional na cirurgia geniturinária no âmbito da ginecologia regenerativa. Posteriormente outras entidades reguladoras aprovaram outro tipo de sistemas como o *Fotona's Dynamis Laser System* no Canadá. O esquema de tratamento preconizado envolve três ciclos, com intervalos de 30 a 40 dias, numa primeira fase, e um ciclo por ano em manutenção, desconhecendo-se ainda por quanto tempo se mantêm os efeitos e durante quanto tempo se deve continuar o tratamento (Alvisi *et al.*, 2019).

O LASER estimula a vascularização, aumenta a proliferação celular, as reservas de glicogénio, a produção de matriz extracelular e a espessura do epitélio escamoso, melhorando a viabilidade do epitélio vaginal (Faubion *et al.*, 2020).

Recentes estudos revelam melhoria da secura vaginal, do prurido, da disúria e da dispareunia após 12 semanas de tratamento com LASER. Estudos adicionais revelam que esta terapia micro invasiva melhora a qualidade de vida e a função sexual, com poucos efeitos secundários. (Salvatore *et al.*, 2015).

Existe uma crescente evidência dos efeitos do LASER CO2 no tratamento da sintomatologia vulvovaginal da pós-menopausa baseada em dados histológicos e clínicos. Porém, têm sido descritas complicações relacionadas com o seu uso tais como dor vaginal, fibrose e lacerações vaginais, tendo a FDA emitido em 2018 um aviso sobre o uso

indiscriminado deste tratamento (Gambacciani, 2018).

Continuam a faltar estudos randomizados sobre a duração e a eficácia e segurança a longo prazo deste tratamento (Alvisi *et al.*, 2019).

Recomendação	Grade
O LASER pode ser uma alternativa terapêutica para a SGUM.	2C

Fitoterapia

Os fitoestrogénios podem reduzir a atrofia vaginal, existindo formulações tópicas de derivados de plantas. O *Foeniculum vulgare* (funcho) parece ter essa propriedade. Uma aplicação diária durante oito semanas, pode reduzir a atrofia vaginal quando comparada com o placebo (Masumeh Ghazanfarpour *et al.*, 2017).

A *Pueraria mirifica*, funcho tónico, demonstrou ser tão eficaz como os EEC no tratamento dos sintomas subjetivos de secura vaginal, irritação, desconforto e dispareunia, contudo foi menos eficaz na melhoria dos sinais objetivos, incluindo o índice de maturação. A linhaça demonstrou em dois estudos ter efeito no índice de maturação do epitêlio vaginal.

Uma revisão sistemática e metanálise demonstrou que as isoflavonas de soja podem melhorar os sintomas vaginais nas mulheres na pós menopausa. Contudo, devido à grande heterogeneidade dos estudos, as conclusões devem ser interpretadas com precaução (M. Ghazanfarpour *et al.*, 2016). A aplicação tópica de gel contendo isoflavonas confirmou ser eficaz no alívio da secura vaginal (M. Ghazanfarpour *et al.*, 2015). A genisteína provou ter efeitos mais evidentes nos sintomas vaginais (secura, irritação, dispareunia) do que o ácido hialurónico (Dizavandi *et al.*, 2019).

Sob o efeito de DT56a (um extrato de grãos de soja), foi demonstrado que todas as 12 mulheres com atrofia vaginal severa incluídas no estudo, melhoraram significativamente os seus sintomas, verificando-se uma significativa redução do pH da vagina ao fim de 12 semanas (Nachtigall M., 2011).

Com as devidas reservas, devido às limitações dos estudos, pode-se afirmar que os fitoestrogénios podem ter efeitos diversos na troficidade vaginal, dependendo da via de administração e do produto escolhido (Dizavandi *et al.*, 2019).

REFERÊNCIAS

- Alvisi, S., Gava, G., Orsili, I., Giacomelli, G., Baldassarre, M., Seracchioli, R., & Meriggiola, M. C. (2019). Vaginal health in menopausal women. *Medicina (Lithuania)*, 55(10), 1–13. <https://doi.org/10.3390/medicina55100615>
- Andersson, K.-E., Chapple, C. R., Cardozo, L., Cruz, F., Hashim, H., Michel, M. C., Tannenbaum, C., & Wein, A. J. (2009). Pharmacolog-

- ical treatment of overactive bladder: report from the International Consultation on Incontinence. *Current Opinion in Urology*, 19(4), 380–394. <https://doi.org/10.1097/MOU.0b013e3283283ce8a4>
- Baber, R. J., Panay, N., & Fenton, A. (2016). 2016 IMS Recommendations on womens midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*, 19(2), 109–150. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>
- Bueno De Almeida, D. M., Benetti-Pinto, C. L., & Makuch, M. Y. (2011). Sexual function of women with premature ovarian failure. *Menopause*, 18(3), 262–266. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181f4318d>
- Cano, A., Estévez, J., Usandizaga, R., Gallo, J. L., Guinot, M., Delgado, J. L., Castellanos, E., Moral, E., Nieto, C., del Prado, J. M., & Ferrer, J. (2012). The therapeutic effect of a new ultra low concentration estriol gel formulation (0.005% estriol vaginal gel) on symptoms and signs of postmenopausal vaginal atrophy: results from a pivotal phase III study. *Menopause (New York, N.Y.)*, 19(10), 1130–1139. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3182518e9a>
- Cardozo, L., Lose, G., McClish, D., & Versi, E. (2004). A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 83(10), 892–897. <https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2004.00581.x>
- Costantino, D., & Guaraldi, C. (2008). Effectiveness and safety of vaginal suppositories for the treatment of the vaginal atrophy in postmenopausal women: An open, non-controlled clinical trial. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 12(6), 411–416.
- Davis, A. L., Klitus, M., & Mintzer, D. M. (2005). Chemotherapy-induced amenorrhea from adjuvant breast cancer treatment: the effect of the addition of taxanes. *Clin Breast Cancer*, 6(5), 421–424. <https://doi.org/10.3816/CBC.2005.n.046>
- Del Pup, L., Di Francia, R., Cavaliere, C., Facchini, G., Giorda, G., De Paoli, P., & Berretta, M. (2013). Promestriene, a specific topic estrogen. Review of 40 years of vaginal atrophy treatment: is it safe even in cancer patients? *Anti-Cancer Drugs*, 24(10), 989–998. <https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e328365288e>
- Di Donato, V., Schiavi, M. C., iacobelli, V., D'oria, O., Kontopantelis, E., Simoncini, T., Muzii, L., & Benedetti Panici, P. (2019). Ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy: A meta-analysis of randomized trials. Part I: Evaluation of efficacy. *Maturitas*, 127(November), 86–92. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.11.016>
- Dizavandi, F. R., Ghazanfarpour, M., Roozbeh, N., Kargarfard, L., Khadivzadeh, T., & Dashti, S. (2019). An overview of the phytoestrogen effect on vaginal health and dyspareunia in peri- and post-menopausal women. <https://doi.org/10.1177/2053369118823365>
- Dumoulin, C., Pazzoto Cacciari, L., & Mercier, J. (2019). Keeping the pelvic floor healthy. *Climacteric*, 22(3), 257–262. <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1552934>
- Edwards, D., & Panay, N. (2016). Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: How important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric*, 19(2), 151–161. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1124259>
- Eugster-Hausmann, M., Waitzinger, J., & Lehnick, D. (2010). Minimized estradiol absorption with ultra-low-dose 10 microg 17beta-estradiol vaginal tablets. *Climacteric : The Journal of the International Menopause Society*, 13(3), 219–227. <https://doi.org/10.3109/13697137.2010.483297>
- Faubion, S. S., Kingsberg, S. A., Clark, A. L., Kaunitz, A. M., Spadt, S. K., Larkin, L. C., Mitchell, C. M., Shifren, J. L., Simon, J. A., Thurston, R. C., Joffe, H., Liu, J. H., Crandall, C. J., Chism, L. A., El Khoudary, S. R., McClung, M. R., Reed, S. D., Santoro, N. F., Shufelt, C. L., . . . Schiff, I. (2020). The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*, 27(9), 976–992. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001609>
- Fogle, R. H., Stanczyk, F. Z., Zhang, X., & Paulson, R. J. (2007). Ovarian androgen production in postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(8), 3040–3043. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0581>
- Gambacciani, M. (2018). FDA's Warns Against Use of Energy-Based Devices: The VELA® Safety Communication. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 12(2), 9102–9104. <https://doi.org/10.26717/bjstr.2018.12.002224>
- Gandhi, J., Chen, A., Dagur, G., Suh, Y., Smith, N., Cali, B., & Khan, S. A. (2016a). Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*

- cology, 215(6), 704–711. <https://doi.org/10.1016/j.jog.2016.07.045>
- Gandhi, J., Chen, A., Dagur, G., Suh, Y., Smith, N., Cali, B., & Khan, S. A. (2016b). Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 215(6), 704–711. <https://doi.org/10.1016/j.jog.2016.07.045>
- Ganz, P. A., Greendale, G. A., Petersen, L., Zibecchi, L., Kahn, B., & Belin, T. R. (2000). Managing menopausal symptoms in breast cancer survivors: results of a randomized controlled trial. In *Journal of the National Cancer Institute* (Vol. 92, Issue 13, pp. 1054–1064). <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/028/CN-00298028/frame.html>
- Ghazanfarpour, M., Latifnejad Roudsari, R., Treglia, G., & Sadeghi, R. (2015). Topical administration of isoflavones for treatment of vaginal symptoms in postmenopausal women: A systematic review of randomised controlled trials. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 35(8), 783–787. <https://doi.org/10.3109/01443615.2015.1011104>
- Ghazanfarpour, M., Sadeghi, R., & Roudsari, R. L. (2016). The application of soy isoflavones for subjective symptoms and objective signs of vaginal atrophy in menopause: A systematic review of randomised controlled trials. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 36(2), 160–171. <https://doi.org/10.3109/01443615.2015.1036409>
- Ghazanfarpour, Masumeh, Shokrollahi, P., Khadivzadeh, T., Baharian Sharghi, N., Mirzaii Najmabadi, K., Babakhanian, M., & Jafarian, A. H. (2017). Effect of *Foeniculum vulgare* (fennel) on vaginal atrophy in postmenopausal women: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Post Reproductive Health*, 23(4), 171–176. <https://doi.org/10.1177/2053369117733629>
- Greendale, G. A., Petersen, L., Zibecchi, L., & Ganz, P. A. (2001). Factors related to sexual function in postmenopausal women with a history of breast cancer. In *Menopause* (New York, N.Y.) (Vol. 8, Issue 2, pp. 111–119). <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/853/CN-00346853/frame.html>
- Johnston, S. L., Farrell, S. A., Bouchard, C., Farrell, S. A., Beckerson, L.-A., Comeau, M., Johnston, S. L., Lefebvre, G., Papaioannou, A., & SOGC Joint Committee–Clinical Practice Gynaecology and Urogynaecology. (2004). The detection and management of vaginal atrophy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et Gynecologie Du Canada : JOGC*, 26(5), 503–515.
- Jokar, A., Davari, T., Asadi, N., Ahmadi, F., & Foruhari, S. (2016). Comparison of the hyaluronic acid vaginal cream and conjugated estrogen used in treatment of vaginal atrophy of menopause women: A randomized controlled clinical trial. *International Journal of Community Based Nursing and Midwifery*, 4(1), 69–78.
- Knobf, M. T. (2006). The influence of endocrine effects of adjuvant therapy on quality of life outcomes in younger breast cancer survivors. In *Oncologist*. (Vol. 11, Issue 2, pp. 96–110. [The oncologist]).
- Krychman, M., Graham, S., Bernick, B., Mirkin, S., & Kingsberg, S. A. (2017). The Women's EMPOWER Survey: Women's Knowledge and Awareness of Treatment Options for Vulvar and Vaginal Atrophy Remains Inadequate. *Journal of Sexual Medicine*, 14(3), 425–433. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.01.011>
- Labrie, F., Archer, D., Bouchard, C., Fortier, M., Cusan, L., Gomez, J. L., Girard, G., Baron, M., Ayotte, N., Moreau, M., Dubé, R., Côté, I., Labrie, C., Lavoie, L., Berger, L., Gilbert, L., Martel, C., & Baiser, J. (2009). Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause*, 16(5), 923–931. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31819e85c6>
- Labrie, F., Archer, D. F., Koltun, W., Vachon, A., Young, D., Frenette, L., Portman, D., Montesino, M., Côté, I., Parent, J., Lavoie, L., Beaugregard, A., Martel, C., Vaillancourt, M., Balser, J., & Moynour, E. (2016). Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*, 23(3), 243–256. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000571>
- Labrie, F., Archer, D. F., Martel, C., Vaillancourt, M., & Montesino, M. (2017). Combined data of intravaginal prasterone against vulvovaginal atrophy of menopause. *Menopause*, 24(11), 1246–1256. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000910>
- Lethaby, A., Ayeleke, R. O., & Roberts, H. (2016). Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8, CD001500. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001500.pub3>

- Mattsson, L. A., & Cullberg, G. (1983). A clinical evaluation of treatment with estriol vaginal cream versus suppository in postmenopausal women. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 62(5), 397–401.
- Metha, And, & Bachamann, M. (2008). Vulvovaginal Complaints. *CLINICAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY*, 51(3), 549–555.
- Nachtigall M. (2011). A Prospective Study of DT56a (Femellelle) for the Treatment of Postmenopausal Vaginal Atrophy. *Menopause Book of Abstract of the NAMS 22nd Annual Meeting*, 55.
- NAMS. (2013). Management of symptomatic vulvovaginal atrophy. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*, 20(9), 888–902. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182a122c2>
- Nappi, R. E., Palacios, S., Particco, M., & Panay, N. (2016). Maturitas The REVIVE (REal Women 's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey in Europe : Country-specific comparisons of postmenopausal women 's perceptions , experiences and needs. *Maturitas*, 91, 81–90. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.06.010>
- Nappi, R. E., Particco, M., Biglia, N., Cagnacci, A., Di Carlo, C., Luisi, S., & Paoletti, A. M. (2016). Attitudes and perceptions towards vulvar and vaginal atrophy in Italian post-menopausal women: Evidence from the European REVIVE survey. *Maturitas*, 91, 74–80. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.06.009>
- Pacello, P. C. C., Yela, D. A., Rabelo, S., Giraldo, P. C., & Benetti-Pinto, C. L. (2014). Dyspareunia and lubrication in premature ovarian failure using hormonal therapy and vaginal health. *Climacteric*, 17(4), 342–347. <https://doi.org/10.3109/13697137.2013.860116>
- Palacios S, Cancelo M.a), Castelo-Branco C, Llanaez P, Molero F, Mendoza N, S. B. R. (2019). Ospemifeno. MenoGuía AEEM. *Aurea-gràfic, s.l.* Barcelona 2019., SBN: 978-8.
- Palacios, S., Castelo-Branco, C., Currie, H., Mijatovic, V., Nappi, R. E., Simon, J., & Rees, M. (2015). Update on management of genitourinary syndrome of menopause: A practical guide. *Maturitas*, 82(3), 308–313. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.07.020>
- Panay, N., & Maamari, R. (2012). Treatment of postmenopausal vaginal atrophy with 10-µg estradiol vaginal tablets. *Menopause International*, 18(1), 15–19. <https://doi.org/10.1258/mi.2012.011120>
- Pastore, L. M., Carter, R. A., Hulka, B. S., & Wells, E. (2004). Self-reported urogenital symptoms in postmenopausal women: Women's Health Initiative. *Maturitas*, 49(4), 292–303. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2004.06.019>
- Portman, D. J., & Gass, M. L. S. (2014). Genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*, 21(10), 1063–1068. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000329>
- Rahn, D. D., Carberry, C., Sanses, T. V., Mamik, M. M., Ward, R. M., Meriwether, K. V., Olivera, C. K., Abed, H., Balk, E. M., Murphy, M., & Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. (2014). Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstetrics and Gynecology*, 124(6), 1147–1156. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000526>
- Raz, R., & Stamm, W. E. (1993). A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *The New England Journal of Medicine*, 329(11), 753–756. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309093291102>
- Reid, R., Abramson, B. L., Blake, J., Desindes, S., Dodin, S., Johnston, S., Rowe, T., Sodhi, N., Wilks, P., Wolfman, W., Menopause and Osteoporosis Working Group, Fortier, M., Reid, R., Abramson, B. L., Blake, J., Desindes, S., Dodin, S., Graves, L., Guthrie, B., . . . Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. (2014). Managing menopause. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstétrique et Gynécologie Du Canada : JOGC*, 36(9), 830–838.
- Robinson, D., Cardozo, L., Milsom, I., Pons, M. E., Kirby, M., Koelbl, H., & Vierhout, M. (2014). *Oestrogens and overactive bladder. Neurourology and Urodynamics*, 33(7), 1086–1091. <https://doi.org/10.1002/nau.22464>
- Salvatore, S., Nappi, R. E., Parma, M., Chionna, R., Lagona, F., Zerbini, N., Ferrero, S., Origoni, M., Candiani, M., & Leone Roberti Maggiore, U. (2015). Sexual function after fractional microablative CO2 laser in women with vulvovaginal atrophy. *Climacteric*, 18(2), 219–225. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.975197>
- Santen, R. J. (2015). Vaginal administration of estradiol: effects of dose, preparation and timing on plasma estradiol levels. *Climacteric : The Journal of the International Menopause Society*, 18(2), 121–134. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.947254>
- Santos, I., & Clissold, S. (2010). Urogenital disorders associated with oestrogen deficiency: the role of promestriene as topical oestro-

- gen therapy. *Gynecological Endocrinology*, 26(9), 644–651. <https://doi.org/10.3109/09513591003767948>
- Simon, J. A., Kagan, R., Archer, D. F., Constantine, G. D., Bernick, B., Graham, S., & Mirkin, S. (2019). TX-004HR clinically improves symptoms of vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women. *Climacteric*, 22(4), 412–418. <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1577379>
- Sturdee, D. W., & Panay, N. (2010). *Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy*. 509–522. <https://doi.org/10.3109/13697137.2010.522875>
- Weber, M. A., Lim, V., Oryszczyn, J., Te West, N., Souget, J., Jeffery, S., Roovers, J. P. W. R., & Moore, K. H. (2017). The Effect of Vaginal Oestriol Cream on Subjective and Objective Symptoms of Stress Urinary Incontinence and Vaginal Atrophy: An International Multi-Centre Pilot Study. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 82(1), 15–21. <https://doi.org/10.1159/000445074>
- Weiderpass, E., Baron, J. A., Adami, H. O., Magnusson, C., Lindgren, A., Bergström, R., Correia, N., & Persson, I. (1999). Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet (London, England)*, 353(9167), 1824–1828. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)10233-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)10233-7)
- Wurz, G. T., Soe, L. H., & DeGregorio, M. W. (2013). Ospemifene, vulvovaginal atrophy, and breast cancer. *Maturitas*, 74(3), 220–225. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.12.002>

OSTEOPOROSE

A large, stylized white number '5' is positioned on the right side of the page. It is set against a background of abstract, overlapping geometric shapes in shades of yellow, orange, and grey, creating a textured, layered effect.

Introdução

A Organização Mundial da Saúde (OMS) identificou a osteoporose como um problema prioritário de saúde. Estima-se que 30% de todas as mulheres europeias na pós-menopausa têm osteoporose e mais de 40% destas terão uma fratura osteoporótica ao longo da sua vida com especial relevância para as que ocorrem no colo do fémur pela elevada mortalidade, morbilidade e custos associados. Na Europa, a incapacidade devida à osteoporose é maior do que a causada pelo cancro (com exceção do cancro de pulmão) e comparável a doenças como a artrite reumatoide, asma e doença cardíaca relacionada com a hipertensão (Rodrigues *et al.*, 2018).

O custo direto com a osteoporose ronda os 36 biliões de euros anuais, estimando-se que aumente para 76.7 biliões, em 2050.

É fundamental a prevenção e, quando necessário, o tratamento eficaz com vista à redução de risco de fratura.

Definição

A osteoporose é definida como uma doença esquelética sistémica caracterizada por uma diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura tecidual com aumento da fragilidade óssea e do risco de fratura (Conference, 2000). A osteoporose pode ser primária, secundária (medicamentosa, outra patologia) ou idiopática (Andrea Marques *et al.*, 2016).

Diagnóstico

Está universalmente aceite a necessidade de basear a decisão de tratar através da determinação do risco estimado de fratura (Rubin *et al.*, 2013; Wright *et al.*, 2017). O risco de fratura deve ser avaliado aos 50 anos ou antes, no caso de presença de fatores de risco de fratura.

O *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX) é uma ferramenta Web <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=pt> desenvolvida pela OMS, que calcula a probabilidade de fratura osteoporótica major e da anca a 10 anos, com base nos fatores de risco presentes e que foi adaptada para a população portuguesa FRAX® Port (A. Marques *et al.*, 2015). Consoante as percentagens de risco calculado a 10 anos em Portugal, são recomendadas as seguintes medidas:

- Valores inferiores a 7% para fraturas major e a 2% para a fratura da anca, medidas preventivas gerais (sem necessidade de realizar DEXA);
- Valores superiores a 11% para fraturas major ou 3% para fratura da anca, tratamento farmacológico (sem necessidade de realização de DEXA);
- Entre estes valores a realização de DEXA está indicada para seleção de doentes a tratar. (A. Marques *et al.*, 2016).

Os critérios de diagnóstico de osteoporose baseiam-se na avaliação da densidade mineral óssea (DMO) avaliada por densitometria óssea, *dual-energy-x-ray absorptiometry* (DEXA) com valor de *T-score* $\leq -2,5$ SD e/ou a presença de fratura de fragilidade/baixo impacto. No entanto, pela utilização de radiação ionizante e pelo seu elevado custo, apenas deve ser usada em circunstâncias especiais (Karjalainen *et al.*, 2016).

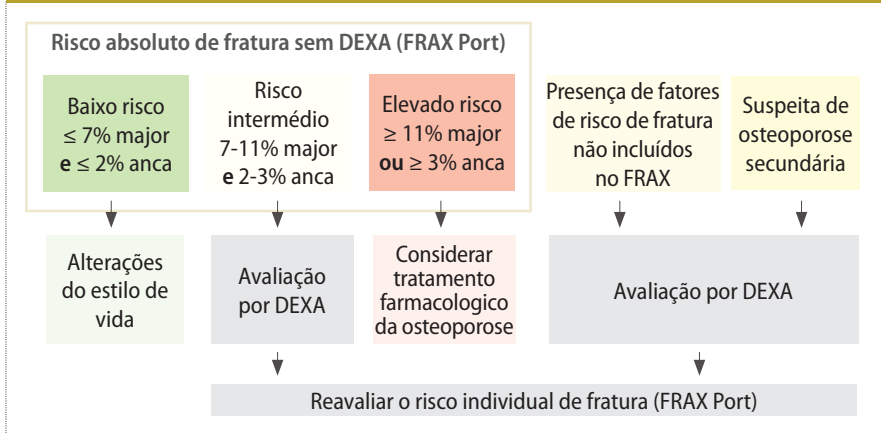
A densidade mineral óssea deverá ser avaliada por DEXA e a decisão de a realizar deve ser primeiramente determinada pelos fatores de risco clínico obtidos pelo FRAX®. A DEXA pode ser importante quando existem outros fatores de risco de fratura não incluídos no FRAX ou para avaliar a eficácia dos tratamentos. A indicação para tratamento farmacológico reside quando existe uma ou mais fraturas de fragilidade na anca ou uma ou mais fraturas sintomáticas na coluna, duas ou mais fratura de fragilidade independentemente da localização (Rodrigues *et al.*, 2018). O algoritmo de orientação e vigilância encontra-se descrito nos quadros 5 e 6.

Tratamento

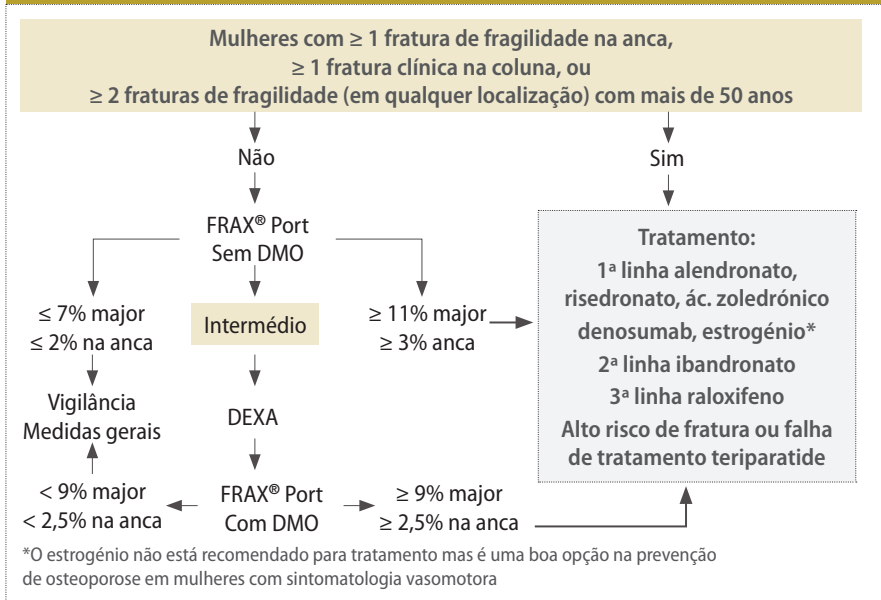
Medidas preventivas e não farmacológicas

As medidas preventivas gerais da fratura osteoporótica incluem a dieta, promoção de um estilo de vida saudável com controlo de peso, suspensão de hábitos tabágicos e alcoólicos, prevenção de quedas, exposição solar ou adequado consumo de cálcio na dieta exercício físico de baixo impacto (caminhada e bicicleta com sessões de 45 a 60 minutos, três a cinco vezes por semana) (Howe *et al.*, 2011). O exercício físico além de atuar sobre o osso tem efeito no aumento da força muscular e melhora a propriocepção e o equilíbrio corporal, contribuindo para a redução de quedas e consequentes fraturas (Fernandes Moreira *et al.*, 2014). As medidas não farmacológicas no sentido de corrigir fatores de risco clínico modificáveis devem ser sempre instituídas (Rodrigues *et al.*, 2018).

Quadro 5



Quadro 6



Terapêutica farmacológica

Há que ter em conta que nenhuma terapêutica reverte completamente a osteoporose estabelecida, pelo que nestas mulheres o objetivo consiste em evitar a ocorrência de fraturas (Carbone *et al.*, 2015).

Consideram-se terapêuticas farmacológicas válidas as que demonstram eficácia na redução de risco de fratura vertebral, não vertebral e da anca.

Todos os fármacos têm efeito positivo a nível vertebral, a diferenciação reside no seu efeito a nível da fratura não vertebral e na anca (quadro 7).

O alendronato e o risedronato demonstraram efeito alargado na redução de fraturas vertebrais, não vertebrais e da anca. O ibandronato reduz o risco de fraturas vertebrais enquanto que o seu efeito a nível das fraturas não vertebrais não foi robustamente estabelecido. O bisfosfonato endovenoso, ácido zoledrónico, também apresenta efeito a nível das fraturas vertebrais, não vertebrais e na anca, tal como o denosumab. A teriparatida reduz a incidência de fraturas vertebrais e não vertebrais não demonstrando eficácia a nível das fraturas da anca. O raloxifeno (SERM) reduz a incidência de fraturas vertebrais sem efeito comprovado nas fraturas não vertebrais ou anca (Camacho *et al.*, 2020).

Assim, atendendo aos pressupostos apresentados, os fármacos de primeira linha para o tratamento da osteoporose são os bisfosfonatos, (alendronato, risedronato e ácido zoledrónico) e o denosumab; numa segunda linha incluem-se o ibandronato, raloxifeno (SERM), os TSECs e a teriparatida.

Os estrogénios atuam a nível do osso cortical e trabecular, reduzindo o risco de fratura vertebral e não vertebral e da anca mas não são recomendados para tratamento. Contudo, constituem uma boa opção para prevenção de osteoporose em mulheres que apresentem sintomatologia vasomotora (Anderson & Limacher, 2004; Cauley *et al.*, 2003). No quadro 7 encontra-se representada a redução de risco de fratura segundo a localização e o tipo de fármaco.

Quadro 7: Redução de risco de fratura segundo a localização e o tipo de fármaco*			
	Redução do risco de fratura		
Fármaco	Vertebral	Não vertebral	Anca
Alendronato	Sim	Sim	Sim
Acido zoledrónico	Sim	Sim	Sim
Ibandronato	Sim	Sem efeito demonstrado	Sem efeito demonstrado [#]
Risedronato	Sim	Sim	Sim
Denosumab	Sim	Sim	Sim
Teriparatide	Sim	Sim	Sem efeito demonstrado
Estrogénios	Sim	Sim	Sim

[#]No subgrupo de mulheres com *T-score* < -3 apresenta vantagem terapêutica.

*Baseado nas AACE guidelines para o diagnóstico e tratamento da osteoporose pós-menopausa 2020.

Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos são inibidores da reabsorção óssea atuando por imobilização dos osteoclastos. Demonstraram eficácia na redução do risco de fraturas vertebrais de 40 a 70%, fraturas da anca de 20 a 50% e nas fraturas não vertebrais de 15 a 39% (Levis *et al.*, 2002).

Existem formulações para administração por via oral ou intravenosa e representam os fármacos mais utilizados, quer para tratamento quer para prevenção da osteoporose. O alendronato e o ibandronato encontram-se disponíveis em associação com a vitamina D.

Alendronato: Aprovado para o tratamento da osteoporose pós-menopausa com eficácia demonstrada, reduzindo em 50% a probabilidade de fraturas vertebrais (Levis *et al.*, 2002) em 47% as fraturas não vertebrais e em 63% as fraturas da anca (FIT) (Black *et al.*, 1996; Levis *et al.*, 2002). Em Portugal, o ácido alendrónico oral genérico é considerado a formulação mais custo-efetiva. O alendronato semanal encontra-se associado à vitamina D na dosagem de 2800 e 5600 UI.

Risedronato: Reduz em 49% as fraturas vertebrais e em 36% nas fraturas não vertebrais ao fim de 3 anos (estudo VERT) e estudo HIP avaliou o risco de fratura da anca com uma diminuição geral de 40% (Ichael M C C Lung *et al.*, 2001).

Ibandronato: Reduz a frequência de fraturas vertebrais numa taxa de 62 % a 3 anos (estudo BONE). A redução de fraturas não vertebrais foi demonstrada apenas no grupo das mulheres de maior risco (Chesnut *et al.*, 2004).

Está disponível uma associação de ibandronato e vitamina D (22 400 UI) de toma mensal.

Ácido zoledrónico: Trata-se do bisfosfonato mais potente. Reduz a incidência de fraturas da coluna vertebral em 70%, da anca em 41% e não vertebrais em 25% (Black *et al.*, 2007) (estudo HORIZON). É de administração anual endovenosa.

Este fármaco está contraindicado em mulheres com compromisso renal moderado a grave pelo risco de nefrotoxicidade e insuficiência renal aguda.

Têm sido descritas algumas complicações relacionadas com a toma prolongada dos bisfosfonatos nomeadamente a osteonecrose da mandíbula (1:10.000 a 1:25 000 doentes por ano) (Khosla S *et al.* 2007) e fraturas femorais atípicas (5: 10 000 doentes por ano) (Lenart *et al.*, 2008).

O efeito persistente dos bisfosfonatos no osso e predisposição individual podem explicar os efeitos secundários descritos, o que levou ao conceito de *drug holiday*. Este conceito surge para minimizar os riscos mantendo os benefícios (Russell, 2011).

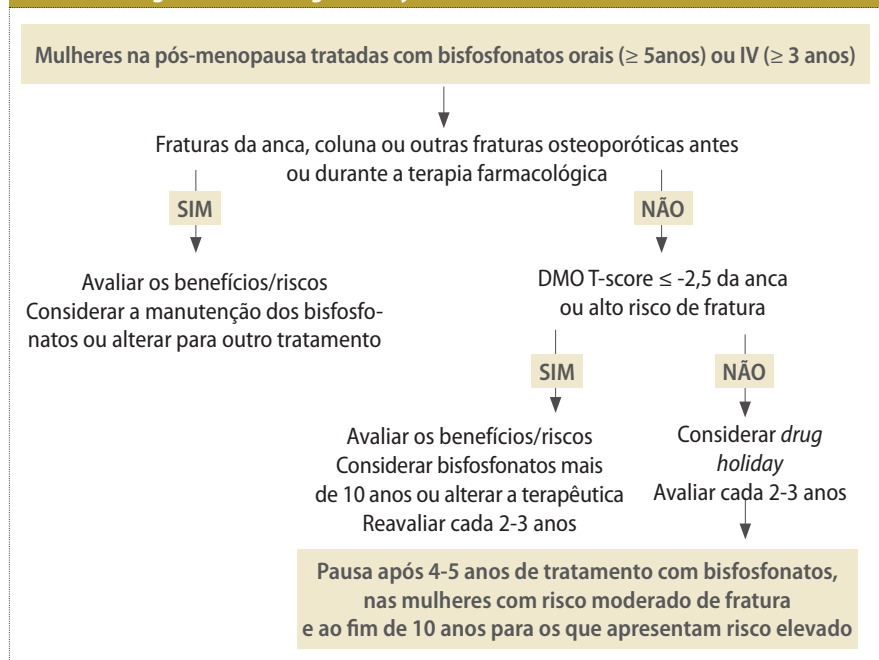
Drug holiday O conceito do *drug holiday* só se aplica aos bisfosfonatos que embora sejam seguros e bem tolerados, foram descritos efeitos secundários com os tratamentos de longa duração (Black & Rosen, 2016) tais como, o aumento de risco de fraturas atípicas, subtrocantericas e na diáfise femoral e a osteonecrose da mandíbula (doses elevadas).

A persistência do efeito dos bisfosfonatos na matriz óssea após a sua suspensão levou ao conceito de interrupção temporária da sua administração, denominada *drug holiday* (Black & Rosen, 2016). A interrupção do tratamento após 3-5 anos, nos doentes com risco moderado a baixo de fratura, pode prevenir os efeitos adversos de longo prazo.

Assim, a Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (AACE) recomenda uma pausa de um a dois anos, ao fim de cinco anos de terapêutica oral, se o risco de fratura não for elevado (*T-score* > -2,5) e, ao fim de três anos de terapêutica endovenosa, para risco de fratura moderado. No caso de risco de fratura elevado, deve considerar-se pausa de um ou dois anos apenas ao fim de 10 anos de tratamento no caso de bisfosfonato oral e de 6 anos no caso de bisfosfosfonato endovenoso. As doentes com elevado risco fraturário podem, durante o *drug holiday*, iniciar outro agente terapêutico com um mecanismo de ação diferente.

Durante o *drug holiday* deve ser feita uma avaliação periódica, com FRAX/DEXA e proceder de acordo com o algoritmo do quadro 8 (Adler *et al.*, 2016; Watts *et al.*, 2010). O fim do *drug holiday* deve ser estabelecido de forma individual, com o aumento de risco de fratura ou diminuição da DMO. A ocorrência de fratura obriga de imediato retomar a terapêutica.

Quadro 8: Algoritmo do *drug holiday**



*Adler RA *et al.*, 2016, Watts NB *et al.*, 2010)

Denosumab

Anticorpo monoclonal humano do tipo Ig G 2 (anti-RANK) com alta afinidade para o RANKL impedindo a sua ligação com o RANK inibir a formação dos osteoclastos. Foi aprovado pela FDA em 2010 para tratamento da osteoporose (McClung *et al.*, 2006). O estudo Freedom revelou redução do risco de fraturas vertebrais de 68%, fraturas da anca de 40% e fraturas não vertebrais de 20% (Cummings *et al.*, 2009). A sua administração é semestral por injeção subcutânea. Ao contrário dos bisfosfonatos, o denosumab não tem excreção renal podendo ser utilizado em doentes com insuficiência renal (Block *et al.*, 2012).

O seu efeito não perdura no osso quando descontinuado, necessitando de substituição do tratamento ou de manutenção a longo prazo. A osteonecrose da mandíbula e as fraturas atípicas do fémur são muito raras com as doses habituais de denosumab.

Teriparatida

É uma hormona sintética recombinante da paratormona humana (PTH) que consiste no fragmento N terminal da PTH constituída por 34 aminoácidos. É o primeiro fármaco anabolizante aprovado para o tratamento de mulheres com osteoporose e elevado risco de fratura, intolerantes a outras terapêuticas ou em que estas foram ineficazes (Hodsman *et al.*, 2005). Apresenta uma redução de risco de fraturas vertebrais, não vertebrais, mas não nas fraturas da anca (Abrahamsen *et al.*, 2015). Devido ao seu custo e, à administração diária subcutânea, é reservada para os casos de risco muito elevado de fraturas (Briot *et al.*, 2012).

Tal como o denosumab, a teriparatida está associada a uma abrupta perda de osso quando descontinuada.

A teriparatida não está recomendado para utilização por mais de 24 meses devido ao aumento do risco de osteossarcoma (Cosman *et al.*, 2009).

Na tabela 5 (ver anexos) sistematizam-se os nomes comerciais dos fármacos disponíveis em Portugal.

Romosozumab

É um agente anabólico que aumenta a formação óssea e também reduz a reabsorção. Aprovado para tratamento da osteoporose severa com risco de fratura muito elevado não está comercializado em Portugal. O seu mecanismo de ação consiste em inibir a esclerostina, um inibidor da formação do osso. A dose recomendada é de 210 mg por mês, administrada por via subcutânea, durante 12 meses.

O estudo de eficácia, FRAME, demonstrou aumento da DMO a nível da coluna vertebral e, em menor percentagem, na anca e colo do fémur, quando comparado com o placebo (Cosman *et al.*, 2016). No estudo ARCH, ao fim de 12 meses, foram verificados aumentos significativos de DMO quando comparado com o alendronato (Saag *et al.*, 2017).

O uso de romosozumab não está recomendado nas mulheres com alto risco CV (enfarte do miocárdio ou AVC).

Tal como, com o denosumab e a teriparatida, verifica-se uma perda abrupta de osso quando cessa a terapêutica, pelo que se aconselha a utilização de um inibidor da reabsorção óssea logo após a descontinuação do tratamento.

Terapêutica Hormonal

Estroprogestativos: Os estrogénios reduzem o turnover ósseo induzido pela menopausa e previnem a perda de massa óssea em todos os locais do esqueleto independentemente da idade e duração do tratamento. Os resultados dos estudos observacionais e randomizados controlados com placebo mostraram que os estrogénios diminuem o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais em 30%, sem relação com a DMO basal (Kanis *et al.*, 2020).

A TH diminui a incidência de todas as fraturas, incluindo as não vertebrais e da anca, mesmo em mulheres sem risco aumentado de fratura. A TH é a única terapêutica com eficácia comprovada na redução de fraturas em doentes com osteopenia (Baber *et al.*, 2016). A manutenção da TH apenas com o objetivo de prevenir fraturas deve ter em conta o risco de fratura e outros possíveis riscos e benefícios a longo prazo. Os benefícios na prevenção do declínio da densidade óssea diminuem após a cessação da terapêutica, a uma taxa semelhante à que ocorre após a menopausa, apesar de persistir por vários anos a redução de fraturas (Baber *et al.*, 2016). As sociedades internacionais não recomendam a utilização da TH para o tratamento da osteoporose (Qaseem *et al.*, 2017).

Tibolona: A tibolona mostrou aumentar a densidade mineral óssea (DMO) e ser eficaz na prevenção de fraturas vertebrais e não vertebrais. A evidência mais robusta sobre o impacto da tibolona no osso vem do estudo *Long-Term Intervention on Fractures with Tibolone* (LIFT). Tratou-se de um estudo randomizado, desenhado para avaliar o efeito da tibolona no risco de fratura vertebral na mulher pós-menopáusica. Em comparação com placebo, a tibolona aumentou significativamente a DMO em 4,8% na coluna lombar e 3,1% no colo do fémur. Após seguimento médio de 2,7 anos, a tibolona diminuiu a incidência de fraturas vertebrais em 45 % e fraturas não vertebrais em 26% (Cummings *et al.*, 2008).

Raloxifeno: O raloxifeno é um SERM que reduz o risco de fraturas vertebrais mas não de fraturas da anca ou não vertebrais (Barrett-Connor *et al.*, 2006; Vogel *et al.*, 2006). O estudo multicêntrico randomizado *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation* (MORE), pretendeu determinar o efeito do raloxifeno no risco de fraturas vertebrais e não-vertebrais na pós-menopausa. O raloxifeno provou aumentar a DMO a nível vertebral em 2,6% e no colo femoral em 2,1%. A redução do risco de fraturas vertebrais não se acompanhou de uma redução significativa do risco de fraturas não-vertebrais (Ettinger *et al.*, 1999).

TSECs: TSECs é a associação do estrogénio equinoconjugado e bazedoxifeno (BZA). O BZA é um SERM de terceira geração utilizado para o tratamento da osteoporose na mulher pós-menopáusica com risco de fratura.

Um estudo de fase 3 (N= 7.492) demonstrou que o BZA na dose de 20 mg/dia reduz a incidência de novas fraturas vertebrais em 42% em comparação com placebo, após 3 anos de tratamento. Este efeito é comparável ao do raloxifeno (Silverman *et al.*, 2008).

A incidência global de fraturas não-vertebrais não foi significativamente diferente entre as mulheres tratadas com BZA 20 mg/dia (5,7%), raloxifeno (5,9%) ou placebo (6,3%). No entanto, uma análise posterior revelou uma redução de 50% nas fraturas não-vertebrais com BZA 20 mg/dia em comparação com placebo num subgrupo de mulheres em risco mais elevado de fratura (Silverman *et al.*, 2008).

Com os TSECs a perda de massa óssea na coluna lombar e no colo do fémur foi evitada nas mulheres pós-menopáusicas com risco de osteoporose (Lindsay *et al.*, 2009), com a redução dos marcadores séricos de remodelação óssea e no reforço da densidade mineral óssea *versus* placebo (Lobo *et al.*, 2009; Pinkerton *et al.*, 2014).

Doses crescentes de BZA tendem a atenuar os efeitos benéficos dos EEC sobre a preservação óssea e no alívio dos sintomas vasomotores.

Ver tabela 1 (anexos).

Recomendações	Grade
A probabilidade individual de ter fratura osteoporótica a 10 anos é estimada através do modelo FRAX Port.	1A
O limiar de risco significativo de fratura é específico de cada país, em Portugal está estimado em 11% para fratura major e 3% para a fratura da anca.	1C
O tratamento é baseado na avaliação pelo FRAX ou DEXA se indicado.	1A
A promoção do estilo de vida saudável, com realização de exercícios que reforcem a atividade muscular fazem parte das medidas preventivas da fratura osteoporótica.	1A
Os bisfosfonatos e o denosumab são inibidores da reabsorção óssea e apresentam eficácia na prevenção e tratamento das fraturas vertebrais, não vertebrais e da anca.	1A
A teriparatida é um agente formador de osso com redução de risco de fratura vertebral e não vertebral. Não tem efeito a nível da fratura da anca.	1A
TH diminui a incidência de todas as fraturas, mesmo em mulheres sem risco elevado.	1A
A TH é a terapêutica apropriada para prevenção de fraturas em mulheres na fase inicial da menopausa que apresentam SVM.	1A

A tibolona aumenta a DMO e reduz o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais.	1A
O raloxifeno e o BZA aumentam a DMO e reduzem as fraturas vertebrais em mulheres pós-menopáusicas.	1A
Os TSECs previnem a perda de massa óssea associada à menopausa e reduzem o risco de fraturas vertebrais e não vertebrais.	1A

Vitamina D e cálcio

Os défices de vitamina D e cálcio constituem-se como fatores de risco para as fraturas osteoporóticas. Uma dieta rica em cálcio e uma exposição solar adequada são fundamentais para manter a homeostasia da remodelação óssea.

Nas mulheres na pós menopausa as necessidades diárias de cálcio são de 1200 mg/dia (Watts *et al.*, 2010).

Os laticínios (leite, iogurte e queijo) são os alimentos que constituem a maior fonte de cálcio devido ao conteúdo em cálcio e sua biodisponibilidade. A quantidade de cálcio fornecida por fontes não lácteas é reduzida e uma dieta sem laticínios não consegue suprir as necessidades de cálcio recomendadas.

Os suplementos de cálcio podem ser uma alternativa quando o consumo de cálcio através da dieta não é suficiente (Portugal. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde, 2017). Existe algum debate sobre os potenciais efeitos nefastos dos suplementos de cálcio em termos de doenças CV, hipertensão, litíase renal (Harvey *et al.*, 2017). Por esse motivo recomenda-se que a ingestão de cálcio seja preferencialmente na dieta. Os suplementos devem ser considerados para doentes com osteoporose sob tratamento farmacológico ou doentes que não conseguem obter a quantidade adequada de cálcio pela dieta (Rodrigues *et al.*, 2018). Os equivalentes de cálcio encontram-se descritos no quadro 9.

Quadro 9: Equivalências do cálcio

Alimento	Teor de cálcio (mg/g) do alimento	% Absorvida	Tamanho da porção (g) necessária para substituir 240 gr de leite	Total de cálcio (mg)	Total de cálcio absorvido (mg)
Leite	1,25	32,1	240	300	96,3
Iogurte	1,25	32,1	240	300	96,3
Queijo fresco	10,0	32,1	30	300	96,3

A vitamina D é importante na saúde geral do osso, contribui para a absorção do cálcio e atua na função muscular, sendo obtida fundamentalmente pela exposição solar. As necessidades diárias de vitamina D em adultos variam de 800 IU/dia a 2000 IU/dia. Os níveis de vitamina D devem ser avaliados nos doentes com risco de défice (idade avançada, institucionalização, insuficiência renal, doença hepática, má absorção e exposição a alguns medicamentos). A suplementação com vitamina D deve ser considerada nas mulheres com osteoporose sob tratamento farmacológico (LeBlanc *et al.*, 2015). Salienta-se que todos os ensaios clínicos que testaram terapêutica farmacológica para a osteoporose foram realizados garantindo adequados níveis de cálcio e vitamina D pela dieta, exposição solar ou pela suplementação (Rodrigues *et al.*, 2018).

Na tabela 6 (ver anexos) sistematizam-se os nomes comerciais dos fármacos disponíveis em Portugal.

Recomendações	Grade
Nas mulheres na pós menopausa as necessidades diárias de cálcio são de 1200 mg/dia e de vitamina D de 800 UI/dia a 2000 UI/dia.	2C
A suplementação com cálcio e vitamina D é recomendada no tratamento da osteoporose.	1A

REFERÊNCIAS

- Abrahamsen, B., Jørgensen, H. L., Laulund, A. S., Nybo, M., Bauer, D. C., Brix, T. H., & Hegedüs, L. (2015). The excess risk of major osteoporotic fractures in hypothyroidism is driven by cumulative hyperthyroid as opposed to hypothyroid time: An observational register-based time-resolved cohort analysis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 30(5), 898–905. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2416>
- Adler, R. A., El-Hajj Fuleihan, G., Bauer, D. C., Camacho, P. M., Clarke, B. L., Clines, G. A., Compston, J. E., Drake, M. T., Edwards, B. J., Favus, M. J., Greenspan, S. L., McKinney, R., Pignolo, R. J., & Sellmeyer, D. E. (2016). Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of Bone and Mineral Research*, 31(1), 16–35. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2708>
- Anderson, G. L., & Limacher, M. (2004). Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women with Hysterectomy: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Medical Association*, 291(14), 1701–1712. <https://doi.org/10.1001/jama.291.14.1701>
- Baber, R. J., Panay, N., & Fenton, A. (2016). 2016 IMS Recommendations on womens midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*, 19(2), 109–150. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>
- Barrett-Connor, E., Mosca, L., Collins, P., Geiger, M. J., Grady, D., Kornitzer, M., McNabb, M. A., & Wenger, N. K. (2006). Effects of Raloxifene on Cardiovascular Events and Breast Cancer in Postmenopausal Women. *New England Journal of Medicine*, 355(2), 125–137. <https://doi.org/10.1056/nejmoa062462>
- Black, D. M., Cummings, S. R., Karpf, D. B., Cauley, J. A., Thompson, D. E., Nevitt, M. C., Bauer, D. C., Genant, H. K., Haskell, W. L., Marcus, R., Ott, S. M., Torner, J. C., Quandt, S. A., Reiss, T. F., & Ensrud, K. E. (1996). Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet*, 348(9041), 1535–1541. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07088-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07088-2)

- Black, D. M., Delmas, P. D., Eastell, R., Reid, I. R., Boonen, S., Cauley, J. A., Cosman, F., Lakatos, P., Leung, P. C., Man, Z., Mautalen, C., Mesenbrink, P., Hu, H., Caminis, J., Tong, K., Rosario-Jansen, T., Krasnow, J., Hue, T. F., Sellmeyer, D., . . . Cummings, S. R. (2007). Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*, 356(18), 1809–1822. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067312>
- Black, D. M., & Rosen, C. J. (2016). Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*, 374(3), 254–262. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1513724>
- Block, G. A., Bone, H. G., Fang, L., Lee, E., & Padhi, D. (2012). A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *Journal of Bone and Mineral Research*, 27(7), 1471–1479. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1613>
- Briot, K., Cortet, B., Thomas, T., Audran, M., Blain, H., Breuil, V., Chapuis, L., Chapurlat, R., Fardellone, P., Feron, J. M., Gauvain, J. B., Gugenbuhl, P., Kolta, S., Lespessailles, E., Letombe, B., Marcelli, C., Orcel, P., Seret, P., Trémollières, F., & Roux, C. (2012). 2012 update of French guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine*, 79(3), 304–313. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2012.02.014>
- Camacho, P. M., Petak, S. M., Binkley, N., Diab, D. L., Eldeiry, L. S., Farooki, A., Harris, S. T., Hurley, D. L., Kelly, J., Michael Lewiecki, E., Pes-sah-Pollack, R., McClung, M., Wimalawansa, S. J., & Watts, N. B. (2020). American association of clinical endocrinologists/American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update. In *Endocrine Practice* (Vol. 26, Issue s1, pp. 1–46). <https://doi.org/10.4158/GL-2020-0524SUPPL>
- Carbone, L. D., Hovey, K. M., Andrews, C. A., Thomas, F., Sorensen, M. D., Crandall, C. J., Watts, N. B., Bethel, M., & Johnson, K. C. (2015). Urinary Tract Stones and Osteoporosis: Findings from the Women's Health Initiative. *Journal of Bone and Mineral Research*, 30(11), 2096–2102. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2553>
- Cauley, J. A., Robbins, J., Chen, Z., Cummings, S. R., Jackson, R. D., LaCroix, A. Z., LeBoff, M., Lewis, C. E., McGowan, J., Neuner, J., Pettinger, M., Stefanick, M. L., Wactawski-Wende, J., & Watts, N. B. (2003). Effects of Estrogen Plus Progestin on Risk of Fracture and Bone Mineral Density: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *Journal of the American Medical Association*, 290(13), 1729–1738. <https://doi.org/10.1001/jama.290.13.1729>
- Chesnut, C. H., Skag, A., Christiansen, C., Recker, R., Stakkestad, J. A., Hoiseth, A., Felsenberg, D., Huss, H., Gilbride, J., Schimmer, R. C., & Delmas, P. D. (2004). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 19(8), 1241–1249. <https://doi.org/10.1359/JBMR.040325>
- Cirillo, D. J., Wallace, R. B., Wu, L., & Yood, R. A. (2006). Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative. *Arthritis and Rheumatism*, 54(10), 3194–3204. <https://doi.org/10.1002/art.22138>
- Conference, C. (2000). Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *NIH Consensus Statement*, 17(1), 1–45. <https://doi.org/10.1590/S1516-14392010000200019>
- Cosman, F., Crittenden, D. B., Adachi, J. D., Binkley, N., Czerwinski, E., Ferrari, S., Hofbauer, L. C., Lau, E., Lewiecki, E. M., Miyauchi, A., Zerbin, C. A. F., Milmont, C. E., Chen, L., Maddox, J., Meisner, P. D., Libanati, C., & Grauer, A. (2016). Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 375(16), 1532–1543. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1607948>
- Cosman, F., Wermers, R. A., Recknor, C., Mauck, K. F., Xie, L., Glass, E. V., & Kregg, J. H. (2009). Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis on prior alendronate or raloxifene: Differences between stopping and continuing the antiresorptive agent. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(10), 3772–3780. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2719>
- Cummings, S. R., Ettinger, B., Delmas, P. D., Kenemans, P., Stathopoulos, V., Verweij, P., Mol-Arts, M., Kloosterboer, L., Mosca, L., Christiansen, C., Bilezikian, J., Kerzberg, E. M., Johnson, S., Zanchetta, J., Grobbee, D. E., Seifert, W., Eastell, R., & LIFT Trial Investigators. (2008). The effects of tibolone in older postmenopausal women. *The New England Journal of Medicine*, 359(7), 697–708. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0800743>
- Cummings, S. R., San Martin, J., McClung, M. R., Siris, E. S., Eastell, R., Reid, I. R., Delmas, P., Zoog, H. B., Austin, M., Wang, A., Kutilek, S., Adami, S., Zanchetta, J., Libanati, C., Siddhanti, S., & Christiansen, C. (2009). Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*, 361(8), 756–765. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809493>

- Ettinger, B., Black, D. M., Mittlak, B. H., Knickerbocker, R. K., Nickelsen, T., Genant, H. K., Christiansen, C., Delmas, P. D., Zanchetta, J. R., Stakkestad, J., Glüer, C. C., Krueger, K., Cohen, F. J., Eckert, S., Ensrud, K. E., Avioli, L. V., Lips, P., & Cummings, S. R. (1999). Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA*, 282(7), 637–645.
- Fernandes Moreira, L. D., de Oliveira, M. L., Lirani-Galvão, A. P., Marin-Mio, R. V., dos Santos, R. N., & Lazaretti-Castro, M. (2014). Exercício físico e osteoporose: Efeitos de diferentes tipos de exercícios sobre o osso e a função física de mulheres pós-menopausadas. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 58(5), 514–522. <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003374>
- Harvey, N. C., Biver, E., Kaufman, J. M., Bauer, J., Branco, J., Brandi, M. L., Bruyère, O., Coxam, V., Cruz-Jentoft, A., Czerwinski, E., Dimai, H., Fardellone, P., Landi, F., Reginster, J. Y., Dawson-Hughes, B., Kanis, J. A., Rizzoli, R., & Cooper, C. (2017). The role of calcium supplementation in healthy musculoskeletal ageing: An expert consensus meeting of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the International Foundation. In *Osteoporosis International* (Vol. 28, Issue 2, pp. 447–462). Osteoporosis International. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3773-6>
- Hodsman, A. B., Bauer, D. C., Dempster, D. W., Dian, L., Hanley, D. A., Harris, S. T., Kendler, D. L., McClung, M. R., Miller, P. D., Olszynski, W. P., Orwoll, E., & Chui, K. Y. (2005). Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: A review of the evidence and suggested guidelines for its use. In *Endocrine Reviews* (Vol. 26, Issue 5, pp. 688–703). <https://doi.org/10.1210/er.2004-0006>
- Howe, T. E., Shea, B., Dawson, L. J., Downie, F., Murray, A., Ross, C., Harbour, R. T., Caldwell, L. M., & Creed, G. (2011). Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7, CD000333. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000333.pub2>
- Ischael M C C Lung, M. R., Iet Eusens, P. G., Aul M Iller, P. D., Artmut Ippel, H. Z., Illiam B Ensen, W. G., Hristian Oux, C. R., Ilvano Dami, S. A., Gnac Ogelman, I. F., Errence Iamond, T. D., Ichar Astell, R. E., Ierre M Eunier, P. J., & Ean -y Ves Eginsten, J. R. (2001). EFFECT OF RISEDRONATE ON THE RISK OF HIP FRACTURE IN ELDERLY WOMEN EFFECT OF RISEDRONATE ON THE RISK OF HIP FRACTURE IN ELDERLY WOMEN A BSTRAC Background Risedronate increases bone mineral. *N Engl J Med*, 344(5), 333–340. www.nejm.org
- Kanis, J. A., Cooper, C., Rizzoli, R., & Reginster, J. Y. (2020). Correction to: European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women (Osteoporosis International, (2019), 30, 1, (3–44), 10.1007/s00198-018-4704-5). *Osteoporosis International*, 31(1), 209. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05184-3>
- Karjalainen, J. P., Riekkinen, O., Töyräs, J., Jurvelin, J. S., & Kröger, H. (2016). New method for point-of-care osteoporosis screening and diagnostics. *Osteoporosis International*, 27(3), 971–977. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3387-4>
- LeBlanc, E. S., Zakher, B., Daeges, M., Pappas, M., & Chou, R. (2015). Screening for vitamin d deficiency: A systematic review for the U.S. Preventive services task force. In *Annals of Internal Medicine* (Vol. 162, Issue 2, pp. 109–122). <https://doi.org/10.7326/M14-1659>
- Lenart, B. A., Lorch, D. G., & Lane, J. M. (2008). Atypical Fractures of the Femoral Diaphysis in Postmenopausal Women Taking Alendronate. *New England Journal of Medicine*, 358(12), 1304–1306. <https://doi.org/10.1056/nejmc0707493>
- Levis, S., Quandt, S. A., Thompson, D., Scott, J., Schneider, D. L., Ross, P. D., Black, D., Suryawanshi, S., Hochberg, M., & Yates, J. (2002). Alendronate reduces the risk of multiple symptomatic fractures: Results from the Fracture Intervention Trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(3), 409–415. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50102.x>
- Lindsay, R., Gallagher, J. C., Kagan, R., Pickar, J. H., & Constantine, G. (2009). Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. *Fertility and Sterility*, 92(3), 1045–1052. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.02.093>
- Lobo, R. A., Pinkerton, J. V., Gass, M. L. S., Dorin, M. H., Ronkin, S., Pickar, J. H., & Constantine, G. (2009). Evaluation of bazedoxifene/conjugated estrogens for the treatment of menopausal symptoms and effects on metabolic parameters and overall safety profile. *Fertility and Sterility*, 92(3), 1025–1038. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.03.113>
- Marques, A., Lourenço, & da Silva, J. A. P. (2015). The burden of osteoporotic hip fractures in Portugal: costs, health related quality of life and mortality. *Osteoporosis International*, 26(11), 2623–2630. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3171-5>
- Marques, A., Rodrigues, A. M., Romeu, J. C., Ruano, A., Barbosa, A. P., Simões, E., águas, F., Canhão, H., Alves, J. D., Lucas, R., Branco, J. C., Lains,

- J., Mascarenhas, M., Simões, S., Tavares, V., Lourenço, O., & da Silva, J. A. (2016). Multidisciplinary Portuguese recommendations on DXA request and indication to treat in the prevention of fragility fractures. *Acta Reumatologica Portuguesa*, 2016(4), 305–321.
- Marques, Andréa, Lourenço, Ó., Ortsäter, G., Borgström, F., Kanis, J. A., & da Silva, J. A. P. (2016). Cost-Effectiveness of Intervention Thresholds for the Treatment of Osteoporosis Based on FRAX® in Portugal. *Calcified Tissue International*, 99(2), 131–141. <https://doi.org/10.1007/s00223-016-0132-8>
- McClung, M. R., Lewiecki, E. M., Cohen, S. B., Bolognese, M. A., Woodson, G. C., Moffett, A. H., Peacock, M., Miller, P. D., Lederman, S. N., Chesnut, C. H., Lain, D., Kivitz, A. J., Holloway, D. L., Zhang, C., Peterson, M. C., & Bekker, P. J. (2006). Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *The New England Journal of Medicine*, 354(8), 821–831. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044459>.
- Pinkerton, J. V., Harvey, J. A., Lindsay, R., Pan, K., Chines, A. A., Mirkin, S., Archer, D. F., & SMART-5 Investigators. (2014). Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on the endometrium and bone: a randomized trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(2), E189–98. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1707>
- Portugal. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde. (2017). Programa Nacional para Alimentação Saudável. *Direção Geral Da Saúde*, 20.
- Qaseem, A., Forciea, M. A., McLean, R. M., & Denberg, T. D. (2017). Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: A clinical practice guideline update from the American college of physicians. In *Annals of Internal Medicine* (Vol. 166, Issue 11, pp. 818–839). <https://doi.org/10.7326/M15-1361>
- Rodrigues, A. M., Canhão, H., Marques, A., Ambrósio, C., Borges, J., Coelho, P., Costa, L., Fernandes, S., Gonçalves, I., Gonçalves, M., Guerra, M., Marques, M. L., Pimenta, S., Pinto, P., Sequeira, G., Simões, E., Teixeira, L., Vaz, C., Vieira-Sousa, E., . . . da Silva, J. (2018). Portuguese recommendations for the prevention, diagnosis and management of primary osteoporosis – 2018 update. *Acta Reumatologica Portuguesa*, 43(1), 10–31.
- Rubin, K. H., Abrahamsen, B., Friis-Holmberg, T., Hjelmberg, J. V. B., Bech, M., Hermann, A. P., Barkmann, R., Glüer, C. C., & Brixen, K. (2013). Comparison of different screening tools (FRAX®, OST, ORAI, OSIRIS, SCORE and age alone) to identify women with increased risk of fracture. *A population-based prospective study. Bone*, 56(1), 16–22. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.05.002>
- Russell, R. G. G. (2011). Bisphosphonates: The first 40 years. *Bone*, 49(1), 2–19. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.04.022>
- Saag, K. G., Petersen, J., Brandi, M. L., Karaplis, A. C., Lorentzon, M., Thomas, T., Maddox, J., Fan, M., Meisner, P. D., & Grauer, A. (2017). Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 377(15), 1417–1427. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1708322>
- Silverman, S. L., Christiansen, C., Genant, H. K., Vukicevic, S., Zanchetta, J. R., de Villiers, T. J., Constantine, G. D., & Chines, A. A. (2008). Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 23(12), 1923–1934. <https://doi.org/10.1359/jbmr.080710>
- Vogel, V. G., Costantino, J. P., Wickerham, D. L., Cronin, W. M., Cecchini, R. S., Atkins, J. N., Bevers, T. B., Fehrenbacher, L., Pajon, E. R. J., Wade, J. L. 3rd, Robidoux, A., Margolese, R. G., James, J., Lippman, S. M., Runowicz, C. D., Ganz, P. A., Reis, S. E., McCaskill-Stevens, W., Ford, L. G., Wolmark, N. (2006). Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA*, 295(23), 2727–2741. <https://doi.org/10.1001/jama.295.23.joc60074>
- Watts, N. B., Bilezikian, J. P., Camacho, P. M., Greenspan, S. L., Harris, S. T., Hodgson, S. F., Kleerekoper, M., Luckey, M. M., McClung, M. R., Pollack, R. P. essa., & Petak, S. M. (2010). American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 16(Suppl 3), 1–37. <https://doi.org/10.4158/EP.16.S3.1>
- Wright, N. C., Saag, K. G., Dawson-Hughes, B., Khosla, S., & Siris, E. S. (2017). The impact of the new National Bone Health Alliance (NBHA) diagnostic criteria on the prevalence of osteoporosis in the United States: supplementary presentation. *Osteoporosis International*, 28(11), 3283–3284. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4207-9>

INSUFICIÊNCIA OVÁRICA PREMATURA

6

Introdução

A insuficiência ovárica prematura (IOP) define-se como uma patologia decorrente da perda de atividade ovárica na mulher com menos de 40 anos, ou seja, uma idade que é dois desvios padrão abaixo da idade média da menopausa natural (50 ± 4 anos) (Webber *et al.*, 2016). O termo considerado mais correto para definir esta condição é o de insuficiência ovárica prematura porque nem sempre estamos perante uma situação de falência permanente e poderá existir a possibilidade de concepção (Kovanci and Schutt, 2015; Webber *et al.*, 2016).

A prevalência de IOP é de aproximadamente 1-3% das mulheres com menos de 40 anos (Kovanci and Schutt, 2015; Baber *et al.*, 2016). Clinicamente, caracteriza-se por uma alteração do padrão menstrual, nomeadamente, oligomenorreia ou amenorreia, associada ou não a sintomas de privação de estrogénios. A maioria das mulheres com amenorreia secundária apresenta sintomatologia vasomotora associada. No entanto, estes sintomas surgem apenas em 20% das mulheres com amenorreia primária, o que sugere que os sintomas se devem mais à privação da ação estrogénica do que ao hipostrogenismo *per se* (Webber *et al.*, 2016). Outro aspeto a salientar é o facto de estes sintomas poderem ser intermitentes devido à flutuação da função ovárica (Webber *et al.*, 2016; Panay *et al.*, 2020).

Analiticamente, caracteriza-se por um hipogonadismo hipergonadotrópico. Recomendam-se como critérios de diagnóstico a presença de oligo/amenorreia com uma evolução mínima de 4 meses e elevação da FSH (25- 40 UI/L) em 2 avaliações separadas por 4-6 semanas (Baber *et al.*, 2016; Webber *et al.*, 2016).

A hormona anti-mulleriana (HAM), produzida pelas células da granulosa dos folículos primordiais, pré-antrais e pequenos antrais, é um marcador de reserva ovárica e pode corroborar o diagnóstico de IOP. Assume particular importância em doentes com fatores de risco para IOP, uma vez que é um marcador de compromisso de função ovárica mais precoce do que a FSH (Visser *et al.*, 2012). Os casos com etiologia autoimune com anticorpos anti-células esteroides (SCA, *steroid-cell autoantibodies*) constituem uma exceção. Nestes, a seletividade dos anticorpos pelas células da teca dos folículos em crescimento permite a manutenção do *pool* folicular numa fase inicial do diagnóstico, com consequente normalidade da HAM (Bensing *et al.*, 2020).

O facto de ainda não ter sido determinado um *cut-off* diagnóstico e a ausência de disponibilidade universal da HAM impedem a sua utilização por rotina como teste de diagnóstico de IOP (Panay *et al.*, 2020).

Etiologia e fatores de risco

A etiologia da IOP inclui alterações genéticas, doenças autoimunes, infeções ou causas iatrogénicas, nomeadamente cirurgia, radioterapia ou quimioterapia. No entanto, na maioria dos casos, os fatores causais são desconhecidos, estando descritas casuísticas de IOP idiopática que ascendem aos 90% (Nelson LM, 2009).

O algoritmo de abordagem da doente com IOP encontra-se sistematizado no quadro 10.

Fatores genéticos

Apesar de o mecanismo patogénico da IOP não se encontrar totalmente esclarecido, os fatores genéticos parecem desempenhar um papel fundamental no seu desenvolvimento (Mishra *et al.*, 2019). De facto, foi reportada uma agregação familiar dos casos de IOP em cerca de 10-30% das doentes (Ferrarini *et al.*, 2013). Para além disso, estudos em gémeos revelaram uma prevalência de IOP três vezes superior quando comparada com a população em geral, verificando-se uma maior concordância da idade da menopausa em gémeos monozigóticos quando comparados com dizigóticos (Gosden *et al.*, 2007). Finalmente, a identificação de múltiplas variantes genéticas em doentes com IOP corrobora também a sua importância na fisiopatologia desta entidade (Qin *et al.*, 2015; Rossetti *et al.*, 2017; Di-Battista *et al.*, 2020).

Entre as variantes genéticas associadas a IOP, a mais estudada é a pré-mutação do gene *Fragile X Mental Retardation 1 (FMR1)*. Os portadores de alelos pré-mutados, com 55-200 repetições CGG, têm um risco de desenvolver IOP que poderá atingir os 34% (Wittenberger *et al.*, 2007; Utine *et al.*, 2018). Por seu lado, a pré-mutação do gene *FMR1* tem uma prevalência de 0,8 a 7,5% em doentes com IOP esporádica e até 13% em mulheres com história familiar de IOP (Wittenberger *et al.*, 2007; Murray *et al.*, 2014).

As anomalias do cariótipo surgem em cerca de 10% das doentes com IOP e, na maioria dos casos, estão relacionadas com o cromossoma X, incluindo defeitos numéricos, deleções, translocações autossómicas e isocromossomas X (Kovanci and Schutt, 2015; Laven, 2016).

Um estudo publicado recentemente sobre a prevalência das alterações citogenéticas e da pré-mutação do gene *FMR1* numa população portuguesa confirmou estes valores, com uma prevalência de alterações cromossómicas de 16,5%, das quais 78,6% envolvendo o cromossoma X, e uma prevalência da pré-mutação do gene *FMR1* de 6,7% (Neves *et al.*, 2020).

Quadro 10: Algoritmo de abordagem da doente com IOP

Diagnóstico de IOP (Idade < 40 anos + amenorreia/oligomenorreia 4 meses + FSH > 25-40UI/l em 2 avaliações com > 4 semanas de intervalo)			
Investigação etiológica			
Causas genéticas	Causas autoimunes	Causas iatrogénicas	Causas infecciosas
• Cariótipo • Pesquisa da pré-mutação do gene <i>FMR1</i> Indicado em todas as doentes com IOP de etiologia desconhecida	• Pesquisa 21OH-Ab • Pesquisa TPO-Ab Indicado em todas as doentes com IOP de etiologia desconhecida ou perante suspeita de patologia autoimune	Anamnese (causas cirúrgicas; quimioterapia, radioterapia SNC, <i>whole body</i> ou pélvica; embolização das artérias uterinas)	Pesquisa por rotina não recomendada
Cariótipo anormal/ Pré-mutação <i>FMR1</i> / Alterações fenotípicas ou HF sugestivas de mutações genéticas: Consulta de Genética Cr. Y: Gonadectomia	21OH-Ab positivos: Consulta de Endocrinologia TPO-Ab positivos: TSH anual	Aconselhamento Consentimento informado	
Abordagem das consequências			
CV e metabólicas	Saúde óssea	Genitourinárias	Neurológicas /Psiquiátricas
Avaliação anual dos fatores de risco CV Instituição precoce de TH e manutenção até à idade média da menopausa Alterações de estilo de vida (cessação tabágica, prática de exercício físico regular e manutenção de um peso corporal adequado)	Densitometria óssea basal Instituição precoce de TH e manutenção até à idade média da menopausa Alterações do estilo de vida (peso corporal adequado, cessação tabágica, consumo moderado de álcool, exercício físico de carga, aporte adequado de cálcio e vitamina D com suplementação se necessário) Densitometria cada 2-5 anos se DMO diminuída na avaliação basal	Inquirir sobre sintomas genitourinários e função sexual Instituição precoce de TH e manutenção até à idade média da menopausa TH tópica (estrogénios, prasterona) se sintomas refratários a TH sistémica Terapêutica tópica não hormonal se contraindicação para TH ou sintomas refratários a TH Apoio psicológico/ Consulta de Psiquiatria	Instituição precoce de TH e manutenção até à idade média da menopausa Oferecer apoio psicológico/ Consulta de Psiquiatria e/ou Neurologia se necessário
CV - Cardiovascular; FSH - <i>Follicle Stimulating Hormone</i> ; HF - História familiar; SNC - Sistema nervoso central; TH - Terapêutica hormonal			

Assim, a investigação etiológica das doentes com IOP não iatrogénica deve incluir sistematicamente a realização do cariótipo e a pesquisa da pré-mutação do gene *FMR1*. Recomenda-se ainda a referenciação das doentes com alterações do cariótipo e/ou portadoras da pré-mutação do gene *FMR1* a uma consulta de Aconselhamento Genético para avaliação do risco familiar. Na presença de um cromossoma Y, está recomendada a gonadectomia pelo risco de transformação maligna (Liu *et al.*, 2014).

A IOP pode ainda surgir associada a outras mutações raras, autossómicas ou ligadas ao cromossoma X. No entanto, atendendo à raridade destas alterações, não está recomendada a sua investigação por rotina. A presença de alterações fenotípicas associadas a IOP deve motivar a referenciação para uma consulta de Genética para eventuais investigações adicionais (Panay *et al.*, 2020).

Etiologia autoimune

A doença de Addison (DA) é a doença autoimune mais associada à IOP. Cerca de 10-20% das doentes com DA desenvolvem IOP. No entanto, no contexto do síndrome poliglandular autoimune tipo 1 (candidíase mucocutânea, hipoparatiroidismo e DA), o risco de IOP pode ascender a 50-70% (Bensing *et al.*, 2020).

Os anticorpos com maior sensibilidade para o diagnóstico de IOP autoimune são os autoanticorpos 21-Hidroxilase (21OH-Ab, do inglês *21-hydroxylase autoantibodies*) (Bensing *et al.*, 2020). Recomenda-se, portanto, a pesquisa de 21OH-Ab em doentes com IOP de etiologia desconhecida (Webber *et al.*, 2016; Panay *et al.*, 2020). A IOP pode anteceder a insuficiência da suprarrenal, pelo que as doentes com anticorpos positivos devem ser referenciadas para consulta de Endocrinologia. Se o rastreio inicial de 21OH-Ab for negativo, não existe indicação para reavaliação, exceto na presença de sinais ou sintomas de doença endócrina (Webber *et al.*, 2016; Panay *et al.*, 2020).

A autoimunidade tiroideia está presente em 12-40% das doentes com IOP (Kirshenbaum and Orvieto, 2019), pelo que o doseamento de anticorpos anti-tiroideos, nomeadamente autoanticorpos anti-peroxidase tiroideia (TPO-Ab, *thyroid peroxidase autoantibodies*), deve ser realizado em doentes com IOP de etiologia desconhecida. Quando positivos, deve proceder-se à avaliação anual da TSH (Webber *et al.*, 2016).

Foram também associadas a IOP outras doenças autoimunes, designadamente, hipoparatiroidismo, hipofisite, diabetes melitus tipo 1 e doenças autoimunes não endócrinas, incluindo lúpus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, artrite reumatoide, purpura trombocitopénica imune, anemia hemolítica autoimune, doença celíaca, doença inflamatória intestinal, cirrose biliar primária, esclerose múltipla e miastenia gravis, entre outras (Kovanci and Schutt, 2015). Na presença de sinais e/ou sintomas sugestivos, a doente deve ser referenciada para investigação adicional.

Etiologia infecciosa

Não existe, atualmente, indicação para o rastreio sistemático de infecções em mulheres com IOP. No entanto, foram descritos casos após parotidite, HIV, herpes zoster, citomegalovírus, tuberculose, malária e varicela, entre outras (Panay *et al.*, 2020).

Etiologia iatrogénica

As causas iatrogénicas incluem a radioterapia, a quimioterapia e intervenções cirúrgicas como cirurgia pélvica ou a embolização das artérias uterinas. A mulher deve ser informada da possibilidade de IOP na sequência de uma intervenção médica ou cirúrgica e a sua decisão expressa em consentimento informado. As causas iatrogénicas contribuem para uma percentagem significativa de casos, nomeadamente no contexto de doenças oncológicas.

Os efeitos da quimioterapia e da radioterapia na reserva ovária dependem do tipo de fármaco, da dose utilizada, da reserva prévia e da idade de administração (Oktem and Oktay, 2007; Spears *et al.*, 2019). Doentes submetidas a radioterapia pélvica ou a quimioterapia com agentes alquilantes ou antraciclinas apresentam um elevado risco de IOP (Cattoni *et al.*, 2020) e o transplante alogénico de medula óssea associa-se a um risco muito elevado (> 90%) (Guida *et al.*, 2016).

A supressão da função ovária com análogos da GnRH durante o tratamento de quimioterapia parece ser uma abordagem promissora na preservação da função ovária e na diminuição do risco de IOP e menopausa precoce (Paluch-Shimon *et al.*, 2017; Oktay *et al.*, 2018; Chen *et al.*, 2019). No entanto, a evidência científica atual é limitada. A transposição dos ovários em doentes que vão ser submetidas a radioterapia pélvica é outra das medidas preventivas de IOP iatrogénica (Oktay *et al.*, 2018). No entanto, devido à dispersão da radiação, as doentes devem ser alertadas para o facto de o risco não ser totalmente eliminado. Finalmente, a cirurgia conservadora do ovário deve ser uma prioridade, sempre que possível, em mulheres em idade fértil.

Outros fatores

Embora não tenha sido provada uma relação causal entre o tabagismo e IOP, mulheres fumadoras parecem ter um risco duas vezes superior de IOP. Este risco, embora de forma atenuada, parece estar também presente em ex-fumadoras, neutralizando-se ao fim de 10 anos após cessação tabágica (Zhu *et al.*, 2018). Assim, as mulheres com risco acrescido de IOP devem ser aconselhadas a não fumar.

O consórcio interLACE, envolvendo mais de 50.000 mulheres pós-menopáusicas, sugeriu ainda uma associação entre IOP e menarca precoce (< 11 anos) e nuliparidade (Mishra *et al.*, 2017).

Recomendações	Grade
O diagnóstico de IOP deve basear-se num quadro de oligo/amenorreia com mais de 4 meses de evolução, associado a dois doseamentos de FSH >25-40UI/L com intervalo > 4-6 semanas.	---
O cariótipo deve ser solicitado em mulheres com IOP não iatrogénica	1C
A pesquisa da pré-mutação do gene <i>FMR1</i> está indicada em mulheres com IOP não iatrogénica.	1B
A pesquisa de 21OH-Ab e TPO-Ab deve ser realizada em doentes com IOP de causa desconhecida ou perante suspeita de doença autoimune.	1C

Sequelas e recomendações

Ver quadro 10.

A privação da ação estrogénica está associada a um envelhecimento prematuro dos seus órgãos-alvo, o que explica a morbilidade e mortalidade acrescidas nas doentes com IOP (Roeters Van Lennep *et al.*, 2016; Tao *et al.*, 2016; Xu *et al.*, 2020).

Sistema cardiovascular e alterações metabólicas

A IOP, quer de causa iatrogénica quer espontânea, está associada a um aumento do risco de eventos CV e a um aumento da mortalidade global (Muka *et al.*, 2016; Roeters Van Lennep *et al.*, 2016; Honigberg *et al.*, 2019; Zhu *et al.*, 2019). O maior estudo publicado até à data, envolvendo dados de mais de 300,000 mulheres, revelou que doentes com IOP apresentam um risco superior de doença CV (*hazard ratio* [HR] 1.55, 95% CI 1.38-1.73; $p < 0.0001$), com um aumento de risco de 3% por cada ano a menos na idade de menopausa (Zhu *et al.*, 2019).

Os estrogénios têm um papel importante no metabolismo da glicose, melhorando a sensibilidade à insulina. O hipoestrogenismo contribui para um aumento da insulino-resistência, obesidade central e esteatose hepática, agravando o risco CV nestas doentes (Panay *et al.*, 2020).

Perante o elevado nível de evidência do impacto da IOP no risco CV, a última atualização das guidelines do *American College of Cardiology/American Heart Association* sobre a abordagem da hipercolesterolemia, incluiu a IOP como fator de risco para início de uma estatina de intensidade moderada em doentes com 40-75 anos, sem diabetes mellitus, com colesterol LDL ≥ 70 mg/dl e um risco intermédio de doença aterosclerótica a 10 anos (7,5%-19,9%) (*ASCVD Risk Estimator+*. <https://tools.acc.org/ascvd-risk-estimator-plus>) (Grundy *et al.*, 2019).

Devem ser incentivadas estratégias de alteração de estilo de vida que contribuam para uma redução do risco CV, incluindo a cessação tabágica, a prática de exercício físico

regular e a manutenção de um peso corporal adequado (Webber *et al.*, 2016). Fatores de risco CV como a PA, o peso e hábitos tabágicos devem ser avaliados anualmente (Webber *et al.*, 2016). A avaliação analítica do perfil lipídico e da glicemia em jejum deverá ser ponderada segundo a idade da doente e o perfil de risco (Webber *et al.*, 2016; Panay *et al.*, 2020).

Apesar de vários estudos terem demonstrado os benefícios da TH no perfil de risco CV em mulheres com menopausa após os 50 anos, a evidência do seu impacto a longo prazo em mulheres com IOP é inconsistente (Muka *et al.*, 2016; Ley *et al.*, 2017; Honi-berg *et al.*, 2019; Zhu *et al.*, 2019). Atualmente, podemos inferir este benefício a partir de estudos realizados em mulheres mais velhas e a partir da evidência de uma melhoria dos marcadores de risco CV, nomeadamente marcadores de disfunção endotelial, em mulheres com IOP (Kalantaridou *et al.*, 2004; Ostberg *et al.*, 2007). Assim, é atualmente recomendado um início precoce da TH e a sua manutenção até à idade média da menopausa, de forma a melhorar o perfil de risco CV destas doentes (Webber *et al.*, 2016; Hamoda, 2017).

As mulheres com síndrome de Turner devem ser avaliadas por um cardiologista atendendo ao risco aumentado de cardiopatias congénitas, em particular, de coartação da aorta e válvula aórtica bicúspide (Webber *et al.*, 2016).

Saúde óssea

Na mulher, o pico de massa óssea é atingido por volta dos 30 anos. A privação de estrogénios antes desta idade resulta numa diminuição do pico de massa óssea, enquanto o défice de estrogénios após esta idade leva a uma perda precoce da DMO (Gallagher, 2007; Popat *et al.*, 2009). Como consequência, verifica-se um aumento do risco de fratura em doentes com IOP, em particular, quando a TH não é iniciada precocemente após o diagnóstico (Sullivan *et al.*, 2016).

O início de irregularidades menstruais antes dos 20 anos, um atraso no diagnóstico superior a 1 ano, a má adesão à TH e um estilo de vida sedentário encontram-se entre os fatores de risco estabelecidos para diminuição da DMO em doentes com IOP (Popat *et al.*, 2009; Bachelot *et al.*, 2016).

A densitometria óssea é considerada o método *gold standard* para avaliação da DMO. Assim, aquando do diagnóstico de IOP, está recomendada a avaliação basal da DMO através de densitometria, podendo ser dispensada nos casos de diagnóstico recente e início precoce de terapêutica hormonal (Webber *et al.*, 2016). Antes do atingimento do pico de massa óssea não deve ser utilizada a definição de osteoporose baseada no T-score, devendo adotar-se a designação de “DMO diminuída” nos casos de Z-score <-2 (Ferrari *et al.*, 2012). Importa ainda referir que a ferramenta de avaliação do risco de fratura FRAX® não se encontra validada em populações com idade inferior a 40 anos.

Quando a densitometria óssea inicial é normal e a TH é iniciada precocemente, não

parece justificar-se a repetição do exame. No entanto, se a avaliação inicial demonstrou uma DMO diminuída, a densitometria deverá ser repetida após 2-5 anos de TH. No caso de ocorrência de uma fratura de fragilidade ou de um agravamento da DMO, a doente deverá ser referenciada para um médico especialista em osteoporose (Kiriakova *et al.*, 2019).

Deve ser promovido um início precoce da TH com o objetivo de diminuir o risco de fratura (Burgos *et al.*, 2017; Cintron *et al.*, 2017). O tratamento farmacológico não hormonal, nomeadamente com bisfosfonatos, não deve ser considerado como terapêutica de primeira linha nas doentes com IOP e osteoporose, atendendo à possibilidade de conceção e ao perfil de segurança desfavorável destes fármacos na gravidez. A abordagem das doentes com osteoporose e contra-indicação a TH deve incluir a avaliação por um médico especialista em osteoporose para considerar as alternativas terapêuticas (Webber *et al.*, 2016).

Devem ainda ser recomendadas medidas de otimização da DMO, apesar da escassez de estudos específicos do seu benefício na população com IOP (Webber *et al.*, 2016). Estas incluem um aporte adequado de cálcio e vitamina D, a prática de exercício físico (em particular, exercício de carga), bem como a cessação tabágica e o consumo moderado de álcool. Em doentes com aporte insuficiente e/ou osteoporose estabelecida, deverá ser recomendada a suplementação de cálcio e/ou vitamina D (ver capítulo 5).

Sistema geniturinário e função sexual

A prevalência da SGUM na IOP é desconhecida mas o seu tratamento segue as mesmas orientações da SGUM em mulheres mais velhas (Webber *et al.*, 2016) (ver capítulo 4). A função sexual está frequentemente afetada nas doentes com IOP, em parte pelo envolvimento emocional associado à infertilidade, mas também pela elevada prevalência de distúrbio do desejo sexual hipoativo e da SGUM, consequências do hipoestrogenismo e hipoandrogenismo (Nappi *et al.*, 2019). Para além disso, a elevada prevalência de depressão e ansiedade, bem como os baixos níveis de autoestima destas doentes contribuem também para o compromisso da função sexual (Nappi *et al.*, 2019).

Além do tratamento médico, estas doentes devem ter acesso a medidas não farmacológicas como o aconselhamento psicológico. A terapia cognitivo-comportamental parece ter um papel importante na apreensão de um diagnóstico para o qual não estão emocionalmente preparadas (Panay *et al.*, 2020). O recurso a grupos de apoio, como o Daisy Network (<https://www.daisynetwork.org/pt-pt>) pode ter também um papel importante neste processo.

Consequências neurológicas e psiquiátricas

A maioria dos estudos sobre o impacto da IOP na função cognitiva provém de estudos realizados em doentes com menopausa cirúrgica (Benedetti *et al.*, 2001; Rocca *et al.*, 2007, 2008b, 2008a; Bove *et al.*, 2014). No entanto, a longo prazo, o hipoestrogenismo parece associar-se a uma deterioração cognitiva, quer em doentes com IOP espontâ-

nea, quer iatrogénica (Rocca *et al.*, 2007; Ryan *et al.*, 2014). A instituição precoce de TH parece diminuir o risco sem, no entanto, o eliminar (Ryan *et al.*, 2014). Para além disso, a IOP cirúrgica parece associar-se ainda a um aumento do risco de parkinsonismo (Rocca *et al.*, 2008b, 2008a) e de AVC isquémico (Rocca *et al.*, 2012), bem como de depressão major e ansiedade (Schmidt *et al.*, 2006, 2011).

Mama

As mulheres com IOP devem ser informadas de que não foi encontrado um aumento de risco de cancro da mama associado ao uso de TH neste contexto, quando iniciada precocemente e prolongada até à idade média da menopausa (Panay *et al.*, 2020). A TH pode ser uma opção terapêutica para as mulheres portadoras de mutação BRCA1/2 submetidas a anexectomia bilateral profilática, sem história pessoal de cancro da mama (Paluch-Shimon *et al.*, 2016; Webber *et al.*, 2016; Gordhandas *et al.*, 2019) (ver capítulo 6).

Recomendações	Grade
A IOP está associada a redução da esperança média de vida, sobretudo devido ao risco CV.	1A
A pressão arterial, o peso e os hábitos tabágicos devem ser avaliados anualmente para estratificação do risco CV.	2C
A IOP está associada a uma diminuição da DMO.	1C
A IOP pode associar-se a uma deterioração cognitiva que não é totalmente corrigível com a TH.	1C

As particularidades da terapêutica hormonal

Em mulheres com IOP, na ausência de uma contraindicação absoluta à terapêutica com estrogénios, a TH está recomendada para alívio da sintomatologia vasomotora, redução do risco de osteoporose, da doença CV e atrofia urogenital, e para uma melhoria da função sexual e qualidade de vida. Esta deve ser considerada, pelo menos, até à idade média da menopausa (51-52 anos) (Baber *et al.*, 2016; Cartwright *et al.*, 2016), com posterior aconselhamento de acordo com a evidência conhecida para terapêutica hormonal na pós-menopausa (Kovanci and Schutt, 2015; Sullivan *et al.*, 2016) (ver capítulo 2).

A TH em mulheres jovens com IOP tem como objetivo reproduzir a função ovárica normal. Para tal, deve privilegiar-se a utilização do 17 β -estradiol (Panay *et al.*, 2020). A via transdérmica é a mais fisiológica e associa-se a menor risco tromboembólico (Sullivan *et al.*, 2016; Cattoni *et al.*, 2020; Panay *et al.*, 2020). A dose recomendada (75-100 μ g/dia) é superior à preconizada para a mulher pós-menopausa e baseia-se na produção ovárica média de estradiol na mulher em idade reprodutiva. Nas mulheres que não tolerem ou não pretendam esta via de administração, o 17 β -estradiol por via oral (2 mg

id) constitui uma alternativa (Cattoni *et al.*, 2020). Os restantes princípios da terapêutica hormonal seguem a evidência aplicável à mulher pós-menopausa (ver capítulo 2).

Nos casos em que se pretenda uma contraceção eficaz, a associação do estradiol com o sistema intrauterino de levonogestrel de 20 µg/24h ou a contraceção hormonal combinada constituem alternativas terapêuticas. No entanto, o etinilestradiol, presente na maioria dos estroprogestativos, parece ter menos benefícios a nível da saúde óssea e CV (Langrish *et al.*, 2009; Crofton *et al.*, 2010; Cartwright *et al.*, 2016). As formulações com 17β-estradiol apresentam um perfil mais fisiológico e farmacologicamente mais seguro. Porém, os seus benefícios não contracetivos no contexto da IOP não foram estudados (Cattoni *et al.*, 2020; Panay *et al.*, 2020).

O uso de terapêutica androgénica com mulheres com IOP não está, no geral, recomendado (Sullivan *et al.*, 2016; Webber *et al.*, 2017; Panay *et al.*, 2020). Embora estas mulheres tenham algum grau de deficiência androgénica quando comparadas com mulheres jovens sem insuficiência ovárica (Sullivan *et al.*, 2016), a evidência do benefício da suplementação de testosterona nestas mulheres é contraditória (Sullivan *et al.*, 2016; Webber *et al.*, 2017; Panay *et al.*, 2020). Para além disso, não dispomos, atualmente, de dados de segurança a longo prazo (Sullivan *et al.*, 2016; Webber *et al.*, 2017). Poderá haver algum benefício na terapêutica com DHEA em pacientes com insuficiência primária da suprarrenal, no contexto de sintomatologia depressiva e diminuição da libido refratários a terapêutica de substituição com glucocorticoides e mineralocorticóides (Bornstein *et al.*, 2016).

As contraindicações à TH são semelhantes às referidas para restantes faixas etárias (ver capítulo 2).

As mulheres com IOP devem ser informadas de que a evidência sobre a eficácia e segurança das terapêuticas não hormonais é limitada.

Recomendações	Grade
Deverá ser recomendado um início precoce da TH e a sua manutenção até à idade média da menopausa, para prevenção da doença CV e do risco de fratura.	1C
A TH mantida até à idade média da menopausa não aumenta o risco de cancro da mama.	1C
Deve privilegiar-se a utilização do 17β-estradiol e da progesterona natural micro-nizada.	1C
A via transdérmica associa-se a menor risco tromboembólico.	1B
A contraceção hormonal pode ser uma opção terapêutica se não houver intenção reprodutiva. No entanto, o benefício a nível da DMO e da saúde CV é menos marcado do que com a TH.	1B

Fertilidade

Atualmente, não dispomos de um teste preditivo para identificar as mulheres em risco de IOP, pelo que os fatores de risco conhecidos devem ser avaliados nas consultas de planeamento familiar (Webber *et al.*, 2016).

As mulheres com IOP têm frequentemente uma função ovárica intermitente e imprevisível, estimando-se 4% de probabilidade de ovulação em cada mês e gravidez espontânea em 5 a 10% destas pacientes (Webber *et al.*, 2016). Assim, as mulheres com IOP que pretendam evitar uma gravidez devem ser aconselhadas a utilizar contraceção eficaz, atendendo à probabilidade de ocorrência de uma gravidez espontânea.

Não existem, atualmente, intervenções com eficácia comprovada na melhoria do prognóstico reprodutivo destas doentes (Fraison *et al.*, 2019). A suplementação com androgénios, a maturação *in vitro* de ovócitos, plasma rico em plaquetas e a terapêutica com células estaminais apresentaram resultados promissores (Hershlag and Schuster, 2002; Mamas and Mamas, 2009; Suzuki *et al.*, 2015; Ghahremani-Nasab *et al.*, 2020; Grynberg *et al.*, 2020). No entanto, atualmente, o nível de evidência destas abordagens é reduzido, pelo que a sua utilização deve ser reservada para o âmbito investigacional.

A doação de ovócitos é uma opção terapêutica reconhecida para as mulheres com IOP e desejo reprodutivo. Outras opções incluem a doação de embriões ou a adoção.

A preservação da fertilidade deve ser oferecida precocemente a doentes em risco de IOP. Em particular, a mulheres portadoras das alterações genéticas previamente referidas ou que irão ser submetidas a procedimentos que acarretem prejuízo da função ovárica, nomeadamente, terapêutica com citostáticos, imunossuppressores, radioterapia pélvica e cirurgia ovárica. No entanto, em mulheres com IOP estabelecida, esta oportunidade está ultrapassada.

Recomendações	Grade
Atualmente, não estão recomendadas intervenções terapêuticas com o objetivo de recuperar a função ovárica.	1C
A doação de ovócitos ou de embriões, bem como a adoção são opções reprodutivas válidas em mulheres com IOP.	---
Numa mulher com IOP estabelecida, a oportunidade para preservação de fertilidade está ultrapassada.	---
As técnicas de preservação da fertilidade devem ser oferecidas precocemente em doentes de risco para IOP.	---

REFERÊNCIAS

- Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on womens midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:109–150.
- Bachelot A, Nicolas C, Gricourt S, Dulon J, Leban M, Golmard JL, Touraine P. Poor compliance to hormone therapy and decreased bone mineral density in women with premature ovarian insufficiency. *PLoS One* 2016;11:1–9.
- Benedetti MD, Maraganore DM, Bower JH, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, Schaid DJ, Rocca WA. Hysterectomy, menopause, and estrogen use preceding Parkinson's disease: An exploratory case-control study. *Mov Disord* 2001;16:830–837.
- Bensing S, Giordano R, Falorni A. Fertility and pregnancy in women with primary adrenal insufficiency. *Endocrine [Internet]* 2020; Springer US Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-020-02343-z>.
- Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, Husebye ES, Merke DP, Murad MH, Stratakis CA, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:364–389.
- Bove R, Secor E, Chibnik LB, Barnes LL, Schneider JA, Bennett DA, Jager PL De. Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women. *Neurology* 2014;82:222–229.
- Burgos N, Cintron D, Latortue-Albino P, Serrano V, Rodriguez Gutierrez R, Faubion S, Spencer-Bonilla G, Erwin PJ, Hassan Murad M. Estrogen-based hormone therapy in women with primary ovarian insufficiency: a systematic review. *Endocrine [Internet]* 2017;58:413–425. Springer US.
- Cartwright B, Robinson J, Seed PT, Fogelman I, Rymer J. Hormone replacement therapy versus the combined oral contraceptive pill in premature ovarian failure: A randomized controlled trial of the effects on bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3497–3505.
- Cattoni A, Parissoni F, Porcari I, Molinari S, Masera N, Franchi M, Cesaro S, Gaudino R, Passoni P, Balduzzi A. Hormonal replacement therapy in adolescents and young women with chemo- or radio-induced premature ovarian insufficiency: Practical recommendations. *Blood Rev [Internet]* 2020;100730. Elsevier Ltd Available from: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100730>.
- Chen H, Xiao L, Li J, Cui L, Huang W. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2019:.
- Cintron D, Rodriguez-Gutierrez R, Serrano V, Latortue-Albino P, Erwin PJ, Murad MH. Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine [Internet]* 2017;55:366–375. Springer US.
- Crofton PM, Evans N, Bath LE, Warner P, Whitehead TJ, Critchley HOD, Kelnar CJH, Wallace WHB. Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: Effects on bone mass acquisition and turnover. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:707–714.
- Di-Battista A, Moysés-Oliveira M, Melaragno MI. Genetics of premature ovarian insufficiency and the association with X-autosome translocations. *Reproduction* 2020;160:R55–R64.
- Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, Foldes AJ, Adams S, Wahl DA, Stepan JJ, Vernejoul MC De, Kaufman JM. Osteoporosis in young adults: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporos Int* 2012;23:2735–2748.
- Ferrarini E, Russo L, Frussetti F, Agretti P, Marco G De, Dimida A, Gianetti E, Simoncini T, Simi P, Baldinotti F, et al. Clinical characteristics and genetic analysis in women with premature ovarian insufficiency. *Maturitas [Internet]* 2013;74:61–67. Elsevier Ireland Ltd.
- Fraison E, Crawford G, Casper G, Harris V, Ledger W. Pregnancy following diagnosis of premature ovarian insufficiency: a systematic review. *Reprod Biomed Online [Internet]* 2019;39:467–476. Elsevier Ltd.
- Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause* 2007;14:567–571.
- Gahremani-Nasab M, Ghanbari E, Jahanbani Y, Mehdizadeh A, Yousefi M. Premature ovarian failure and tissue engineering. *J Cell Physiol* 2020;235:4217–4226.
- Gordhandas S, Norquist BM, Pennington KP, Yung RL, Laya MB, Swisher EM. Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations; a systematic review of risks and benefits. *Gynecol Oncol [Internet]* 2019;153:192–200. Elsevier Inc.
- Gosden RG, Treloar SA, Martin NG, Cherkas LF, Spector TD, Faddy MJ, Silber SJ. Prevalence of premature ovarian failure in monozygotic and dizygotic twins. *Hum Reprod* 2007;22:610–615.

- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, Ferranti S De, Faiella-Tommasino J, Forman DE, *et al.* 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139:.
- Grynberg M, Jacquesson L, Sifer C. In vitro maturation of oocytes for preserving fertility in autoimmune premature ovarian insufficiency. *Fertil Steril* 2020;114:848–853.
- Guida M, Castaldi MA, Rosamilio R, Giudice V, Orio F, Selleri C. Reproductive issues in patients undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: an update. *J Ovarian Res [Internet]* 2016;9:1–8. Journal of Ovarian Research.
- Hamoda H. The British Menopause Society and Women's Health Concern recommendations on the management of women with premature ovarian insufficiency. *Post Reprod Heal* 2017;23:22–35.
- Hershlag A, Schuster MW. Return of fertility after autologous stem cell transplantation. *Fertil Steril* 2002;77:419–421.
- Honigberg MC, Zekavat SM, Aragom K, Finneran P, Klarin D, Bhatt DL, Januzzi JL, Scott NS, Natarajan P. Association of Premature Natural and Surgical Menopause with Incident Cardiovascular Disease. *JAMA - J Am Med Assoc* 2019;322:2411–2421.
- Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, Kazakos N, Kravariti M, Calis KA, Paraskevaidis EA, Sideris DA, Tsatsoulis A, Chrousos GP, *et al.* Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: Normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3907–3913.
- Kiriakova V, Cooray SD, Yeganeh L, Somarajah G, Milat F, Vincent AJ. Management of bone health in women with premature ovarian insufficiency: Systematic appraisal of clinical practice guidelines and algorithm development. *Maturitas [Internet]* 2019;128:70–80. Elsevier.
- Kirshenbaum M, Orvieto R. Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity—an update appraisal. *J Assist Reprod Genet* 2019;36:2207–2215. Journal of Assisted Reproduction and Genetics.
- Kovanci E, Schutt AK. Premature ovarian failure: Clinical presentation and treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am [Internet]* 2015;42:153–161. Elsevier Inc.
- Langrish JP, Mills NL, Bath LE, Warner P, Webb DJ, Kelnar CJ, Critchley HOD, Newby DE, Wallace WHB. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertension* 2009;53:805–811.
- Laven JSE. Primary Ovarian Insufficiency. *Semin Reprod Med* 2016;34:230–234 2016;34:230–234.
- Ley SH, Li Y, Tobias DK, Manson JAE, Rosner B, Hu FB, Rexrode KM. Duration of reproductive life span, age at menarche, and age at menopause are associated with risk of cardiovascular disease in women. *J Am Heart Assoc* 2017;6:.
- Liu AX, Shi HY, Cai ZJ, Liu A, Zhang D, Huang HF, Jin HM. Increased risk of gonadal malignancy and prophylactic gonadectomy: A study of 102 phenotypic female patients with y chromosome or Y-derived sequences. *Hum Reprod* 2014;29:1413–1419.
- Mamas L, Mamas E. Dehydroepiandrosterone supplementation in assisted reproduction: Rationale and results. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21:306–308.
- Mishra GD, Chung HF, Cano A, Chedraui P, Goulis DG, Lopes P, Mueck A, Rees M, Senturk LM, Simoncini T, *et al.* EMAS position statement: Predictors of premature and early natural menopause. *Maturitas [Internet]* 2019;123:82–88. Elsevier Ireland Ltd.
- Mishra GD, Pandeya N, Dobson AJ, Chung HF, Anderson D, Kuh D, Sandin S, Giles GG, Bruinsma F, Hayashi K, *et al.* Early menarche, nulliparity and the risk for premature and early natural menopause. *Hum Reprod* 2017;32:679–686.
- Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JSE, Fauser BCJM, Chowdhury R, Kavousi M, Franco OH. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2016;1:767–776.
- Murray A, Schoemaker MJ, Bennett CE, Ennis S, MacPherson JN, Jones M, Morris DH, Orr N, Ashworth A, Jacobs PA, *et al.* Population-based estimates of the prevalence of FMR1 expansion mutations in women with early menopause and primary ovarian insufficiency. *Genet Med* 2014;16:19–24.
- Nappi RE, Cucinella L, Martini E, Rossi M, Tiranini L, Martella S, Bosoni D, Cassani C. Sexuality in premature ovarian insufficiency. *Climacteric [Internet]* 2019;22:289–295. Taylor & Francis.
- Nelson LM. Primary Ovarian Insufficiency. *N Engl J Med* 2009;360:606–614.
- Neves A, Pais A, Ferreira S, Ramos V, Carvalho M, Estevinho A, Matoso E, Gonalves F, Carreira I, Águas F. Prevalence of cytogenetic abnormalities and FMR1 gene premutation in a Portuguese population with premature ovarian insufficiency. *Acta Med Port* 2020;in press.
- Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, Hamish Wallace W, Wang ET, Loren AW. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018;36:1994–2001.

- Oktem O, Oktay K. A novel ovarian xenografting model to characterize the impact of chemotherapy agents on human primordial follicle reserve. *Cancer Res* 2007;67:10159–10162.
- Osberg JE, Story C, Donald AE, Attar MJH, Halcox JPI, Conway GS. A dose-response study of hormone replacement in young hypogonadal women: Effects on intima media thickness and metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:557–564.
- Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso MJ, Gilbert F, Senkus E, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO clinical practice guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol* 2016;27:v103–v110.
- Paluch-Shimon S, Pagni P, Partridge AH, Abulkhair O, Cardoso MJ, Dent RA, Gelmon K, Gentilini O, Harbeck N, Margulies A, et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3). *Breast* 2017;35:203–217.
- Panay N, Anderson RA, Nappi RE, Vincent AJ, Vujovic S, Webber L, Wolfman W. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric [Internet]* 2020;23:426–446. Taylor & Francis.
- Popat VB, Calis KA, Vanderhoof VH, Cizza G, Reynolds JC, Sebring N, Troendle JF, Nelson LM. Bone mineral density in estrogen-deficient young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2277–2283.
- Qin Y, Jiao X, Simpson JL, Chen ZJ. Genetics of primary ovarian insufficiency: New developments and opportunities. *Hum Reprod Update* 2015;21:787–808.
- Rocca W, Bower J, Maragano D, Ahlskog J, Grossardt B, Andrade M, Melton III L. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause - Commentary. *Neurology* 2007;69:1074–1083.
- Rocca W, Bower J, Maragano D, Ahlskog J, Grossardt B, Andrade M, Melton III L. Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2008a;70:200–209.
- Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE, Gostout BS, Bower JH, Maragano DM, Andrade M De, Melton LJ. Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2008b;15:1050–1059.
- Rocca WA, Grossardt BR, Miller VM, Shuster LT, Brown RD. Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke. *Menopause* 2012;19:272–277.
- Roeters Van Lennep JE, Heida KY, Bots ML, Hoek A. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:178–186.
- Rossetti R, Ferrari I, Bonomi M, Persani L. Genetics of primary ovarian insufficiency. *Clin Genet* 2017;91:183–198.
- Ryan J, Scali J, Carrière I, Amieva H, Rouaud O, Berr C, Ritchie K, Ancelin ML. Impact of a premature menopause on cognitive function in later life. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2014;121:1729–1739.
- Schmidt P, Cardoso G, Ross J, Rubinow D, Bondy C. Shyness, Social Anxiety, and Impaired Self-esteem in Turner Syndrome and Premature Ovarian Failure. *JAMA* 2006;295:1374–1376.
- Schmidt PJ, Luff JA, Haq NA, Vanderhoof VH, Koziol DE, Calis KA, Rubinow DR, Nelson LM. Depression in women with spontaneous 46, XX primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:278–287.
- Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, Rossi V, Felici M De, Anderson RA, Klinger FG. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum Reprod Update* 2019;25:673–693.
- Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril [Internet]* 2016;106:1588–1599. Elsevier Inc.
- Suzuki N, Yoshioka N, Takae S, Sugishita Y, Tamura M, Hashimoto S, Morimoto Y, Kawamura K. Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2015;30:608–615.
- Tao XY, Zuo AZ, Wang JQ, Tao FB. Effect of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: A meta-analysis. *Climacteric* 2016;19:27–36.
- Utine GE, Şimşek-Kiper PÖ, Akgün-Doğan Ö, Ürel-Demir G, Alanay Y, Aktaş D, Boduroğlu K, Tunçbilek E, Alikasıfoğlu M. Fragile x-associated premature ovarian failure in a large Turkish cohort: Findings of Hacettepe Fragile X Registry. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;221:76–80.
- Visser JA, Schipper I, Laven JSE, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone: An ovarian reserve marker in primary ovarian insufficiency. *Nat Rev Endocrinol [Internet]* 2012;8:331–341. Nature Publishing Group.
- Webber L, Anderson RA, Davies M, Janse F, Vermeulen N. HRT for women with premature ovarian insufficiency: a comprehensive review. *Hum Reprod Open* 2017;2017:1–11.
- Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, Cifkova R, S de MK-S, Hogervorst E, F J, et al. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016;31:926–937.

- Wittenberger MD, Hagerman RJ, Sherman SL, McConkie-Rosell A, Welt CK, Rebar RW, Corrigan EC, Simpson JL, Nelson LM. The FMR1 premutation and reproduction. *Fertil Steril* 2007;87:456–465.
- Xu X, Jones M, Mishra GD. Age at natural menopause and development of chronic conditions and multimorbidity: Results from an Australian prospective cohort. *Hum Reprod* 2020;35:203–211.
- Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, Pandeya N, Giles GG, Bruinsma F, Brunner EJ, Kuh D, Hardy R, Avis NE, *et al.* Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Heal* 2019;4:e553–e564.
- Zhu D, Chung HF, Pandeya N, Dobson AJ, Cade JE, Greenwood DC, Crawford SL, Avis NE, Gold EB, Mitchell ES, *et al.* Relationships between intensity, duration, cumulative dose, and timing of smoking with age at menopause: A pooled analysis of individual data from 17 observational studies. *PLoS Med* 2018;15:1–19.

SITUAÇÕES ESPECIAIS

7

Patologia oncológica

Muitas mulheres são atingidas por cancro da mama, ginecológico e em outras localizações na pré, peri e pós-menopausa. Os tratamentos a que são submetidas provocam muitas vezes, de forma direta (ooforectomia) ou indireta (hormonoterapia, radioterapia e quimioterapia), hipogonadismo transitório ou definitivo com toda a plétora de sintomas que lhe são inerentes. Por outro lado, mesmo nos casos em que a função ovárica é preservada, o tratamento bem sucedido da doença oncológica pode permitir que estas mulheres venham a ter uma menopausa fisiológica com a sintomatologia que lhe está associada.

A abordagem terapêutica destas situações é sempre controversa, mas deve ser encarada numa perspetiva global de melhoria de qualidade de vida da mulher (Marino *et al.*, 2014).

Tumores hormonodependentes

Cancro de mama

Terapêutica hormonal após cancro de mama

Terapêutica hormonal sistémica A utilização da TH sistémica em mulheres sobreviventes de cancro de mama não é genericamente recomendada (NAMS, 2017).

Os diferentes estudos que incluem metanálises com estudos randomizados e observacionais demonstraram efeitos neutrais (Col *et al.*, 2005; Decker *et al.*, 2003) ou aumento de risco de recidiva de cancro de mama após TH, (Holmberg *et al.*, 2008) contudo as limitações metodológicas podem alterar essas conclusões.

O estudo HABITS, foi prematuramente suspenso pois demonstrou aumento da recorrência de cancro de mama em sobreviventes após TH (Holmberg *et al.*, 2008). Pelo contrário, o estudo de Estocolmo não demonstrou aumento de risco de recorrência no grupo com TH (von Schoultz & Rutqvist, 2005). Por estas razões é difícil estabelecer conclusões de segurança oncológica nas sobreviventes de cancro de mama sob TH.

O estudo LIBERATE (Kenemans *et al.*, 2009) que incluiu mulheres com antecedentes de cancro de mama tratadas com tibolona revelou um aumento do risco de recorrência após um seguimento de 3 anos.

As recomendações internacionais referem que após um cancro de mama os sintomas vasomotores não devem ser genericamente tratados com TH ou tibolona e aconselham a utilização de terapêutica não hormonal como os inibidores seletivos de recaptção da serotonina/noradrenalina (SSRIs/SNRIs) ou a gabapentina (Runowicz, 2016; Santen *et al.*, 2017).

No que diz respeito às terapêuticas não hormonais para controlo da sintomatologia vasomotora, importa realçar que a fluoxetina e a paroxetina estão contraindicadas nas mulheres sob terapêutica hormonal com tamoxifeno por interferirem com o metabolismo deste fármaco, levando à diminuição da formação do seu metabolito ativo o que pode ter impacto na sua eficácia (Eden, 2016; Vincent, 2015).

A gabapentina e pregabalina são anticonvulsivantes que diminuem a sintomatologia vasomotora por se ligarem aos canais de cálcio localizados no hipotálamo modulando a atividade termorreguladora. Em comparação com os SSRIs/SNRIs, a gabapentina é igualmente eficaz mas à custa de mais efeitos secundários como sonolência, tonturas e possível ideação suicida (Biglia *et al.*, 2019).

No caso de tratamentos não farmacológicos as opções são variadas, como exemplo os extratos de pólen purificado que têm uma ação semelhante aos SSRIs. O facto de não possuírem atividade estrogénica e não interferirem com a enzima CYP2D6 faz com que sejam uma boa opção nas mulheres após tratamento de cancro de mama (Biglia *et al.*, 2019). Contudo, ainda não existem estudos randomizados nesta população.

A terapia cognitivo comportamental, hipnose e as alterações do estilo de vida são outras alternativas possíveis. Para mais informações sobre tratamento não hormonal consultar o capítulo 3 deste consenso.

Recomendações	Grade
A TH pode aumentar o risco de recidiva após cancro de mama.	2A
A TH não deve ser utilizada após diagnóstico de cancro de mama.	1C

Terapêutica hormonal local Durante ou após tratamento de cancro da mama, as mulheres manifestam frequentemente sintomas de atrofia vulvovaginal e dispareunia. Os tratamentos não hormonais com hidratantes ou lubrificantes são considerados como tratamento de primeira opção. Nas mulheres com sintomas severos e persistentes em que o tratamento não hormonal não obteve resposta adequada pode optar-se pelo tratamento hormonal local.

Vários estudos observacionais que avaliaram o impacto de estrogénio vaginal em so-

breviventes de cancro de mama revelaram resultados tranquilizadores, sobretudo nas mulheres sob tamoxifeno (Le Ray *et al.*, 2012; Santen *et al.*, 2017), o mesmo não foi confirmado nas mulheres sob inibidores da aromatase (Wills *et al.*, 2012).

Nas mulheres sob inibidores da aromatase os níveis de estrogénio são mais baixos e, qualquer absorção sistémica causada pela TH local, pode pôr em causa a eficácia do tratamento. Porém, nos casos de sintomas severos e se a primeira linha de tratamento não hormonal falhar, pode, após discussão com o oncologista, ser ponderada a TH local ou a alteração da hormonoterapia para tamoxifeno (Faubion *et al.*, 2018). Uma metanálise recente sugere que existe segurança na utilização de estrogénios vaginais de baixa dosagem em sobreviventes de cancro de mama sob inibidores de aromatase (Pavlović *et al.*, 2019).

A utilização de estrogénios locais pode levar a aumento de níveis séricos de estrogénio dependendo da dose, frequência, princípio ativo e quantidade administrada (Faubion *et al.*, 2018).

Um estudo com doses ultrabaixas de estriol em combinação com *Lactobacillus acidophilus* revelou melhoria significativa da atrofia vaginal e os níveis séricos de estriol aumentaram apenas na fase inicial do tratamento (Buchholz *et al.*, 2015; Donders *et al.*, 2014). Contudo, a segurança do estriol nas sobreviventes de cancro de mama ainda não foi testada em estudos randomizados.

Não foi estabelecido aumento de risco de recorrência de cancro de mama em mulheres com história de cancro da mama sob estrogénios locais (Farrell, 2016; Le Ray *et al.*, 2012). As recomendações internacionais referem segurança relativa dos estrogénios locais com base nos estudo observacionais porém, faltam estudos definitivos randomizados (Faubion *et al.*, 2018).

Algumas sociedades científicas aprovam a utilização de estrogénios vaginais de baixa dosagem nas mulheres com cancro de mama (Farrell, 2016; *The 2020 Genitourinary Syndrome of Menopause Position Statement of The North American Menopause Society*, 2020).

A desidroeipiandrosterona vaginal (DHEA) ou prasterona e o ospemifeno oral ainda não foram estudados nas mulheres com cancro de mama pelo que a sua segurança não foi estabelecida neste grupo (Faubion *et al.*, 2018; Santen *et al.*, 2017).

Um estudo avaliou a eficácia da DHEA vaginal em diferentes doses para o tratamento sintomas vaginais em sobreviventes de cancro da mama e verificou melhoria da secura vaginal e da dispareunia, sem diferença nas mulheres sob inibidores da aromatase. Houve aumento dos níveis circulantes de estradiol quando a dose mais elevada de DHEA era utilizada (Barton *et al.*, 2018). Apesar da DHEA causar aumento dos níveis de estradiol e testosterona estes, mantem-se dentro dos valores normais da pós-menopausa (Martel *et al.*, 2016).

Um estudo recente revelou que o ospemifeno, na dose de 60 mg/dia, não aumentou

o risco de incidência e diminuiu a recorrência de cancro de mama, em mulheres com atrofia vulvovaginal (Cai *et al.*, 2020; “The 2020 Genitourinary Syndrome of Menopause Position Statement of The North American Menopause Society,” 2020).

Recomendações	Grade
Os estrogénios locais não são o tratamento de primeira linha da SGUM nas mulheres com antecedentes de cancro de mama.	2B
Os estrogénios locais não aumentam o risco de recorrência de cancro de mama. Nos casos graves poderá ser discutida com o oncologista a sua introdução.	2A

Mulheres portadoras de mutação BRCA

Não existe evidência do impacto negativo da TH nas mulheres saudáveis portadoras de variantes patogénicas de BRCA1/2 (Deli *et al.*, 2020).

Vários estudos observacionais e duas metanálises (Birrer *et al.*, 2018; Marchetti *et al.*, 2018) revelaram que a TH não aumentava o risco de cancro de mama em mulheres saudáveis portadoras de variantes patogénicas de BRCA 1/2, após ooforectomia profilática (Domchek & Kaunitz, 2016; Eisen *et al.*, 2008; Rebbeck *et al.*, 2005).

As medidas profiláticas instituídas às mulheres portadoras de variantes patogénicas BRCA 1 e BRCA 2, salpingooforectomia bilateral muitas vezes antes dos 45 anos causam menopausa cirúrgica com efeitos secundários marcados. Nas situações em que não existem antecedentes pessoais de cancro de mama a evidência sugere que a TH não aumenta esse risco e a sua utilização melhora os sintomas e a qualidade de vida. Poderá ser instituída até à idade da menopausa natural (50-51 anos). Quando se compararam diferentes tratamentos, constatou-se que a TH combinada aumenta de modo não significativo o risco de cancro de mama, enquanto que a utilização isolada de estrogénio não influenciou esse risco. Assim, pode inferir-se pela vantagem em realizar histerectomia concomitante à salpingooforectomia profilática, nas mulheres saudáveis com mutação patogénica BRCA 1/2 (Kotsopoulos *et al.*, 2018; Marchetti *et al.*, 2018). Os estrogénios isolados apresentam vantagens, quando comparados com as formulações combinadas (Vermeulen *et al.*, 2019).

Nas mulheres portadoras de variantes patogénicas BRCA 1 e BRCA 2, com antecedentes de cancro de mama e menopausa cirúrgica a TH está contraindicada (Berry, 2021; Brennan *et al.*, 2021).

As recomendações internacionais (Berry, 2021) (*National Comprehensive Cancer Network Guidelines*, 2020) referem não haver associação entre a utilização de TH e o aumento de risco de cancro de mama nas mulheres saudáveis, portadoras de variantes patogénica BRCA 1/2 submetidas a salpingooforectomia. Contudo, estas conclusões são limitadas devido à ausência de estudos randomizados.

A TH local é uma opção possível quando os tratamentos não hormonais não são eficazes (Faubion *et al.*, 2018).

O ospemifeno e a prasterona vaginal não foram avaliadas em mulheres com risco aumentado de cancro de mama pelo que não há recomendações para esta população (Faubion *et al.*, 2018).

Recomendação	Grade
Não há evidência de aumento de risco de cancro de mama com TH sistémica ou local nas mulheres saudáveis portadoras de variantes patogénicas BRCA 1/2.	2C

Patologia benigna da mama

Com a menopausa existe uma involução das glândulas mamárias, associada a uma diminuição do número de células epiteliais, mas mantem-se a funcionalidade dos elementos glandulares restantes. O parênquima, estroma e tecido adiposo da glândula mamária na pós-menopausa, são capazes de metabolizar estrogénios, progestagénios e androgénios (Dupont *et al.*, 1999).

Os estrogénios estimulam a proliferação do epitélio mamário e desse modo podem aumentar o risco de doenças proliferativas mamárias (Rohan, Negassa, Chlebowski, Lasser, *et al.*, 2008).

O estudo randomizado WHI, testou o efeito dos EEC isolados ou em associação com um progestativo, no risco de aparecimento de doença proliferativa benigna em mulheres após a menopausa e concluiu estar associado a aumento do risco (Rohan, Negassa, Chlebowski, Lasser, *et al.*, 2008), (Rohan, Negassa, Chlebowski, Habel, *et al.*, 2008).

Diferentes regimes de TH podem estar relacionados com aumento da densidade mamária, podendo alterar a interpretação da mamografia (Pettersson *et al.*, 2014). Porém, com a descontinuidade do uso verifica-se regressão desse efeito. No estudo WHI as mulheres sob TH combinada realizaram mais mamografias e foram submetidas a mais biópsias mamárias (Chlebowski *et al.*, 2008).

Em ensaios clínicos com mais de dois anos de seguimento, a mastalgia, o aumento da densidade mamária e incidência de cancro da mama não aumentou após administração de bazedoxifeno e EEC isolados (Harvey *et al.*, 2013; NAMS, 2017; Pinkerton *et al.*, 2013).

Os estudos revelaram que a tibolona não aumenta a densidade mamária e causa menos mastalgia quando comparada com os estrogénios ou estroprogestativos (Christodoulakos *et al.*, 2002).

Recomendação	Grade
A TH não está contraindicada nas mulheres com patologia benigna da mama.	2C

Tumores ginecológicos

Carcinoma do endométrio

A maioria dos tumores do endométrio é diagnosticada após a menopausa, contudo cerca de 15% pode ocorrer nas mulheres com menos de 50 anos e 5% abaixo dos 40 anos. A maioria destes câncros é diagnosticada num estágio inicial (I-II da FIGO) e apresenta bom prognóstico com sobrevivência a 5 anos superior a 85%.

Os estudos sobre a segurança da TH em mulheres tratadas por cancro do endométrio são escassos. Não há evidência de aumento das recorrências após o início da TH, embora o único ensaio clínico randomizado para avaliar este tratamento em mulheres com cancro do endométrio no estágio I tivesse sido precocemente suspenso (Barakat *et al.*, 2006).

Em 2018 foi publicada uma revisão da Cochrane que incluía estudos observacionais e randomizados e concluiu que a fiabilidade dos dados não era suficiente para recomendar TH com segurança após cancro do endométrio. Contudo, a evidência não demonstrou efeito prejudicial da TH após tratamento cirúrgico de estádios iniciais (segundo a FIGO). As decisões devem ser individualizadas tendo em conta a qualidade de vida e o risco de recorrência (Edey *et al.*, 2018).

A NAMS refere que o uso de TH pode ser considerado em mulheres sintomáticas, tratadas cirurgicamente, com doença em estádios iniciais e de baixo grau, se outras opções não forem efetivas, estando as terapêuticas não hormonais recomendadas nos casos de cancro endometrial avançado ou de alto grau (Pinkerton *et al.*, 2017).

Estudos recentes sobre os subtipos moleculares de cancro endometrial identificaram tumores com bom prognóstico como os tumores com mutação POLE, o que poderá permitir uma abordagem mais personalizada da utilização da TH no futuro (Concin *et al.*, 2021).

Em relação ao tumores de endométrio de alto grau ou doença avançada não existe informação disponível, sendo preferível nestes casos as opções não hormonais (Rees, Angioli, Coleman, Glasspool, Plotti, Simoncini, Terranova, *et al.*, 2020).

Recomendações	Grade
A utilização da TH após cancro do endométrio deverá ser individualizada.	2A
No cancro do endométrio de baixo grau ou estádios iniciais a TH pode ser considerada.	2A
No cancro do endométrio de alto grau ou doença avançada as opções não hormonais são recomendadas.	2A

Sarcomas uterinos

Os sarcomas do estroma endometrial e os leiomiossarcomas podem expressar recetores de estrogénio e progesterona e no seu tratamento podem ser utilizados inibidores da aromatase. A TH pode ter impacto negativo na evolução da doença, pelo que deve ser evitada.

Não existe evidência para indicar a utilização de TH nos sarcomas com recetores hormonais negativos (Brennan *et al.*, 2021). Contudo, um estudo clínico verificou que a remoção dos ovários durante a histerectomia não melhorou a sobrevida aos 5 anos, o que pode indiciar um efeito neutro da TH nestes casos (Kapp *et al.*, 2008).

A avaliação dos recetores hormonais a nível do tumor pode ser recomendada para orientar as decisões terapêuticas (Rees, Angioli, Coleman, Glasspool, Plotti, Simoncini, & Terranova, 2020). As opções não hormonais são preferíveis sobretudo nas doentes sob tratamento anti-estrogénico (Brennan *et al.*, 2021).

Os carcinosarcomas e adenossarcomas não são tumores hormonodependentes pelo que teoricamente a TH poderá ser utilizada (Guidozzi, 2013).

Recomendação	Grade
O uso de TH está contraindicado em mulheres com sarcoma do estroma endometrial e leiomiossarcoma.	2A

Cancro do colo do útero

Cerca de 40% nos cancros do colo do útero são diagnosticados antes dos 45 anos. O carcinoma espinhocelular/epidermoide representa 80-90% dos cancros do colo do útero e não é um tumor hormonodependente. Os adenocarcinomas, que correspondem a 10 a 20% dos tumores, apresentam recetores hormonais até 39% dos casos e têm um comportamento biológico semelhante ao carcinoma do endométrio.

Não há evidência de modificação de sobrevivência e intervalo livre de doença nas mulheres com cancro do colo do útero sob TH (Biglia *et al.*, 2015; Do *et al.*, 2016; Guidozzi, 2013).

Recomendação	Grade
O uso de TH pode ser considerado nas mulheres tratadas de cancro do colo do útero.	2C

Cancro do ovário

Os tumores do ovário ocorrem sobretudo após a menopausa, contudo, podem atingir igualmente mulheres na pré-menopausa. Histologicamente podem ser muito distin-

tos, mas cerca de 90 % são tumores epiteliais do ovário, onde se incluem os subtipos serosos (alto e baixo grau), endometrióide, células claras e mucinosos. O cancro da trompa, primário do peritонеu e epitelial do ovário são semelhantes na sua patogénese e devem ser considerados em conjunto.

Duas metanálises demonstraram que a TH em doentes com cancro epitelial do ovário não aumentava o risco de recorrência ou diminuição da sobrevivência (Li *et al.*, 2015; Pergialiotis *et al.*, 2016). Há até alguns estudos que mostraram um aumento significativo na sobrevivência global das doentes (Mascarenhas *et al.*, 2006). Contudo, o pequeno tamanho das amostras limita as conclusões em termos dos subtipos histológicos.

Em relação aos tumores serosos de alto grau ainda não existe evidência suficiente para recomendar a utilização da TH (Brennan *et al.*, 2021).

Os tumores serosos de baixo grau ocorrem em mulheres mais jovens e demonstraram expressão de recetores de estrogénio e progesterona. No tratamento destes tumores são utilizados fármacos com atividade antiestrogénica, tais como o tamoxifeno e o anastrozol. Nestas doentes a TH deverá ser evitada uma vez que não existem dados de segurança. As alternativas não hormonais deverão ser consideradas (ver capítulo 3).

Os tumores do subtipo endometrióide são potencialmente sensíveis ao estrogénio contudo a TH não revelou efeitos adversos, podendo ser considerada nos subgrupos de melhor prognóstico ou estádios iniciais (Brennan *et al.*, 2021). Nos casos de doença avançada ou doença residual a TH não está recomendada (Rees, Angioli, Coleman, Glasspool, Plotti, Simoncini, Terranova, *et al.*, 2020).

Os carcinomas das células claras estão associados a um aumento do risco de eventos tromboembólicos, facto a ter em consideração ao ponderar a utilização de TH, sobretudo nas preparações combinadas e na via oral (Bergendal *et al.*, 2016). Nos tumores mucinosos do ovário a TH pode ser considerada.

Os tumores do ovário *borderline* são considerados tumores de baixo potencial maligno e tendem a ocorrer em mulheres mais jovens. O risco de recorrência varia conforme o tipo histológico os tumores *borderline* serosos têm um risco de 50% de recorrência como tumores serosos de baixo grau. Apesar de não existirem estudos disponíveis sobre a utilização de TH nas doentes com tumores *borderline* do ovário, poderá ser ponderado o seu uso nos casos com doença completamente ressecada, sem implantes invasivos (Rees, Angioli, Coleman, Glasspool, Plotti, Simoncini, Terranova, *et al.*, 2020).

Os tumores não epiteliais incluindo os tumores das células germinativas do ovário apresentam um pico de incidência aos 20 anos e a evidência recente sugere a utilização de TH sempre que necessário (Rees, Angioli, Coleman, Glasspool, Plotti, Simoncini, Terranova, *et al.*, 2020).

No caso dos tumores dos cordões sexuais sendo, os tumores de células da granulosa os mais comuns deste grupo, são tumores que produzem hormonas esteroides e que,

por vezes, desencadeiam sintomas de hiperestrogenismo. Estes tumores apresentam uma evolução indolente, com risco de recorrência tardio e no seu tratamento podem ser utilizados inibidores da aromatase e tamoxifeno. Assim, não está recomendada a utilização da TH nos tumores de células da granulosa, as opções não hormonais devem ser preferidas (Brennan *et al.*, 2021).

Recomendação	Grade
A TH está contraindicada nos casos de tumores do ovário que expressam recetores hormonais tais como os tumores serosos de baixo grau e os tumores da granulosa.	2C

Cancro da vulva e vagina

A maioria dos cancros da vulva e vagina são carcinomas espinhocelulares, não hormonependentes. Não há evidência clínica significativa, mas um estudo observacional de longa duração não mostrou impacto negativo da TH (HR 0.17, 95% CI 0.05–0.62) (Do *et al.*, 2016; Guidozzi, 2013). Exceções são os raros adenocarcinomas vulvar e vaginal cuja evolução com TH não está estabelecida. Os melanomas são sensíveis aos estímulos hormonais mas a TH parece ser segura no tratamento dos sintomas vasomotores em mulheres com história de melanoma localizado.

Recomendação	Grade
O uso de TH pode ser considerado em doentes com cancro da vulva e vagina, exceto adenocarcinomas.	2C

Síndrome de Lynch

As cirurgias redutoras de risco, histerectomia e salpingooforectomia bilateral estão recomendadas após completar o desejo reprodutivo (após os 35-40 anos) nas mulheres portadoras de variantes patogénicas MLH1, MHS2 e MSH6. As mulheres portadoras de mutação PMS2 podem evitar a salpingooforectomia uma vez que o risco de cancro do ovário não está significativamente aumentado (Broeke *et al.*, 2018).

A TH com estrogénio isolado está recomendada até à idade natural de menopausa nas mulheres submetidas a histerectomia e salpingooforectomia (Crosbie *et al.*, 2019).

Tumores não ginecológicos

Muitos tumores, para além dos ginecológicos e mama, apresentam recetores hormonais, mas tal facto não significa que os estrogénios e a progesterona tenham influência na proliferação dessas linhas celulares e no prognóstico desses tumores (Do *et al.*, 2016).

Cancro colorretal

Os estudos observacionais revelaram que, mulheres sob TH, aquando do diagnóstico apresentavam melhor prognóstico se mantivessem o tratamento. Não há estudos sobre o impacto da TH administrada em mulheres tratadas por cancro colorectal (Do *et al.*, 2016).

Melanoma

O efeito do estrogénio nos melanócitos tem sido reconhecido desde longa data. A gravidez associa-se a aumento de pigmentação dos nevos melanocíticos. O melanoma maligno foi primeiramente descrito como tumor estrogénio dependente (Do *et al.*, 2016). É reconhecido o diferente comportamento biológico do melanoma entre homens e mulheres. Os homens tendem a progredir mais rapidamente com metastização precoce levando a aumento da mortalidade. A resposta das células melanocíticas às hormonas femininas é controversa, alguns estudos revelam efeitos protetores do estrogénio (De Giorgi *et al.*, 2017; MacKie & Bray, 2004) por outro lado, outros estudos com estrogénio isolado aumentaram o risco de melanoma maligno o que não se verificou com a associação aos progestativos (Botteri *et al.*, 2017). Os níveis de REβ no melanoma maligno podem explicar essa contradição pois este recetor tem um efeito antitumoral. Assim, a expressão de REβ está associada a melhor prognóstico e este conhecimento levou à determinação da expressão de REβ no tumor e ao uso de agonistas dos REβ no seu tratamento (De Giorgi *et al.*, 2011; Marzagalli *et al.*, 2015). Deste modo, nos tumores localizados, a suplementação estrogénica pode até ter um papel vantajoso (MacKie & Bray, 2004) porque apresentam maior expressão de REβ ao passo que nos casos avançados e metastizados a segurança da TH não está assegurada. Não existe recomendação para utilização de TH nos casos de melanoma maligno avançado ou metastizado (Deli *et al.*, 2020).

Cancros hematopoiéticos

Trata-se de um grupo variado de neoplasias malignas que envolvem as linhas celulares hematológicas, mielóides e linfóides: leucemias, linfomas tipo Hodgkin e não-Hodgkin e mieloma múltiplo. Há diferenças importantes no envolvimento das hormonas sexuais nesses tumores. Os linfomas têm, maior incidência e pior prognóstico, nos homens do que nas mulheres. As leucemias tendem também a ter maior incidência nos homens do que nas mulheres.

Os estrogénios influenciam a proliferação e diferenciação das células hematopoiéticas e linhas celulares de leucemia. O estudo WHI não revelou nenhuma alteração na incidência desse tipo de tumores nas mulheres que fizeram TH, quando comparadas com placebo. As mulheres que fazem transplante de células estaminais para tratamento de cancro hematológico têm elevado risco de desenvolver falência ovárica e têm indicação para TH. O uso desta terapêutica não se associa a maior taxa de recorrências ou de outras implicações negativas (Do *et al.*, 2016).

Os estudos mais recentes (Yang *et al.*, 2017) que abordam o uso de TH após terapias dirigidas a doenças hematológicas malignas não verificaram aumento na recorrência.

Tumores cerebrais

Os meningiomas e os gliomas podem ser sensíveis aos estrogénios e progesterona, pelo que a TH pode estimular o seu crescimento e recorrência. Os meningiomas expressam recetores de progesterona em 50 a 83% dos casos e recetores de estrogénios até 8% dos casos. O crescimento dos meningiomas está essencialmente relacionado com a progesterona embora não se possa excluir a influência dos estrogénios e dos androgénios.

Cancro gástrico

Os casos de cancro gástrico com recetores de estrogénio positivos são geralmente mais disseminados e menos diferenciados. As taxas de sobrevivência pós-operatória são significativamente piores nos casos positivos para recetores de estrogénio e progesterona. A TH não está recomendada (Rahman & Cao, 2016).

Cancro fígado

Um estudo caso-controlo (Hassan *et al.*, 2017) revelou uma diminuição da incidência de cancro hepatocelular e melhor sobrevida geral entre doentes que receberam TH. O papel dos estrogénios deve-se ao seu efeito antioxidante e antiinflamatório prevenindo a fibrose que é um passo determinante na carcinogénese hepática.

Cancro pâncreas

Uma metanálise (Tang *et al.*, 2015) revelou que o risco de cancro do pâncreas não está associado ao uso de hormonas exógenas, pelo que o uso da TH não está contraindicado.

Cancro pulmão

O cancro do pulmão tem sido considerado como um tumor estrogénio dependente. A aplicação de agentes antiestrogénio e inibidores da aromatase no tratamento do cancro do pulmão tem sido investigada (Hsu *et al.*, 2017) pelo que o uso de estrogénios como parte da TH deve ser evitado.

Cancro rim

Vários estudos demonstraram não existir relação entre TH e cancro do rim (Karami *et al.*, 2013), pelo que a TH pode ser oferecida a sobreviventes desta neoplasia.

Cancro bexiga

O cancro da bexiga é mais agressivo no sexo feminino e expressa recetores de estrogénios em 12 a 18% dos casos. O tamoxifeno tem sido um medicamento eficaz em controlar a progressão de alguns destes tumores.

Deve ser considerado um tumor sensível aos estrogénios e, embora nenhuma evidência clínica esteja disponível, a TH não deve ser prescrita (Godoy *et al.*, 2016).

Cancro tiroide

O cancro da tiroide é mais frequente na mulher. No tratamento destes tumores é utilizada a tiroxina em doses que promovem um hipertiroidismo subclínico de modo a frenar a produção de TSH e diminuir a recorrência do tumor. Este hipertiroidismo subclínico aumenta o risco de doença CV e acelera a perda de massa óssea, situações que podem beneficiar com a utilização de TH.

Assim, o cancro da tiroide não deve ser considerado contraindicação para a TH (Moleti *et al.*, 2017).

Recomendações	Grade
O uso de TH pode ser considerado em doentes com cancro colorretal.	2C
A TH pode ser considerada em mulheres com melanoma maligno localizado sendo de evitar na doença metastática.	2B
A TH é o tratamento recomendado para as mulheres com sinais de falência ovárica após cancro hematológico.	2C
A TH deve ser evitada em doentes tratadas de gliomas ou meningiomas embora o uso de estrogénios isolados possa ser ponderado no caso dos meningiomas.	2C
Antecedentes de cancro do fígado, do pâncreas e do rim não contraindicam a TH.	2C
A TH está contraindicada nos cancros considerados hormonodependentes tais como o cancro gástrico, o cancro do pulmão e o cancro da bexiga.	2C
A TH pode ser considerada nos casos de cancro da tiroide podendo ter benefícios sempre que o tratamento da doença induza um hipertiroidismo subclínico.	2C

REFERÊNCIAS

- Barakat, R. R., Bundy, B. N., Spirtos, N. M., Bell, J., Mannel, R. S., & Mackey, D. (2006). Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: A gynecologic oncology group study. *Journal of Clinical Oncology*, 24(4), 587–592. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.8464>
- Barton, D. L., Sloan, J. A., Shuster, L. T., Gill, P., Griffin, P., Terstrie, S. A., Rana, F. N., Dockter, T., & Atherton, P. J. (2018). HHS Public Access. *Support Care Cancer*, 26(2), 643–650. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3878-2>. Evaluating
- Benson, V. S., Kirichek, O., Beral, V., & Green, J. (2015). Menopausal hormone therapy and central nervous system tumor risk: Large UK prospective study and meta-analysis. *International Journal of Cancer*, 136(10), 2369–2377. <https://doi.org/10.1002/ijc.29274>
- Bergendal, A., Kieler, H., Sundström, A., Hirschberg, A. L., & Kocaska-Maras, L. (2016). Risk of venous thromboembolism associated with local and systemic use of hormone therapy in peri- and postmenopausal women and in relation to type and route of administration. *Menopause*, 23(6), 593–599. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000611>

- Berry, M. P. (2021). *Genetic / Familial High-Risk Assessment : Breast , Ovarian , and Pancreatic*.
- Biglia, N., Bounous, V. E., De Seta, F., Lello, S., Nappi, R. E., & Paoletti, A. M. (2019). Non-hormonal strategies for managing menopausal symptoms in cancer survivors: An update. *Ecancermedicalscience*, 13, 1–15. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2019.909>
- Biglia, N., Bounous, V. E., Isabetta, Sgro, L. G., iuseppe, D'Alonzo, M., & Gallo, M. (2015). Treatment of climacteric symptoms in survivors of gynaecological cancer. *Maturitas*, 82(3), 296–298. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.07.006>
- Birrer, N., Chinchilla, C., Del Carmen, M., & Dizon, D. S. (2018). Is Hormone Replacement Therapy Safe in Women with a BRCA Mutation? *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*, 41(3), 313–315. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000269>
- Botteri, E., Støer, N. C., Sakshaug, S., Graff-Iversen, S., Vangen, S., Hofvind, S., Ursin, G., & Weiderpass, E. (2017). Menopausal hormone therapy and risk of melanoma: Do estrogens and progestins have a different role? *International Journal of Cancer*, 141(9), 1763–1770. <https://doi.org/10.1002/ijc.30878>
- Brennan, A., Brennan, D., Rees, M., & Hickey, M. (2021). Management of menopausal symptoms and ovarian function preservation in women with gynecological cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, 31(3), 352–359. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002032>
- Broeke, S. W. T., Klift, H. M. V., Tops, C. M. J., Aretz, S., Bernstein, I., Buchanan, D. D., Chapelle, A. Dela, Capella, G., Clendenning, M., Engel, C., Gallinger, S., Garcia, E. G., Figueiredo, J. C., Haile, R., Hampel, H. L., Hopper, J. L., Hoogerbrugge, N., Doeberitz, M. V. K., Marchand, L. Le, . . . Win, A. K. (2018). Cancer Risks for PMS2-associated lynch syndrom. *Journal of Clinical Oncology*, 36(29), 2961–2968. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.4777>
- Buchholz, S., Mögele, M., Lintermans, A., Bellen, G., Prasauskas, V., Ortmann, O., Grob, P., Neven, P., & Donders, G. (2015). Vaginal estriol-lactobacilli combination and quality of life in endocrine-treated breast cancer. *Climacteric*, 18(2), 252–259. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.991301>
- Cai, B., Simon, J., Villa, P., Biglia, N., Panay, N., Djumaeva, S., Particco, M., Kanakamedala, H., & Altomare, C. (2020). Maturitas No increase in incidence or risk of recurrence of breast cancer in ospemifene-treated patients with vulvovaginal atrophy (VVA). *Maturitas*, 142(June), 38–44. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.06.021>
- Chlebowski, R. T., Anderson, G., Pettinger, M., Lane, D., Langer, R. D., Gillian, M. A., Walsh, B. W., Chen, C., & McTiernan, A. (2008). Estrogen plus progestin and breast cancer detection by means of mammography and breast biopsy. *Archives of Internal Medicine*, 168(4), 370–377. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.123>
- Christodoulakos, G. E., Lambrinoudaki, I. V., Vourtsi, A. D., Panoulis, K. P., Kelekis, D. A., & Creatsas, G. C. (2002). Mammographic changes associated with raloxifene and tibolone therapy in postmenopausal women: a prospective study. In *Menopause* (New York, N.Y.) (Vol. 9, Issue 2, pp. 110–116). <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/cochrane/central/articles/416/CN-00378416/frame.html>
- Col, N. F., Kim, J. A., & Chlebowski, R. T. (2005). *Research article Menopausal hormone therapy after breast cancer : a meta-analysis and critical appraisal of the evidence*. 7(4), 535–540. <https://doi.org/10.1186/bcr1035>
- Concin, N., Matias-Guiu, X., Vergote, I., Cibula, D., Mirza, M. R., Marnitz, S., Ledermann, J., Bosse, T., Chargari, C., Fagotti, A., Fotopoulou, C., Gonzalez Martin, A., Lax, S., Lorusso, D., Marth, C., Morice, P., Nout, R. A., O'Donnell, D., Querleu, D., . . . Creutzberg, C. L. (2021). ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*, 31(1), 12–39. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002230>
- Crosbie, E. J., Ryan, N. A. J., Arends, M. J., Bosse, T., Burn, J., Cornes, J. M., Crawford, R., Eccles, D., Frayling, I. M., Ghaem-Maghami, S., Hampel, H., Kauff, N. D., Kitchener, H. C., Kitson, S. J., Manchanda, R., McMahon, R. F. T., Monahan, K. J., Menon, U., Möller, P., . . . Wood, N. (2019). The Manchester International Consensus Group recommendations for the management of gynecological cancers in Lynch syndrome. *Genetics in Medicine*, 21(10), 2390–2400. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0489-y>
- De Giorgi, V., Gori, A., Grazzini, M., Rossari, S., Scarfi, F., Corciova, S., Verdelli, A., Lotti, T., & Massi, D. (2011). Estrogens, estrogen receptors and melanoma. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 11(5), 739–747. <https://doi.org/10.1586/era.11.42>
- De Giorgi, V., Gori, A., Savarese, I., D'Errico, A., Scarfi, F., Papi, F., Maio, V., Covarelli, P., Massi, D., & Gandini, S. (2017). Role of BMI and hormone therapy in melanoma risk: a case–control study. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 143(7), 1191–1197. <https://doi.org/10.1007/s00432-017-2387-5>
- Decker, D. A., Pettinga, J. E., VanderVelde, N., Huang, R. R., Kestin, L., & Burdakin, J. H. (2003). Estrogen replacement therapy in breast cancer survivors: A matched-controlled series. *Menopause*, 10(4), 277–285. <https://doi.org/10.1097/01.GME.0000061806.76067.E9>
- Deli, T., Orosz, M., & Jakab, A. (2020). *Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors – Review of the Literature*. 63–78.

- Do, C. L. K., Mbbs, E. K., Sood, R., Thielen, J. M., Jatoui, A., & Faubion, S. S. (2016). *Menopausal hormone therapy in cancer survivors: a narrative review of the literature*. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.07.018>
- Domchek, S., & Kaunitz, A. M. (2016). Nams practice pearl use of systemic hormone therapy in BRCA mutation carriers. *Menopause*, 23(9), 1026–1027. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000724>
- Donders, G., Neven, P., Moegle, M., Lintermans, A., Bellen, G., Prasauskas, V., Grob, P., Ortmann, O., & Buchholz, S. (2014). Ultra-low-dose estradiol and Lactobacillus acidophilus vaginal tablets (Gynoflor®) for vaginal atrophy in postmenopausal breast cancer patients on aromatase inhibitors: Pharmacokinetic, safety, and efficacy phase I clinical study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 145(2), 371–379. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2930-x>
- Dupont, W. D., Page, D. L., Parl, F. F., Plummer, W. D., Schuyler, P. A., Kasami, M., & Jensen, R. A. (1999). Estrogen replacement therapy in women with a history of proliferative breast disease. *Cancer*, 85(6), 1277–1283. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19990315\)85:6<1277::AID-CNCR9>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19990315)85:6<1277::AID-CNCR9>3.0.CO;2-E)
- Eden, J. (2016). Managing menopausal symptoms after breast cancer. *European Journal of Endocrinology*, 174(3), R71–R77. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0814>
- Edey, K. A., Rundle, S., & Hickey, M. (2018). Hormone replacement therapy for women previously treated for endometrial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(5). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008830.pub3>
- Eisen, A., Lubinski, J., Gronwald, J., Moller, P., Lynch, H. T., Klijn, J., Kim-Sing, C., Neuhausen, S. L., Gilbert, L., Ghadirian, P., Manoukian, S., Rennert, G., Friedman, G., Isaacs, C., Rosen, E., Rosen, B., Daly, M., Sun, P., Narod, S. A., ... Shulman, L. (2008). Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*, 100(19), 1361–1367. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn313>
- Farrell, R. (2016). ACOG Committee Opinion No. 659 Summary: The Use of Vaginal Estrogen in Women With a History of Estrogen-Dependent Breast Cancer. *Obstetrics and Gynecology*, 127(3), 618–619. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001349>
- Faubion, S. S., Larkin, L. C., Stuenkel, C. A., Bachmann, G. A., Chism, L. A., Kagan, R., Kaunitz, A. M., Krychman, M. L., Parish, S. J., Partridge, A. H., Pinkerton, J. V., Rowen, T. S., & Shapiro, M. (2018). *Management of genitourinary syndrome of menopause in women with or at high risk for breast cancer: consensus recommendations from The North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health*. 25(6), 1–13. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001121>
- Godoy, G., Gakis, G., Smith, C. L., & Fahmy, O. (2016). Effects of androgen and estrogen receptor signaling pathways on bladder cancer initiation and progression. *Bladder Cancer*, 2(2), 127–137. <https://doi.org/10.3233/BLC-160052>
- Guidozzi, F. (2013). Estrogen therapy in gynecological cancer survivors. *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society*, 16(6), 611–617. <https://doi.org/10.3109/13697137.2013.806471>
- Harland, T. A., Freeman, J. L., Davern, M., McCracken, D. J., Celano, E. C., Lillehei, K., Olson, J. J., & Ormond, D. R. (2018). Progesterone-only contraception is associated with a shorter progression-free survival in premenopausal women with WHO Grade I meningioma. *Journal of Neuro-Oncology*, 136(2), 327–333. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2656-9>
- Harvey, J. A., Pinkerton, J. V., Barakat, E. C., Shi, H., Chines, A. A., & Mirkin, S. (2013). Breast density changes in a randomized controlled trial evaluating bazedoxifene/conjugated estrogens. *In Menopause* (Vol. 20, Issue 2, pp. 138–145). <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1097/gme.0b013e318271f5e7>
- Hassan, M. M., Botrus, G., Abdel-Wahab, R., Wolff, R. A., Li, D., Tweardy, D., Phan, A. T., Hawk, E., Javle, M., Lee, J. S., Torres, H. A., Rashid, A., Lenzi, R., Hassabo, H. M., Abaza, Y., Shalaby, A. S., Lacin, S., Morris, J., Patt, Y. Z., ... Kaseb, A. O. (2017). Estrogen Replacement Reduces Risk and Increases Survival Times of Women With Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 15(11), 1791–1799. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.05.036>
- Holmberg, L., Iversen, O. E., Rudenstam, C. M., Hammar, M., Kumpulainen, E., Jaskiewicz, J., Jassem, J., Dobaczewska, D., Fjøsne, H. E., Peralta, O., Arriagada, R., Holmqvist, M., & Maenpa, J. (2008). Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *Journal of the National Cancer Institute*. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn058>
- Hsu, L. H., Chu, N. M., & Kao, S. H. (2017). Estrogen, estrogen receptor and lung cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(8), 1–17. <https://doi.org/10.3390/ijms18081713>
- Kapp, D. S., Shin, J. Y., & Chan, J. K. (2008). Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: Emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer*, 112(4), 820–830. <https://doi.org/10.1002/cncr.23245>
- Karami, S., Daugherty, S. E., Schonfeld, S. J., Park, Y., Hollenbeck, A. R., Grubb, R. L., Hofmann, J. N., Chow, W. H., & Purdue, M. P. (2013). Reproductive factors and kidney cancer risk in 2 us cohort studies, 1993–2010. *American Journal of Epidemiology*, 177(12), 1368–1377. <https://doi.org/10.1093/aje/kws406>
- Kenemans, P., Bundred, N. J., Foidart, J. M., Kubista, E., von Schoultz, B., Sismondi, P., Vassilopoulou-Sellin, R., Yip, C. H., Egberts,

- J., Mol-Arts, M., Mulder, R., van Os, S., & Beckmann, M. W. (2009). Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70341-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70341-3)
- Kotsopoulos, J., Gronwald, J., Karlan, B. Y., Huzarski, T., Tung, N., Moller, P., Armel, S., Lynch, H. T., Senter, L., Eisen, A., Singer, C. F., Foulkes, W. D., Jacobson, M. R., Sun, P., Lubinski, J., Narod, S. A., Pal, T., Wiesner, G., Eng, C., . . . Isaacs, C. (2018). Hormone replacement therapy after oophorectomy and breast cancer risk among BRCA1 mutation carriers. *JAMA Oncology*, 4(8), 1059–1065. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0211>
- Le Ray, I., Dell'Aniello, S., Bonnetain, F., Azoulay, L., & Suissa, S. (2012). Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients: A nested case-control study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 135(2), 603–609. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2198-y>
- Li, D., Ding, C. Y., & Qiu, L. H. (2015). Postoperative hormone replacement therapy for epithelial ovarian cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncology*, 139(2), 355–362. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.07.109>
- Mackie, R. M., & Bray, C. A. (2004). Hormone replacement therapy after surgery for stage 1 or 2 cutaneous melanoma. *British Journal of Cancer*, 90(4), 770–772. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601595>
- Marchetti, C., De Felice, F., Boccia, S., Sassu, C., Di Donato, V., Pergnola, G., Palaia, I., Monti, M., Muzii, L., Tombolini, V., & Benedetti Panici, P. (2018). Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A meta-analysis. In *Critical Reviews in Oncology/Hematology* (Vol. 132, Issue June, pp. 111–115). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.09.018>
- Marino, J. L., Saunders, C. M., Emery, L. I., Green, H., Doherty, D. A., & Hickey, M. (2014). Nature and severity of menopausal symptoms and their impact on quality of life and sexual function in cancer survivors compared with women without a cancer history. *Menopause*, 21(3), 267–274. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182976f46>
- Martel, C., Labrie, F., Archer, D. F., Ke, Y., Gonthier, R., Simard, J. N., Lavoie, L., Vaillancourt, M., Montesino, M., Balser, J., & Moynour, É. (2016). Serum steroid concentrations remain within normal postmenopausal values in women receiving daily 6.5 mg intravaginal prasterone for 12 weeks. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 159, 142–153. <https://doi.org/10.1016/j.jsmb.2016.03.016>
- Marzagalli, M., Casati, L., Moretti, R. M., Marelli, M. M., & Limonta, P. (2015). Estrogen receptor β agonists differentially affect the growth of human melanoma cell lines. *PLoS ONE*, 10(7), 1–22. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134396>
- Mascarenhas, C., Lambe, M., Bellocco, R., Bergfeldt, K., Riman, T., Persson, I., & Weiderpass, E. (2006). Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis, and ovarian cancer survival. *International Journal of Cancer*, 119(12), 2907–2915. <https://doi.org/10.1002/ijc.22218>
- Moleti, M., Sturniolo, G., Di Mauro, M., Russo, M., & Vermiglio, F. (2017). Female reproductive factors and differentiated thyroid cancer. *Frontiers in Endocrinology*, 8(MAY). <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00111>
- NAMS. (2017). The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 24(7), 728–753. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000921>
- Pavlović, R. T., Janković, S. M., Milovanović, J. R., Stefanović, S. M., Folić, M. M., Milovanović, O. Z., Mamillapalli, C., & Milosavljević, M. N. (2019). The Safety of Local Hormonal Treatment for Vulvovaginal Atrophy in Women With Estrogen Receptor-positive Breast Cancer Who Are on Adjuvant Aromatase Inhibitor Therapy: Meta-analysis. In *Clinical Breast Cancer* (Vol. 19, Issue 6, pp. e731–e740). <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.07.007>
- Pergialiotis, V., Pitsouni, E., Prodromidou, A., Frountzas, M., Perrea, D. N., & Vlachos, G. D. (2016). Hormone therapy for ovarian cancer survivors: Systematic review and meta-analysis. *Menopause*, 23(3), 335–342. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000508>
- Pettersson, A., Graff, R. E., Ursin, G., Dos Santos Silva, I., McCormack, V., Baglietto, L., Vachon, C., Bakker, M. F., Giles, G. G., Chia, K. S., Czene, K., Eriksson, L., Hall, P., Hartman, M., Warren, R. M. L., Hislop, G., Chiarelli, A. M., Hopper, J. L., Krishnan, K., . . . Tamimi, R. M. (2014). Mammographic density phenotypes and risk of breast cancer: A meta-analysis. In *Journal of the National Cancer Institute* (Vol. 106, Issue 5). <https://doi.org/10.1093/jnci/dju078>
- Pinkerton, J. A. V., Aguirre, F. S., Blake, J., Cosman, F., Hodis, H., Hoffstetter, S., Kaunitz, A. M., Kingsberg, S. A., Maki, P. M., Manson, J. A. E., Marchbanks, P., McClung, M. R., Nachtigall, L. E., Nelson, L. M., Pace, D. T., Reid, R. L., Sarrel, P. M., Shifren, J. L., Stuenkel, C. A., & Utian, W. H. (2017). The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. In *Menopause* (Vol. 24, Issue 7, pp. 728–753). <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000921>
- Pinkerton, J. A. V., Harvey, J. A., Pan, K., Thompson, J. R., Ryan, K. A., Chines, A. A., & Mirkin, S. (2013). Breast effects of bazedoxifene-conjugated estrogens: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics and Gynecology*, 121(5), 959–968. <https://doi.org/10.1016/j.obgyn.2013.04.018>

org/10.1097/AOG.0b013e31828c5974

- Rahman, M. S. U., & Cao, J. (2016). Estrogen receptors in gastric cancer: Advances and perspectives. *World Journal of Gastroenterology*, 22(8), 2475–2482. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i8.2475>
- Rebbeck, T. R., Friebe, T., Wagner, T., Lynch, H. T., Garber, J. E., Daly, M. B., Isaacs, C., Olopade, O. I., Neuhausen, S. L., Van't Veer, L., Eeles, R., Evans, D. G., Tomlinson, G., Matloff, E., Narod, S. A., Eisen, A., Domchek, S., Armstrong, K., & Weber, B. L. (2005). Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: The PROSE Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 23(31), 7804–7810. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.00.8151>
- Rees, M., Angioli, R., Coleman, R. L., Glasspool, R., Plotti, F., Simoncini, T., & Terranova, C. (2020). European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer: focus on menopausal symptoms and osteoporosis. *Maturitas*, 134(xxxx), 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.01.005>
- Rees, M., Angioli, R., Coleman, R. L., Glasspool, R., Plotti, F., Simoncini, T., Terranova, C., & Hospital, J. R. (2020). Maturitas European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer : focus on menopausal symptoms and osteoporosis. *Maturitas*, 134, 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.01.005>
- Rohan, T. E., Negassa, A., Chlebowski, R. T., Habel, L., McTiernan, A., Ginsberg, M., Wassertheil-smoller, S., & Page, D. L. (2008). *Conjugated Equine Estrogen and Risk of Benign Proliferative Breast Disease : A Randomized Controlled Trial*. 563–571. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn075>
- Rohan, T. E., Negassa, A., Chlebowski, R. T., Lasser, N. L., McTiernan, A., Schenken, R. S., Ginsberg, M., Wassertheil-Smoller, S., & Page, D. L. (2008). Estrogen plus progestin and risk of benign proliferative breast disease. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 17(9), 2337–2343. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0380>
- Runowicz, C. D. (2016). ARTICLE TITLE : American Cancer Society / American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline American Cancer Society / American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin*, 66(1), 43–73. <https://doi.org/10.3322/caac.21319>
- Santen, R. J., Stuenkel, C. A., Davis, S. R., Pinkerton, J. A. V., Gompel, A., & Lumsden, M. A. (2017). Managing menopausal symptoms and associated clinical issues in breast cancer survivors. In *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (Vol. 102, Issue 10, pp. 3647–3661). <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01138>
- Tang, B., Lv, J., Li, Y., Yuan, S., Wang, Z., & He, S. (2015). Relationship between female hormonal and menstrual factors and pancreatic cancer. *Medicine (United States)*, 94(7), e177. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000177>
- The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. (2020). *Menopause (New York, N.Y.)*, 27(9), 976–992. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001609>
- Vermeulen, R. F. M., Korse, C. M., Kenter, G. G., Brood-Van Zanten, M. M. A., & Van Beurdena, M. (2019). Safety of hormone replacement therapy following risk-reducing salpingo-oophorectomy: Systematic review of literature and guidelines. *Climacteric*, 22(4), 352–360. <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1582622>
- Vincent, A. J. (2015). Management of menopause in women with breast cancer. *Climacteric*, 18(5), 690–701. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.996749>
- von Schoultz, E., & Rutqvist, L. E. (2005). Menopausal hormone therapy after breast cancer: The Stockholm randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji071>
- Wills, S., Ravipati, A., Venuturumilli, P., Kresge, C., Folked, E., Dowsett, M., Hayes, D. F., & Decker, D. A. (2012). Effects of vaginal estrogens on serum estradiol levels in postmenopausal breast cancer survivors and women at risk of breast cancer taking an aromatase inhibitor or a selective estrogen receptor modulator. *Journal of Oncology Practice*, 8(3), 144–149. <https://doi.org/10.1200/JOP.2011.000352>
- Yang, X., Wang, C., He, X., Wei, J., Wang, Y., Li, X., & Xu, L. P. (2017). Hormone therapy for premature ovarian insufficiency patients with malignant hematologic diseases. *Climacteric*, 20(3), 268–273. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1309382>

Patologia ginecológica benigna

Leiomiomas uterinos

Os miomas uterinos são a neoplasia benigna uterina mais frequente, afetando mais de 80% das mulheres em idade reprodutiva e causando morbidade em mais de 30% (Seracchioli *et al.*, 2006, 2003, 2000). São tumores hormonodependentes e contêm receptores de estrogénios e de progesterona em maior quantidade do que o miométrio circundante. Após a menopausa, os miomas uterinos diminuem de dimensões de uma forma proporcional à redução dos níveis hormonais. Existe também uma atrofia do endométrio e tudo se conjuga para que se verifique a extinção dos sintomas associados aos miomas uterinos (Segars *et al.*, 2014; Sener *et al.*, 1996).

A utilização de TH nas mulheres com fibromiomas tem sido muito debatida devido à suscetibilidade destes tumores às hormonas sexuais. A probabilidade do reaparecimento de sintomas pode depender da localização do mioma, maior no caso de miomas submucosos (Akkad *et al.*, 1995), do tipo estrogénio e progestativo, dose e via de administração (Palomba *et al.*, 2005; Sener *et al.*, 1996). Tanto para o estrogénio como para o progestativo devem ser escolhidos regimes com baixas doses (Moro *et al.*, 2019). A tibolona é um esteroide sintético cujos metabolitos ativos têm efeitos estrogénicos, progestativo e androgénico e a sua utilização na mulher pós-menopausa não foi associada a um aumento do volume uterino ou a crescimento significativo dos miomas (Ang *et al.*, 2001; Fedele *et al.*, 2000).

Os SERMs são um grupo de compostos capazes de induzir respostas específicas no tecido alvo, agindo como agonistas ou antagonistas dos receptores de estrogénio (An, 2016), tendo demonstrado um bom perfil de tolerabilidade e sendo eficazes no tratamento de complicações associadas à menopausa (Del Pup, 2016; Johnson and Hauck, 2020). O seu impacto sobre os miomas uterinos ainda é mal conhecido embora não haja evidência que cause crescimento destes tumores ou recorrência da sintomatologia associada.

A TH não está contraindicada em mulheres com miomas uterinos porém é fundamental a escolha do regime terapêutico mais adequado no sentido de evitar o crescimento dos tumores e a recorrência dos sintomas. As mulheres com fibromiomas a fazer TH devem ser examinadas periodicamente e a terapêutica deve ser interrompida sempre que os miomas aumentarem de tamanho ou surjam hemorragias uterinas anormais (Moro *et al.*, 2019).

O uso de TH nas mulheres com miomas uterinos não tem sido alvo de estudos consistentes. Numa revisão da literatura sobre o impacto da TH na pós-menopausa nos miomas uterinos 17 estudos foram identificados como relevantes, 15 estudos eram prospetivos, destes 9 eram randomizados e controlados, e apenas 2 retrospectivos. A maioria destes estudos foi realizada anos 90, incluiu pequenas populações, sem critérios claros de randomização, em que se investigavam de modo comparativo diferentes tipos de TH. A análise estatística não tinha a robustez suficiente para tirar conclusões (Moro *et al.*, 2019).

O tamanho dos miomas pode ser influenciado pelo tipo de hormonas utilizadas em TH, bem como pelas doses e vias de administração. A administração por via transdérmica foi, nalguns estudos, associada a crescimento dos miomas (Sener *et al.*, 1996), porém noutros essa situação não se confirmou (Palomba *et al.*, 2001b). O facto de terem sido associados progestativos diferentes, em doses também diferentes, pode explicar os resultados obtidos, uma vez que os níveis séricos de estrogénios foram semelhantes.

Uma revisão sistemática de cinco estudos randomizados (Ang *et al.*, 2001) revelou que a TH causou o crescimento dos miomas, mas não aumentou a sintomatologia associada.

Num estudo retrospectivo (Chang *et al.*, 2013) foi feita análise comparativa entre mulheres com miomas uterinos com e sem TH, sendo o estrogénio administrado via transdérmica ou via oral. Os autores concluíram que não houve aumento estatisticamente significativo do volume dos miomas em qualquer um dos grupos de TH.

A utilização de tibolona em mulheres com miomas foi analisada em cinco estudos, quatro prospetivos randomizados e um observacional. Num dos estudos, para além do volume uterino foi avaliado o fluxo vascular das artérias que habitualmente se encontra mais baixo em úteros miomatosos. No final e comparativamente com o grupo controlo, não se verificou aumento do volume dos miomas no grupo que foi tratado com 2,5 mg de tibolona e o índice de pulsatilidade das artérias uterinas aumentou (Gregoriou *et al.*, 2001, 1997).

O raloxifeno é um SERM de segunda geração que exerce uma atividade antagonista do estrogénio na mama e endométrio, mas atua como um agonista do estrogénio no osso. A sua influência nos miomas foi investigada em dois estudos (Palomba *et al.*, 2005, 2001a). No primeiro estudo, após um ano, o volume dos leiomiomas em mulheres tratadas com raloxifeno reduziu significativamente comparado ao grupo controle. Por outro lado, a incidência e o número de amenorreia e a gravidade da hemorragia uterina anormal foi comparável entre os dois grupos (Palomba *et al.*, 2001a). Noutro estudo, prospetivo randomizado e duplamente cego, os miomas mostraram uma redução significativa de volume ($141,7 \pm 37,8$ versus $116,3 \pm 27,4$ cm³), tanto em comparação com os valores basais como com o tamanho dos miomas no grupo de controle ($150,3 \pm 58,7$ versus $150,4 \pm 58,0$ cm³) (Palomba *et al.*, 2005).

Em conclusão, para as mulheres com miomas uterinos, a escolha do regime terapêutico mais adequado de TH é crucial para evitar o crescimento dos miomas e os sintomas associados. A decisão de prescrever ou não a TH requer ponderação sobre benefícios e riscos, e o envolvimento da mulher na decisão terapêutica.

Recomendações	Grade
A TH com estrogénios e progestativos pode estar associada ao crescimento dos miomas e é dose dependente.	2C
A tibolona e os SERMs não revelaram efeitos no aumento do volume dos miomas nem na recorrência da sintomatologia.	2C

Endometriose

A endometriose é definida como a presença de tecido endometrial funcionante, glândulas e estroma, em localização extrauterina com tendência para invasão e infiltração. É uma doença crônica associada a dor pélvica, dispareunia, disúria, dismenorreia e infertilidade. Afeta cerca de 6-10% das mulheres em idade fértil (Bulun *et al.*, 2012). Sendo uma doença estrógeno dependente, tende a regredir após a menopausa (Alio *et al.*, 2019; Seracchioli *et al.*, 2008). Apesar disso, pode afetar entre 2 a 4% das mulheres nessa fase da vida, independentemente do uso, ou não, de TH (Haas *et al.*, 2012; Punnonen *et al.*, 1980). As lesões de endometriose após a menopausa podem incluir áreas de tecido que se mantêm ativas e lesões que surgem de novo (Morotti *et al.*, 2012; Savelli *et al.*, 2009). Os dados da literatura sobre os mecanismos da fisiopatologia da endometriose na menopausa são escassos. A estimulação estrogénica pode ter origem endógena, no tecido adiposo e nas glândulas suprenais, ou exógena através de fitoestrogénios, TH e tamoxifeno (Bendon and Becker, 2012). Os implantes de endometriose têm uma expressão forte de recetores de estrogénios e foi demonstrada a capacidade de esteroidogénese local com o contributo das enzimas aromatasas e de proteínas reguladoras locais (Bulun *et al.*, 2012). Esta situação não foi confirmada noutros estudos (Colette *et al.*, 2009).

A relação entre a menopausa e endometriose tem sido investigada, mas os relativos à utilização de terapêutica hormonal não são conclusivos. Admite-se que a estimulação por estrogénios exógenos possa reativar os focos de endometriose e provocar a recidiva da doença. Alguns autores descrevem casos de transformação maligna do tecido endometrial ectópico após a estimulação estrogénica (Gemmell *et al.*, 2017). Os tumores que surgem da endometriose são tipicamente de baixo grau e têm bom prognóstico (Heaps *et al.*, 1990). Numa revisão sistemática da literatura, que incluiu trinta e nove estudos, foram descritos 25 casos de transformação maligna, com boa resposta ao tratamento e apenas três casos de morte, em mulheres com endometriose severa e comorbilidades (Gemmell *et al.*, 2017).

A evidência não é suficiente para justificar evitar terapêutica hormonal pós-menopausa nas mulheres sintomáticas.

Em 2009 uma revisão da Cochrane concluiu que a TH pode aumentar o risco de recorrência dos sintomas da doença após uma menopausa cirúrgica (Al Kadri *et al.*, 2009). Os autores recomendam que nas mulheres com endometriose residual após cirurgia, o uso de TH deve ser discutido e o risco de recorrência deve ser considerado. Num estudo randomizado todas as recorrências de endometriose (3,5%) ocorreram no braço da TH, mas a diferença não teve significado estatístico (Matorras *et al.*, 2002). Num outro estudo de cohort retrospectivo a recorrência foi apenas detetada na terapêutica estrogénica isolada (Rattanachaiyanont *et al.*, 2003).

Nas mulheres com menopausa precoce espontânea, ou induzida cirurgicamente no decurso do tratamento da endometriose, os benefícios da TH superam os riscos e deve ser utilizada até idade média da menopausa (Di Donato *et al.*, 2014; Pitkin, 2004).

A evidência atual sugere que as THs contínuas combinadas ou a tibolona sejam as melhores opções (Dunselman *et al.*, 2014; Moen *et al.*, 2010; Oxholm *et al.*, 2007; Soliman and Hillard, 2006). Contudo há igualmente estudos que associaram a tibolona a um aumento do risco de recorrência sintomática da endometriose (Sundar *et al.*, 2007).

Na mulher que não tolere os progestativos orais a utilização do SIU de LNG, em conjunto com estrogénio sistémico, pode ser uma alternativa (Somboonporn *et al.*, 2011). Existem novas combinações de terapêutica que incluem estrogénios naturais e dienogeste mas a evidência da sua eficácia e segurança na pós-menopausa ainda é escassa. As estratégias anteriores podem ser opções com duplo papel na peri e pós-menopausa, com controlo de sintomas e prevenção da recorrência da endometriose (Rouskova *et al.*, 2015).

A TH pode ser iniciada de imediato, após a menopausa espontânea ou cirúrgica. Num estudo retrospectivo os autores verificaram que as mulheres que iniciaram a TH imediatamente após a anexectomia bilateral não tinham maior risco de recorrência, comparativamente com as que atrasavam esse início (Hickman *et al.*, 1998). A revisão sistemática mais recente também não foi conclusiva quanto à duração recomendada da TH em mulheres com antecedentes de endometriose, tendo em vista o impacto da mesma sobre as lesões endometriósicas (Gemmell *et al.*, 2017). A ocorrência de mutações nesses tecidos endometriósicos, requer uma ação prolongada no tempo e a duração da terapêutica hormonal pode acabar por ter um impacto numa eventual probabilidade de transformação maligna. Nesta revisão estão descritos casos de malignidade, 4 a 8 anos após paragem TH (Karanjgaokar *et al.*, 2009), podendo ser interpretados como um efeito da TH mesmo após a interrupção ou que a utilização da TH é apenas um dos fatores potencialmente a considerar na transformação maligna da endometriose.

Nas mulheres com antecedentes de endometriose, sob TH, está recomendada uma vigiância regular. Em cada consulta devem ser investigados sintomas de eventual recorrência tais como dor pélvica, disquésia, disúria, dispareunia, isto especialmente na mulher com doença residual (Savelli *et al.*, 2011; Seracchioli *et al.*, 2002). Sempre que recorrência é detetada a terapêutica deve ser interrompida e as lesões reavaliadas (Moen *et al.*, 2010).

Em modelos animais, o bazedoxifeno, com ou sem EEC, associou-se a uma redução das lesões endometrióticas (Naqvi *et al.*, 2014). Estudos com o ospemifeno e bazedoxifeno, e a combinação do último com EEC são promissores e podem representar alternativa à TH convencional (Mirkin *et al.*, 2016). A utilização de suplemento com altas concentrações de isoflavonas, durante 5 anos, foi associada a uma recorrência de endometriose e a carcinossarcoma mülleriano uretral (Noel *et al.*, 2006). Outro estudo refere que, as isoflavonas como suplemento dietético estão associadas a risco reduzido de recorrência da endometriose (Tsuchiya *et al.*, 2007). Mais estudos são necessários para investigar o possível papel dos fitoestrógenos e SERMs em mulheres pós-menopáusicas sintomáticas com história de endometriose (Zanello *et al.*, 2019).

Em conclusão, a gestão destes casos representa um desafio entre o tratamento dos

sintomas da menopausa e o risco de recorrência da endometriose. A decisão de prescrever ou não a TH requer aconselhamento cuidadoso sobre benefícios e riscos, e o envolvimento da mulher na decisão terapêutica.

Recomendações	Grade
A TH pode ser recomendada a mulheres com antecedentes de endometriose, para tratamento dos SVM.	1B
A TH, especialmente com estrogênios isolados, pode causar recorrência dos sintomas e risco de malignização das lesões de endometriose.	1B
Nas mulheres com menopausa precoce cirúrgica na sequência do tratamento da endometriose, os benefícios da TH são superiores aos riscos.	1B
A TH combinada continua, a tibolona e o TSECs constituem as opções mais seguras.	1C

REFERÊNCIAS

- Akkad, A.A., Habiba, M.A., Ismail, N., Abrams, K., Al-Azzawi, F., 1995. Abnormal uterine bleeding on hormone replacement: the importance of intrauterine structural abnormalities. *Obstetrics and gynecology* 86, 330–4. [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(95\)00172-N](https://doi.org/10.1016/0029-7844(95)00172-N)
- Al Kadri, H., Hassan, S., Al-Fozan, H.M., Hajeer, A., 2009. Hormone therapy for endometriosis and surgical menopause. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005997.pub2>
- Alio, L., Angioni, S., Arena, S., Bartiromo, L., Bergamini, V., Berlanda, N., Bonanni, V., Bonin, C., Buggio, L., Candiani, M., Centini, G., D'alterio, M.N., De Stefano, F., Di Cello, A., Exacoustos, C., Fedele, L., Frattaruolo, M.P., Geraci, E., Lavarini, E., Lazzeri, L., Luisi, S., Maiorana, A., Makieva, S., Maneschi, F., Martire, F., Massarotti, C., Mattei, A., Muzii, L., Ottolina, J., Pagliardini, L., Perandini, A., Perelli, F., Pino, I., Porpora, M.G., Remorgida, V., Scagnelli, G., Seracchioli, R., Solima, E., Somigliana, E., Sorrenti, G., Ticino, A., Venturella, R., Viganò, P., Vignali, M., Zullo, F., Zupi, E., 2019. Endometriosis: Seeking optimal management in women approaching menopause. *Climacteric* 22, 329–338. <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1549213>
- An, K.C., 2016. Selective estrogen receptor modulators. *Asian Spine Journal* 10, 787–791. <https://doi.org/10.4184/asj.2016.10.4.787>
- Ang, W.C., Farrell, E., Vollenhoven, B., 2001. Effect of hormone replacement therapies and selective estrogen receptor modulators in postmenopausal women with uterine leiomyomas: a literature review. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society* 4, 284–92.
- Bendon, C.L., Becker, C.M., 2012. Potential mechanisms of postmenopausal endometriosis. *Maturitas* 72, 214–219. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.04.010>
- Bulun, S.E., Monsavaïs, D., Pavone, M.E., Dyson, M., Xue, Q., Attar, E., Tokunaga, H., Su, E.J., 2012. Role of estrogen receptor- β in endometriosis. *Seminars in Reproductive Medicine* 30, 39–45. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1299596>
- Chang, I.J., Hong, G.Y., Oh, Y.L., Kim, B.R., Park, S.N., Lee, H.-H., Na, Y.-J., Namkung, J., 2013. Effects of menopausal hormone therapy on uterine myoma in menopausal women. *Journal of menopausal medicine* 19, 123–9. <https://doi.org/10.6118/jmm.2013.19.3.123>

- Colette, S., Lousse, J.C., Defrère, S., Curaba, M., Heilier, J.F., Van Langendonck, A., Mestdagt, M., Foidart, J.M., Loumaye, E., Donnez, J., 2009. Absence of aromatase protein and mRNA expression in endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)* 24, 2133–41. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep199>
- Del Pup, L., 2016. Ospemifene: A safe treatment of vaginal atrophy. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 20, 3934–3944.
- Di Donato, N., Montanari, G., Benfenati, A., Leonardi, D., Bertoldo, V., Monti, G., Raimondo, D., Seracchioli, R., 2014. Prevalence of adenomyosis in women undergoing surgery for endometriosis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 181, 289–293. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.08.016>
- Dunselman, G.A.J., Vermeulen, N., Becker, C., Calhaz-Jorge, C., D'Hooghe, T., De Bie, B., Heikinheimo, O., Horne, A.W., Kiesel, L., Nap, A., Prentice, A., Saridogan, E., Soriano, D., Nelen, W., 2014. ESHRE guideline: Management of women with endometriosis. *Human Reproduction* 29, 400–412. <https://doi.org/10.1093/humrep/det457>
- Fedele, L., Bianchi, S., Raffaelli, R., Zanonato, G., 2000. A randomized study of the effects of tibolone and transdermal estrogen replacement therapy in postmenopausal women with uterine myomas. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 88, 91–4.
- Gemmell, L.C., Webster, K.E., Kirtley, S., Vincent, K., Zondervan, K.T., Becker, C.M., 2017. The management of menopause in women with a history of endometriosis: A systematic review. *Human Reproduction Update* 23, 481–500. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx011>
- Gregoriou, O., Konidaris, S., Botsis, D., Papadias, C., Makrakis, E., Creatsas, G., 2001. Long term effects of Tibolone on postmenopausal women with uterine myomas. *Maturitas* 40, 95–9. [https://doi.org/10.1016/s0378-5122\(01\)00234-1](https://doi.org/10.1016/s0378-5122(01)00234-1)
- Gregoriou, O., Vitoratos, N., Papadias, C., Konidaris, S., Costomenos, D., Chrysikopoulos, A., 1997. Effect of tibolone on postmenopausal women with myomas. *Maturitas* 27, 187–91. [https://doi.org/10.1016/s0378-5122\(97\)00036-4](https://doi.org/10.1016/s0378-5122(97)00036-4)
- Haas, D., Chvatal, R., Reichert, B., Renner, S., Shebl, O., Binder, H., Wurm, P., Oppelt, P., 2012. Endometriosis: a premenopausal disease? Age pattern in 42,079 patients with endometriosis. *Archives of gynecology and obstetrics* 286, 667–70. <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2361-z>
- Heaps, J.M., Nieberg, R.K., Berek, J.S., 1990. Malignant neoplasms arising in endometriosis. *Obstetrics and gynecology* 75, 1023–8.
- Hickman, T.N., Namnoum, A.B., Hinton, E.L., Zacur, H.A., Rock, J.A., 1998. Timing of estrogen replacement therapy following hysterectomy with oophorectomy for endometriosis. *Obstetrics and gynecology* 91, 673–7. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(98\)00071-4](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(98)00071-4)
- Johnson, K., Hauck, F., 2020. Conjugated Estrogens/Bazedoxifene (Duavee) for Menopausal Symptoms. *American Family Physician* 93, 307,314.
- Karanjgaokar, V.C., Murphy, D.J., Samra, J.S., Mann, C.H., 2009. Malignant transformation of residual endometriosis after hysterectomy: a case series. *Fertility and Sterility* 92, 2037.e19–2037.e21. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.08.012>
- Matorras, R., Elorriaga, M.A., Pijoan, J.I., Ramón, O., Rodríguez-Escudero, F.J., 2002. Recurrence of endometriosis in women with bilateral adnexectomy (with or without total hysterectomy) who received hormone replacement therapy. *Fertility and sterility* 77, 303–8. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(01\)02981-8](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(01)02981-8)
- Mirkin, S., Pinkerton, J.V., Kagan, R., Thompson, J.R., Pan, K., Pickar, J.H., Komm, B.S., Archer, D.F., 2016. Gynecologic Safety of Conjugated Estrogens Plus Bazedoxifene: Pooled Analysis of Five Phase 3 Trials. *Journal of Women's Health* 25, 431–442. <https://doi.org/10.1089/jwh.2015.5351>
- Moen, M.H., Rees, M., Brincat, M., Erel, T., Gambacciani, M., Lambrinoudaki, I., Schenck-Gustafsson, K., Tremollieres, F., Vujovic, S., Rozenberg, S., European Menopause and Andropause Society, 2010. EMAS position statement: Managing the menopause in women with a past history of endometriosis. *Maturitas* 67, 94–7. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.04.018>
- Moro, E., Esposti, E.D., Borghese, G., Manzara, F., Zanello, M., Raimondo, D., Gava, G., Arena, A., Casadio, P., Meriggiola, M.C., Seracchioli, R., 2019. The impact of hormonal replacement treatment in postmenopausal women with uterine fibroids: A state-of-

- the-art review of the literature. *Medicina (Lithuania)* 55. <https://doi.org/10.3390/medicina55090549>
- Morotti, M., Remorgida, V., Venturini, P.L., Ferrero, S., 2012. Endometriosis in menopause: a single institution experience. *Archives of gynecology and obstetrics* 286, 1571–5. <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2473-5>
- Naqvi, H., Sakr, S., Presti, T., Krikun, G., Komm, B., Taylor, H.S., 2014. Treatment with bazedoxifene and conjugated estrogens results in regression of endometriosis in a murine model. *Biology of reproduction* 90, 121. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.114165>
- Noel, J.-C., Anaf, V., Fayt, I., Wespes, E., 2006. Ureteral mullerian carcinosarcoma (mixed mullerian tumor) associated with endometriosis occurring in a patient with a concentrated soy isoflavones supplementation. *Archives of gynecology and obstetrics* 274, 389–92. <https://doi.org/10.1007/s00404-006-0188-1>
- Oxholm, D., Knudsen, U.B., Kryger-Baggesen, N., Ravn, P., 2007. Postmenopausal endometriosis. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 86, 1158–64. <https://doi.org/10.1080/00016340701619407>
- Palomba, S., Orio, F., Russo, T., Falbo, A., Tolino, A., Lombardi, G., Cimini, V., Zullo, F., 2005. Antiproliferative and proapoptotic effects of raloxifene on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Fertility and Sterility* 84, 154–161. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.12.058>
- Palomba, S., Sammartino, A., Di Carlo, C., Affinito, P., Zullo, F., Nappi, C., 2001a. Effects of raloxifene treatment on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Fertility and sterility* 76, 38–43. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(01\)01849-0](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(01)01849-0)
- Palomba, S., Sena, T., Noia, R., Di Carlo, C., Zullo, F., Mastrantonio, P., 2001b. Transdermal hormone replacement therapy in postmenopausal women with uterine leiomyomas. *Obstetrics and gynecology* 98, 1053–8.
- Pitkin, J., 2004. Managing the menopause BMS council consensus statement on HRT. *Journal of the British Menopause Society* 10, 33–36. <https://doi.org/10.1258/136218004322986762>
- Punnonen, R., Klemi, P.J., Nikkanen, V., 1980. Postmenopausal endometriosis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 11, 195–200. [https://doi.org/10.1016/0028-2243\(80\)90069-6](https://doi.org/10.1016/0028-2243(80)90069-6)
- Rattanachaiyanont, M., Tanmahasamut, P., Angsuwatthana, S., Techatrasak, K., Inthawiwat, S., Leerasing, P., 2003. Hormonal replacement therapy in surgical menopause with underlying endometriosis. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet* 86, 702–7.
- Rouskova, D., Mittmann, K., Schumacher, U., Dietrich, H., Zimmermann, T., 2015. Effectiveness, tolerability and acceptance of a low-dosed estradiol/dienogest formulation (Lafamme 1 mg/2 mg) for the treatment of menopausal complaints: a non-interventional observational study over 6 cycles of 28 days. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 31, 560–4. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1024220>
- Savelli, L., Manuzzi, L., Coe, M., Mabrouk, M., Di Donato, N., Venturoli, S., Seracchioli, R., 2011. Comparison of transvaginal sonography and double-contrast barium enema for diagnosing deep infiltrating endometriosis of the posterior compartment. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 38, 466–71. <https://doi.org/10.1002/uog.9072>
- Savelli, L., Manuzzi, L., Pollastri, P., Mabrouk, M., Seracchioli, R., Venturoli, S., 2009. Diagnostic accuracy and potential limitations of transvaginal sonography for bladder endometriosis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 34, 595–600. <https://doi.org/10.1002/uog.7356>
- Segars, J.H., Parrott, E.C., Nagel, J.D., Guo, X.C., Gao, X., Birnbaum, L.S., Pinn, V.W., Dixon, D., 2014. Proceedings from the Third National Institutes of Health International Congress on Advances in Uterine Leiomyoma Research: comprehensive review, conference summary and future recommendations. *Human Reproduction Update* 20, 309–333. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt058>
- Sener, A.B., Seşkin, N.C., Ozmen, S., Gökmen, O., Doğu, N., Ekici, E., 1996. The effects of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women. *Fertility and sterility* 65, 354–7. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)58098-4](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)58098-4)
- Seracchioli, R., Colombo, F.M., Bagnoli, A., Govoni, F., Missiroli, S., Venturoli, S., 2003. Laparoscopic myomectomy for fibroids pen-

- etrating the uterine cavity: is it a safe procedure? *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 110, 236–40.
- Seracchioli, R., Mabrouk, M., Guerrini, M., Manuzzi, L., Savelli, L., Frascà, C., Venturoli, S., 2008. Dyschezia and Posterior Deep Infiltrating Endometriosis: Analysis of 360 Cases. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 15, 695–699. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2008.07.005>
- Seracchioli, R., Mannini, D., Colombo, F.M., Vianello, F., Reggiani, A., Venturoli, S., 2002. Cystoscopy-assisted laparoscopic resection of extramucosal bladder endometriosis. *Journal of endourology* 16, 663–6. <https://doi.org/10.1089/089277902761403014>
- Seracchioli, R., Manuzzi, L., Vianello, F., Gualerzi, B., Savelli, L., Paradisi, R., Venturoli, S., 2006. Obstetric and delivery outcome of pregnancies achieved after laparoscopic myomectomy. *Fertility and sterility* 86, 159–65. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.11.075>
- Seracchioli, R., Rossi, S., Govoni, F., Rossi, E., Venturoli, S., Bulletti, C., Flamigni, C., 2000. Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. *Human reproduction (Oxford, England)* 15, 2663–8. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.12.2663>
- Soliman, N.F., Hillard, T.C., 2006. Hormone replacement therapy in women with past history of endometriosis. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 9, 325–35. <https://doi.org/10.1080/13697130600868711>
- Somboonporn, W., Panna, S., Temtanakitpaisan, T., Kaewrudee, S., Soontrapa, S., 2011. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system plus estrogen therapy in perimenopausal and postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *Menopause (New York, N.Y.)* 18, 1060–6. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31821606c5>
- Sundar, S.S., Gornall, R.J., Kerr-Wilson, R., Swingler, G.R., Kinder, R.B., McCarthy, K., 2007. A case report of recurrent endometriosis following Tibolone hormone replacement therapy. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology* 27, 433–4. <https://doi.org/10.1080/01443610701362914>
- Tsuchiya, M., Miura, T., Hanaoka, T., Iwasaki, M., Sasaki, H., Tanaka, T., Nakao, H., Katoh, T., Ikenoue, T., Kabuto, M., Tsugane, S., 2007. Effect of soy isoflavones on endometriosis: interaction with estrogen receptor 2 gene polymorphism. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 18, 402–8. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000257571.01358.f9>
- Zanello, M., Borghese, G., Manzara, F., Degli Esposti, E., Moro, E., Raimondo, D., Abdullahi, L.O., Arena, A., Terzano, P., Meriggola, M.C., Seracchioli, R., 2019. Hormonal Replacement Therapy in Menopausal Women with History of Endometriosis: A Review of Literature. *Medicina* 55, 477. <https://doi.org/10.3390/medicina55080477>

Patologia cardiovascular

Prevenção primária

As doenças CV, incluindo a doença coronária, a doença cerebrovascular, a doença arterial periférica e a insuficiência cardíaca, são a principal causa de mortalidade no sexo feminino. As mulheres na pré-menopausa estão relativamente protegidas contra as doenças CV comparativamente com indivíduos da mesma idade do sexo masculino. No entanto, esta proteção perde-se após a menopausa. Este facto constitui a base para que se considere que as hormonas esteróides ováricas desempenham um papel cardioprotetor e foi o ponto de partida para estudos sobre a utilização da TH na prevenção primária e secundária de doenças CV (Baber, Panay, & Fenton, 2016).

O estudo WHI sugeriu uma associação entre TH e um aumento do risco CV. No entanto,

estudos posteriores, com inclusão de doentes mais jovens, sintomáticas, e com menopausa de instalação recente, verificaram uma tendência para redução do risco CV (Villa *et al.*, 2019). A revisão da Cochrane de 2015 comparou TH *versus* placebo e observou uma redução do risco de doença coronária e todas as causas de mortalidade em doentes com menos de 60 anos e com menopausa há menos de 10 anos (Boardman *et al.*, 2015). No estudo *Early vs Late Intervention Trial with Estradiol* (ELITE), as mulheres sob TH com estradiol oral iniciada menos de 6 anos após a menopausa apresentaram menor espessura da íntima-média da carótida (Hodis *et al.*, 2016). No entanto, estes resultados não foram confirmados no estudo *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS) (Harman *et al.*, 2014). A inclusão de doentes com um baixo risco CV de basal e a utilização de doses mais baixas de estradiol ou EEC no estudo KEEPS podem explicar estes achados contraditórios.

Estes dados sugerem um baixo risco CV associado à TH e uma relação risco/benefício favorável em mulheres com idades compreendidas entre os 50-59 anos, sintomáticas, na ausência de contraindicação. O cálculo do risco CV aos 10 anos da *American College of Cardiology* (ACC)/*American Heart Association* (AHA) pode auxiliar à estratificação das mulheres e ajudar à decisão de iniciar TH.

O *US Preventive Services Task Force* (USPSTF) emitiu uma recomendação contra a utilização de TH para prevenção de doenças crónicas, incluindo doença coronária (Gartlehner *et al.*, 2017). Apesar da TH não estar indicada na prevenção primária de doença CV (Oliver-Williams *et al.*, 2019), pode ser utilizada para tratamento sintomático em mulheres selecionadas, próximo da menopausa (Mehta, Chester, & Kling, 2019). Numa revisão sistemática recente, a TH oral ou transdérmica não mostrou aumentar o risco de doença cardíaca e alguns estudos observacionais evidenciaram efeito cardioprotetor mesmo em baixas doses. No entanto, atualmente, não existem ensaios clínicos a suportar a prevenção primária (Oliver-Williams *et al.*, 2019). Inclusivamente, alguns especialistas consideram que a descontinuação prematura da TH pode ser causa do aumento de doenças crónicas como doenças CV e osteoporose (Gambacciani, Cagnacci, & Lello, 2019).

Recomendações	Grade
A TH não está indicada para prevenção de doença CV.	1C
A TH apresenta baixo risco CV e risco/benefício favorável em mulheres <60 anos, sintomáticas e nos primeiros 10 anos após a menopausa.	1B

Doença cardiovascular pré-existente

Para mulheres com alto risco de doenças CV, sugere-se o início de terapêuticas não-hormonais para alívio dos sintomas da menopausa em detrimento da TH. O alto risco CV inclui enfarte de miocárdio conhecido, doença cerebrovascular e doença arterial

periférica, aneurisma aórtico abdominal, diabetes mellitus, doença renal crônica e risco de doença CV de 10% aos 10 anos (Stuenkel, 2015).

Os resultados de estudos observacionais realizados nas décadas de 70-90, entre os quais se destaca o *Nurses' Health Study*, associaram a TH a uma redução, entre 30 a 50%, do risco de doenças CV. Esta redução do risco foi superior no grupo de doentes com fatores de risco CV (Stute, Stadler, & Heufelder, 2020). Porém, os estudos randomizados e controlados com placebo, de que são exemplo o estudo HERS I e II, não confirmaram esta proteção. Pelo contrário, revelaram um aumento de novos eventos em mulheres com risco aumentado de doenças CV ou com doença pré-existente. No estudo WHI, no subgrupo de mulheres considerado com fatores de risco CV, verificou-se um aumento de novos eventos associado à terapêutica com a associação de EEC com acetato de medroxiprogesterona (AMP), enquanto no subgrupo de estrogénios isolados os resultados foram idênticos aos do grupo de placebo (Baber *et al.*, 2016). O estudo ERA avaliou a progressão da aterosclerose coronária em mulheres sob TH, com estrogénios isolados ou associação de estroprogestativo (E+P) e concluiu que estas terapêuticas não influenciaram a evolução da doença. De igual modo, o estudo WAVE não mostrou benefícios da TH em mulheres com doença pré-existente. O estudo ESPRIT incluiu mulheres sobreviventes de enfarte do miocárdio, tendo sido utilizado o valerato de estradiol em comparação com o placebo, e foi concluído que a frequência de novos enfartes e de morte súbita não foi diferente entre os grupos (Cuadros *et al.*, 2011). Uma metanálise que incluiu 15 estudos observacionais, com seguimentos prolongados (3 a 20,25 anos), mostrou que a TH oral, quando comparada com a via transdérmica, estava associada a um aumento do risco de TE venoso (RR, 1,63), TVP (RR, 2,09) e de AVC (RR, 1,24), sem que houvesse influência no risco de enfarte de miocárdio (RR, 1,63) (Mohammed *et al.*, 2015).

A via de administração transdérmica, com < 50 µg de estradiol, combinada com a progesterona micronizada, parece ser a opção com menor risco trombótico e de AVC. O momento de iniciar e a duração da TH podem ser fatores importante em mulheres com perfil cardiometabólico desfavorável e patologia pré-existente como aterosclerose coronária/carótidea que têm risco de progredir a sua doença CV (Oliver-Williams *et al.*, 2019). Salienta-se que, recentemente, foi demonstrado que a descontinuação da TH pode estar associada a aumento do risco de morte de causa cardíaca e AVC nos primeiros anos após a suspensão do tratamento (Venetkoski *et al.*, 2018). No estudo Finnish, o risco absoluto da suspensão da TH foi cerca de 4-5/10000 mulheres-ano de exposição à TH (Mikkola *et al.*, 2015).

Recomendações	Grade
Em mulheres de alto risco para doença CV, as alternativas não hormonais devem ser consideradas opções de primeira linha.	1B
Em mulheres com risco CV moderado e sintomatologia vasomotora, sugere-se o estradiol transdérmico em baixa dose (<50µg) como tratamento de primeira linha, isolado (histerectomizadas), ou associado à progesterona micronizada.	1B

Fatores de risco cardiovasculares

HTA

Embora não tenha sido verificada uma relação direta entre a carência de hormonas ováricas e a HTA, a elevação da PA é mais frequente após a menopausa e constitui um fator modificável do risco CV. Os SVM da menopausa associam-se a perturbações do sono e aumento da PA sistólica durante o sono.

Vários estudos demonstraram que a TH pode apresentar propriedades anti-hipertensivas (Gambacciani *et al.*, 2019). De facto, a maioria dos estudos sugere que a TH não está associada a aumento da pressão arterial e a hipertensão não é uma contraindicação para a TH desde que a PA esteja controlada. Os resultados de uma metanálise de 9 estudos randomizados, revelaram que os efeitos da TH sobre a PA não diferem do placebo (Casanova, Bossardi Ramos, Ziegelmann, & Spritzer, 2015). Uma revisão sistemática da literatura concluiu que existem fortes indícios de que a TH não tem efeito deletério sobre a PA e que a via de administração transdérmica é mais favorável nas mulheres hipertensas (Issa, Seely, Rahme, & El-Hajj Fuleihan, 2015). Também numa outra revisão sistemática e metanálise, verificou-se que a via de administração oral, comparada com a via transdérmica, está associada a maior risco de eventos CV (Mohammed *et al.*, 2015).

No que respeita aos componentes da TH, 3 ensaios clínicos duplamente cegos e randomizados revelaram que a associação estradiol/drospirenona promove a diminuição da PA (White e col. 2005, 2006 e 2008). Um estudo randomizado demonstrou que a associação estradiol/drospirenona tem um efeito aditivo na redução da PA quando associada à terapêutica anti-hipertensiva (Preston *et al.*, 2007). Mais recentemente com esta associação foi descrita uma diminuição do aparecimento de novo de HTA no início da menopausa e menor taxa de iniciação de anti-hipertensores (Dinger, Bardenheuer, & Heinemann, 2016).

Recomendações	Grade
A TH não está contraindicada em mulheres hipertensas e pode ser prescrita desde que os valores tensionais estejam controlados.	1A
A associação estradiol e drospirinona tem efeitos favoráveis na PA.	1B
A via transdérmica deve ser a via de administração preferencial nas mulheres hipertensas.	1A

Tabagismo

O tabagismo é a principal causa evitável de doença, incapacidade e morte prematura nos países desenvolvidos, contribuindo para seis das oito primeiras causas de morte a nível mundial (WHO, 2008). Constitui um fator de risco importante para diversas doenças, em especial dos aparelhos respiratório e CV.

Os efeitos do tabaco no metabolismo dos estrogénios, endógenos e exógenos, são complexos e dependem de uma multiplicidade de fatores (Mueck & Seeger, 2005). Estudos clínicos e epidemiológicos demonstraram uma redução dos efeitos benéficos dos estrogénios endógenos em mulheres fumadoras. Nestas, a menopausa natural tende a ocorrer mais cedo, os sintomas vasomotores e urogenitais são mais frequentes, o perfil lipídico pode agravar-se e há maior risco de desenvolver osteoporose (Ang, Farrell, & Vollenhoven, 2001). Por outro lado, e dependendo do tipo, duração e intensidade do consumo de nicotina, o tabaco pode reduzir ou mesmo anular a eficácia dos estrogénios administrados por via oral. Este efeito “anti-estrogénico” do tabaco em relação aos estrogénios endógenos e exógenos relaciona-se com a diminuição dos níveis séricos de estradiol. O processo mais significativo associado a este efeito corresponde ao aumento da depuração hepática do estradiol induzida pelo tabaco com consequente metabolização acelerada e mais rápida eliminação do estradiol com produção de metabolitos não fisiológicos e potencialmente tóxicos (Geisler *et al.*, 1999). Assim como em mulheres não utilizadoras de TH, o tabagismo tem um impacto negativo na mortalidade em mulheres sob TH (Gegersen *et al.*, 2019). Este efeito é também descrito em mulheres com menopausa precoce (<45 anos) sob TH e fumadoras (Malek *et al.*, 2019).

Os efeitos nefastos associados ao excesso de metabolização hepática dos estrogénios exógenos, induzido pelo tabaco, podem ser prevenidos pela utilização da TH por via transdérmica em vez da via oral (Geisler *et al.*, 1999). De facto, os estrogénios transdérmicos demonstraram mais efeitos positivos do que os estrogénios orais em marcadores de risco CV (Sullivan *et al.*, 1990), apresentam menos risco trombogénico (Scarabin *et al.*, 1997) e associam-se a um menor risco de TE do que os estrogénios orais. Desta forma, em mulheres que continuam a fumar após devidamente esclarecidas sobre os riscos inerentes a esse consumo deve dar-se preferência à TH transdérmica (Scarabin *et al.*, 1997).

Recomendações	Grade
A TH não deve ser recomendada a mulheres fumadoras pelo aumento do risco CV e de TEV associado com a toma de estrogénios.	1A
Nas mulheres fumadoras com sintomatologia vasomotora que justifique a administração de TH deverá optar-se pela via transdérmica.	1C

Dislipidémia

A dislipidémia é uma patologia frequente, particularmente na mulher após a menopausa. No *European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Usual Daily Practice*, EURIKA, verificou-se que 20% da população apresenta hipertrigliceridémia e níveis de colesterol HDL (HDL-C) aterogénicos e a proporção de HDL-C baixos foi superior em mulheres com mais de 50 anos (Halcox *et al.*, 2017). O rastreio de dislipidémia na prática clínica é muito variado, no entanto, em 2019, a Sociedade Europeia de Cardiologia/Sociedade Europeia de Aterosclerose recomendaram que o primeiro passo é avaliar o risco de doença CV fatal aos 10 anos – *Systematic Coronary Risk Estimation (SCORE) system*. Os níveis de colesterol LDL (LDL-C) a atingir devem ser estratificados de acordo com as categorias de risco. As categorias de risco são influenciadas pela doença aterosclerótica documentada, diabetes, doença renal crónica, hipercolesterolemia heterozigótica familiar e cálculo do SCORE. A avaliação da lipoproteína-a [Lp(a)] pode ser ponderada em mulheres na pós-menopausa, dado que valores >180 mg/dl representam um risco de evento CV aterosclerótico equivalente a hipercolesterolemia familiar (Mach *et al.*, 2020).

A TH na mulher com dislipidémia deve ser individualizada. Os estrogénios sistémicos apresentam um benefício dependente da dose, diminuindo as concentrações de colesterol total (CT), LDL-C e aumentando HDL-C. O efeito nos triglicerídeos depende da via de administração. Enquanto a via oral pode aumentar os níveis de triglicerídeos, a via transdérmica tem um efeito neutro ou diminui ligeiramente (Lovre, Lindsey, & Mauvais-Jarvis, 2017). Os efeitos são mais marcados com EEC e menores com o estradiol transdérmico, não parecendo haver um efeito significativo nos níveis de triglicerídeos (Anagnostis *et al.*, 2020).

A tibolona pode reduzir a Lp(a), CT e triglicerídeos e também o HDL-C (Anagnostis *et al.*, 2020). O TSECs parece reduzir o CT, LDL-C e aumentar os níveis de HDL-C e de triglicerídeos (Stevenson, Chines, Pan, Ryan, & Mirkin, 2015).

Uma metanálise demonstrou que a TH pode diminuir em cerca de 20% os níveis de Lp(a) e que a via oral tem mais impacto. O regime cíclico ou contínuo, a dose e a combinação com progestativo não modificaram este efeito (Anagnostis *et al.*, 2017).

Os progestativos parecem ter pouca influência nas concentrações de CT e LDL-C induzidas pelos estrogénios, mas podem modificar os triglicerídeos e HDL-C. Este efeito é

ligeiro ou neutro com a progesterona micronizada ou dihydrogesterona (Anagnostis *et al.*, 2020). A noretisterona pode diminuir o HDL-C mas pode ser benéfica nas concentrações de triglicerídeos e LDL-C. Os efeitos do acetato de medroxiprogesterona são controversos. Enquanto alguns estudos sugerem uma anulação dos efeitos benéficos dos estrogénios, outros demonstram um efeito neutro (Jiang, 2017). O SIU-LNG não parece ter efeito nas concentrações de triglicerídeos e LDL-C. Pode diminuir marginalmente o CT e HDL-C nos primeiros 6 meses, no entanto, este efeito reverte após 12 meses de tratamento (Kayikcioglu, Gunes, Ozdegirmenci, & Haberal, 2006; Ng, Liang, & Singh, 2009).

Recomendações	Grade
Os estrogénios sistémicos reduzem a concentração de CT, LDL-C e Lp(a) e aumentam a concentração de HDL-C. Este efeito é superior na via oral.	1A
Os estrogénios transdérmicos são preferenciais na hipertrigliceridemia.	1A
A progesterona micronizada e a dihydrogesterona têm efeitos neutros ou ligeiros no perfil lipídico.	1A
A tibolona pode diminuir o CT, o LDL-C, os TG e as concentrações de Lp(a), mas também os níveis de HDL-C.	1B

REFERÊNCIAS

- Anagnostis, P., Bitzer, J., Cano, A., Ceausu, I., Chedraui, P., Durmusoglu, F., ... Rees, M. (2020). Menopause symptom management in women with dyslipidemias: An EMAS clinical guide. *Maturitas*, 135, 82–88. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.03.007>
- Anagnostis, P., Galanis, P., Chatzistergiou, V., Stevenson, J. C., Godsland, I. F., Lambrinoudaki, I., ... Goulis, D. G. (2017). The effect of hormone replacement therapy and tibolone on lipoprotein (a) concentrations in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, 99, 27–36. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.02.009>
- Ang, W. C., Farrell, E., & Vollenhoven, B. (2001). Effect of hormone replacement therapies and selective estrogen receptor modulators in postmenopausal women with uterine leiomyomas: a literature review. *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society*, 4(4), 284–292. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11770184>
- Baber, R. J., Panay, N., & Fenton, A. (2016). 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy.
- Boardman, H. M. P., Hartley, L., Eisinga, A., Main, C., Roqué i Figuls, M., Bonfill Cosp, X., ... Knight, B. (2015). Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002229.pub4>
- Casanova, G., Bossardi Ramos, R., Ziegelmann, P., & Spritzer, P. M. (2015). Effects of Low-Dose Versus Placebo or Conventional-Dose Postmenopausal Hormone Therapy on Variables Related to Cardiovascular Risk: A Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized Clinical Trials. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(3), 1028–1037. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3301>
- Cuadros, J. L., Fernández-Alonso, A. M., Chedraui, P., Cuadros, A. M., Sabatel, R. M., & Pérez-López, F. R. (2011). Metabolic and hormonal parameters in post-menopausal women 10 years after transdermal oestradiol treatment, alone or combined to micronized oral progesterone. *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 27(3), 156–162. <https://doi.org/10.3109/09513590.2010.487613>
- Dinger, J., Bardenheuer, K., & Heinemann, K. (2016). Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric*, 19(4), 349–356. <https://doi.org/10.1080/13697137.2016.1183624>

- Gambacciani, M., Cagnacci, A., & Lello, S. (2019). Hormone replacement therapy and prevention of chronic conditions. *Climacteric*, 22(3), 303–306. <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1551347>
- Garthlener, G., Patel, S. V., Felner, C., Weber, R. P., Long, R., Mullican, K., Viswanathan, M. (2017). Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 318(22), 2234–2249. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.16952>
- Geisler, J., Omsj , I. H., Helle, S. I., Ekse, D., Silsand, T., & L nning, P. E. (1999). Plasma oestrogen fractions in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy: influence of route of administration and cigarette smoking. *The Journal of Endocrinology*, 162(2), 265–270. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10425465>
- Gregersen, I., H ibraaten, E., Holven, K. B., L vdahl, L., Ueland, T., Mowinckel, M. C., Sandset, P. M. (2019). Effect of hormone replacement therapy on atherogenic lipid profile in postmenopausal women. *Thrombosis Research*, 184(May), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.10.005>
- Halcox, J. P., Banegas, J. R., Roy, C., Dallongeville, J., De Backer, G., Guallar, E., Borghi, C. (2017). Prevalence and treatment of atherogenic dyslipidemia in the primary prevention of cardiovascular disease in Europe: EURICA, a cross-sectional observational study. *BMC Cardiovascular Disorders*, 17(1), 160. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0591-5>
- Harman, S. M., Black, D. M., Naftolin, F., Brinton, E. A., Budoff, M. J., Cedars, M. I., Hodis, H. N. (2014). Arterial Imaging Outcomes and Cardiovascular Risk Factors in Recently Menopausal Women. *Annals of Internal Medicine*, 161(4), 249. <https://doi.org/10.7326/M14-0353>
- Hodis, H. N., Mack, W. J., Henderson, V. W., Shoupe, D., Budoff, M. J., Hwang-Levine, J., Azen, S. P. (2016). Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *New England Journal of Medicine*, 374(13), 1221–1231. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505241>
- Issa, Z., Seely, E. W., Rahme, M., & El-Hajj Fuleihan, G. (2015). Effects of hormone therapy on blood pressure. *Menopause (New York, N.Y.)*, 22(4), 456–468. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000322>
- Kayikcioglu, F., Gunes, M., Ozdegirmenci, O., & Haberal, A. (2006). Effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system on glucose and lipid metabolism: a 1-year follow-up study. *Contraception*, 73(5), 528–531. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2005.12.005>
- Lovre, D., Lindsey, S. H., & Mauvais-Jarvis, F. (2017). Effect of menopausal hormone therapy on components of the metabolic syndrome. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 11(1), 33–43. <https://doi.org/10.1177/1753944716649358>
- Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., ... Patel, R. S. (2020). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*, 41(1), 111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- Malek, A. M., Vladoiu, C. J., Meyer, M. L., Cushman, M., Newman, R., Lisabeth, L. D., ... Howard, V. J. (2019). The association of age at menopause and all-cause and cause-specific mortality by race, postmenopausal hormone use, and smoking status. *Preventive Medicine Reports*, 15(July), 100955. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2019.100955>
- Mehta, J. M., Chester, R. C., & Kling, J. M. (2019). The Timing Hypothesis: Hormone Therapy for Treating Symptomatic Women during Menopause and Its Relationship to Cardiovascular Disease. *Journal of Women's Health*, 28(5), 705–711. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.7201>
- Mikkola, T. S., Tuomikoski, P., Lyytinen, H., Korhonen, P., Hoti, F., Vattulainen, P., ... Ylikorkala, O. (2015). Increased Cardiovascular Mortality Risk in Women Discontinuing Postmenopausal Hormone Therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(12), 4588–4594. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1864>
- Mohammed, K., Dabrh, A. M. A., Benkhadra, K., Al Nofal, A., Carranza Leon, B. G., Prokop, L. J., ... Murad, M. H. (2015). Oral vs transdermal estrogen therapy and vascular events: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(11), 4012–4020. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2237>
- Mueck, A. O., & Seeger, H. (2005). Smoking, estradiol metabolism and hormone replacement therapy. *Current Medicinal Chemistry. Cardiovascular and Hematological Agents*, 3(1), 45–54. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15638743>
- Ng, Y. W., Liang, S., & Singh, K. (2009). Effects of Mirena (levonorgestrel-releasing intrauterine system) and Ortho Gynae 380 intrauterine copper device on lipid metabolism—a randomized comparative study. *Contraception*, 79(1), 24–28. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2008.07.012>
- Oliver-Williams, C., Glisic, M., Shahzad, S., Brown, E., Baena, C. P., Chadni, M., ... Muka, T. (2019). The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: A systematic review. *Human Reproduction Update*, 25(2), 257–271. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy039>
- Preston, R. A., Norris, P. M., Alonso, A. B., Ni, P., Hanes, V., & Karara, A. H. (2007). Randomized, placebo-controlled trial of the effects of drospirenone-estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women receiving hydrochlorothiazide. *Menopause (New York, N.Y.)*, 14(3), 408–414. <https://doi.org/10.1097/01.gme.0000243572.63322.f7>

- Scarabin, P.Y., Alhenc-Gelas, M., Plu-Bureau, G., Taisne, P., Agher, R., & Aiach, M. (1997). Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 17(11), 3071–3078. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9409295>
- Stevenson, J. C., Chines, A., Pan, K., Ryan, K. A., & Mirkin, S. (2015). A Pooled Analysis of the Effects of Conjugated Estrogens/Bazedoxifene on Lipid Parameters in Postmenopausal Women From the Selective Estrogens, Menopause, and Response to Therapy (SMART) Trials. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(6), 2329–2338. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2649>
- Stuenkel, C. A. (2015). Menopausal Hormone Therapy: Current Considerations. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 44(3), 565–585. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.006>
- Stute, P., Stadler, A., & Heufelder, A. (2020). The impact of menopausal hormone therapy on overall mortality—a comprehensive review. *Climacteric*, 23(5), 447–459. <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1767568>
- Sullivan, J. M., Vander Zwaag, R., Hughes, J. P., Maddock, V., Kroetz, F. W., Ramanathan, K. B., & Mirvis, D. M. (1990). Estrogen replacement and coronary artery disease. Effect on survival in postmenopausal women. *Archives of Internal Medicine*, 150(12), 2557–2562. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2244772>
- Venetkoski, M., Savolainen-Peltonen, H., Rahkola-Soisalo, P., Hoti, F., Vattulainen, P., Gissler, M., . . . Mikkola, T. S. (2018). Increased cardiac and stroke death risk in the first year after discontinuation of postmenopausal hormone therapy. *Menopause*, 25(4), 375–379. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001023>
- Villa, P., Amar, I. D., Shachor, M., Cipolla, C., Ingravalle, F., & Scambia, G. (2019). Cardiovascular risk/benefit profile of MHT. *Medicina (Lithuania)*, 55(9), 1–12. <https://doi.org/10.3390/medicina55090571>
- WHO. (2008). World Health Organization – Report on the global tobacco epidemic. *The MPOWER Package*. Geneva: World Health Organization.
- WHO. (2021). Obesity and overweight [WWW Document]. URL <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed 7.5.21).

Patologia endócrina

Diabetes mellitus

A diabetes mellitus (DM) é a doença crónica mais comum na pós-menopausa e é considerada um fator de risco *major* para doença CV (Stuenkel *et al.*, 2015).

As alterações metabólicas que ocorrem na menopausa incluem um aumento da gordura corporal e da sua distribuição, com predomínio da localização abdominal, associada a diminuição do consumo energético. Para além disso, há uma alteração da secreção de insulina e da sensibilidade à mesma, favorecida pelo aumento de gordura visceral e pela produção de citocinas pró-inflamatórias com aumento dos níveis circulantes de ácidos gordos (Mauvais-Jarvis *et al.*, 2017; Stuenkel *et al.*, 2015). A menopausa é ainda caracterizada por um *status* hormonal de hiperandrogenismo relativo e aumento da biodisponibilidade dos androgénios favorecido pela redução da SHBG circulante (Slopien *et al.*, 2018). A incidência de síndrome metabólica aumenta de 30 a 70% e está associada a alterações do metabolismo da glicose, HTA, obesidade central e dislipidémia (Slopien *et al.*, 2018). Todas as alterações metabólicas associadas com a menopausa condicionam um aumento do risco de DM tipo 2 nesta fase da vida (Mauvais-Jarvis *et al.*, 2017).

A TH com estrogénios tem efeitos favoráveis em várias das alterações metabólicas descritas nomeadamente na diminuição da deposição abdominal da gordura e no aumento da oxidação dos lípidos. Os estrogénios aumentam a sensibilidade à insulina, sendo

que, a via oral tem benefícios adicionais a nível do perfil do colesterol e, a via transdérmica, tem efeitos neutros sobre os triglicerídeos e não tem impacto pró trombótico nem efeito negativo nos parâmetros inflamatórios (Anagnostis *et al.*, 2019; Slopian *et al.*, 2018). Por outro lado, os progestativos têm sido associados ao desenvolvimento de insulinoresistência e os efeitos benéficos dos estrogénios podem ser reduzidos pela associação do progestativo (Mauvais-Jarvis *et al.*, 2017). Assim, nas mulheres diabéticas devem ser preferidos progestativos com efeitos neutros nestes parâmetros tais como a progesterona natural, a didrogesteron e o acetato de noretisterona (Slopian *et al.*, 2018).

Vários estudos têm vindo a demonstrar que a TH diminui o risco de desenvolver DM tipo2. No estudo prospetivo observacional NHS a redução de incidência de DM tipo2 foi de 20% (Manson *et al.*, 1992), no estudo HERS o braço da TH teve uma redução de incidência de DM de 35% (Kanaya *et al.*, 2003), no WHI essa redução foi de 19 a 21% (Manson *et al.*, 2013; Margolis *et al.*, 2004); este efeito deixou de ser observado, respetivamente, 8,2 e 6,6 anos após a suspensão da terapêutica combinada e da estrogénio-terapia.

A evidência é também consistente com um efeito benéfico da TH no controlo glicémico na mulher diabética (Mauvais-Jarvis *et al.*, 2017). Numa metanálise a TH reduziu em 36% a insulinoresistência na mulher com diabetes, redução superior àquela que ocorreu em mulheres não diabéticas (Salpeter *et al.*, 2006). No estudo HERS, 27% das mulheres foram classificadas como diabéticas e, apesar deste não ser um objetivo do estudo, foi verificada um benefício consistente do efeito da TH na glicémia em jejum dessas mulheres (Kanaya *et al.*, 2003).

Não obstante os benefícios referidos a utilização de TH nas mulheres com DM é 50% inferior à da população feminina em geral, isto talvez porque a DM tem sido equiparada à doença CV instituída (Anagnostis *et al.*, 2019). Na mulher com DM deve ser efetuada uma análise individualizada do binómio risco-benefício atendendo às diferentes fases da própria doença e suas repercussões sistémicas. São fatores a considerar: idade, duração e evolução da doença, presença ou ausência de doença vascular (nefropatia, retinopatia ou neuropatia) e de outros fatores de risco pré-existentes (CV, trombóticos ou neoplásicos).

Para além desta avaliação do perfil individual, com especial atenção ao risco CV, sempre que os benefícios da TH superem os riscos, deverá ser selecionada a formulação terapêutica mais adequada a cada mulher. Nesta escolha deve ser tido em conta o tipo de TH (estrogenoterapia isolada ou em associação com progestativo), a dose de estrogénios, a via de administração e a classe do progestativo (Baber *et al.*, 2016).

Um estudo randomizado de pequenas dimensões (Kernohan *et al.*, 2007) demonstrou que doses mais baixas de TH combinada contínua reduzem a glicose em jejum. Outros ensaios também demonstraram que baixas doses de TH (oral, transdérmica ou subcutânea) melhoram a sensibilidade à insulina (Cagnacci *et al.*, 1992; Notelovitz *et al.*,

1987), sendo este efeito benéfico perdido com doses mais elevadas (Notelovitz, 1974).

Em ensaios clínicos randomizados verificou-se que, em mulheres diabéticas, o benefício do tratamento transdérmico com estroprogestativo ou estrogénio isolado, associado a progesterona natural, pode ser maior do que com o estrogénio oral (L'hermite *et al.*, 2008). Foi ainda verificado que as concentrações de lípidos e fatores pró-trombóticos em doentes com diabetes, não sofrem alterações com a TH transdérmica (Bray *et al.*, 2008; Rossouw *et al.*, 2008).

Existem poucos estudos sobre o risco e benefício da TH na DM tipo 1. Um estudo epidemiológico encontrou uma idade da menopausa de $40,06 \pm 4,68$ anos em diabéticas tipo 1 e de $49,32 \pm 3,22$ anos em não diabéticas ($p < 0,003$), esta situação poderá ser explicada por alterações de autoimunidade (Licea *et al.*, 2007). Os autores do estudo não encontraram diferenças na prevalência de hipertensão, IMC ou sintomas da menopausa, assumindo o mesmo risco-benefício da TH nas mulheres com DM tipo 1 que na população geral e do que nas mulheres com DM tipo 2. Porém, as situações de menopausa precoce, mais frequentes em doentes com DM tipo 1, associam-se a maior risco de osteoporose e de doenças CV, pelo que teoricamente o benefício da TH nestas mulheres pode ser superior.

Há poucos estudos sobre a utilização da tibolona em mulheres com DM. Em casuísticas reduzidas, a tibolona não demonstrou perturbações no controlo glicémico de doentes diabéticas (Feher *et al.*, 1996) (Formoso *et al.*, 2012).

O TSECs foi estudado através dos ensaios clínicos SMART, que demonstraram uma melhoria do perfil lipídico com este fármaco, não tendo sido encontrado qualquer efeito do bazedoxifeno no metabolismo da glicose (Barrera *et al.*, 2014; Yoshii *et al.*, 2015).

Na mulher com DM tipo2 e baixo risco CV ($< 5\%$ aos 10 anos de acordo com a *Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Calculator* (ASCVD): <https://tools.acc.org/ascvd-risk-estimator-plus/#/calculate/estimate/>), devem ser preferidos os estrogénios orais enquanto na mulher obesa ou com riscos CV concomitantes (5 A 10%, aos 10 anos, ASCVD) a opção deverá recair sobre o estradiol transdérmico (Stuenkel *et al.*, 2015). Na mulher com útero deve ser associado um progestativo com efeitos neutros no metabolismo da glucose como a progesterona natural ou a didrogesterona (Anagnostis *et al.*, 2019; Slopian *et al.*, 2018).

Os mesmos princípios deverão ser aplicados às mulheres com DM tipo1, com especial atenção nas situações de menopausa precoce.

Nas mulheres diabéticas, a intervenção a nível do estilo de vida revela-se fundamental para controlar muitos dos efeitos metabólicos adversos associados à menopausa pelo que a otimização da dieta, o aumento da atividade física, a evição/cessação tabágica e a redução do consumo de álcool devem ser fortemente recomendados.

Recomendações	Grade
A TH reduz a incidência de diabetes de novo e a resistência à insulina.	1A
A TH melhora o controlo glicémico da mulher diabética.	1A
Na mulher diabética com baixo risco CV deve ser utilizada TH oral associada a um progestativo neutro para o metabolismo da glicose.	1B
Na mulher diabética obesa ou com risco CV moderado a opção de primeira linha é a via transdérmica.	1A
Em mulheres diabéticas com elevado risco CV ou com mais de 60 anos a TH não está recomendada.	1A

Doenças da tiroide

A patologia da tiroide (hipotiroidismo, hipertiroidismo e nódulos tiroideus) é mais prevalente no sexo feminino e a sua incidência aumenta com a idade (Santin and Furlanetto, 2011). No estudo *Women's Health Across the Nations* a prevalência de alterações nos valores basais de TSH foi de 9,6% (Green *et al.*, 2010).

Na peri e pós-menopausa o diagnóstico destas doenças pode tornar-se mais difícil porque os sintomas que a elas se associam confundem-se com muita da sintomatologia específica dessa fase da vida. Apesar disto pode afirmar-se que o *status* tiroideu não influencia de forma significativa a síndrome climatérica e que a função tiroideia não está diretamente envolvida nas complicações tardias da menopausa (Uygur *et al.*, 2018).

A relação entre tiroide e hormonas sexuais é conhecida desde longa data e são conhecidas as disfunções que as alterações do funcionamento da tiroide são suscetíveis de gerar no ciclo menstrual. Por seu lado os estrogénios interferem indiretamente no funcionamento da tiroide ao causarem um aumento da *Tyroid binding globulin* (TBG) proteína transportadora das hormonas tiroideias, sintetizada no fígado (Freitas *et al.*, 2019; Santin and Furlanetto, 2011). Os níveis de TBG aumentam com a idade e compensam os efeitos do hipoestrogenismo mantendo o equilíbrio entre a hormona livre e biologicamente ativa com a hormona ligada à proteína transportadora (Del Ghianda *et al.*, 2014; Santin and Furlanetto, 2011).

No hipotiroidismo a mulher pode apresentar sintomas de fadiga, caímbra e ganho ponderal, sintomas estes que muitas vezes também são associados à menopausa. É frequente estas mulheres apresentarem dislipidémia, com aumento do colesterol total e das HDL e também alterações endoteliais e aumento da resistência vascular periférica que são suscetíveis de aumentar o seu risco de aterosclerose coronária e doença CV (Uygur *et al.*, 2018). A decisão de instituir TH a uma mulher com hipotiroidismo deve ser tomada com base nas indicações gerais para este tipo de terapêutica e é indepen-

dente do seu *status* tiroideu. Contudo, deverá ser tida em consideração a influência dos estrogénios orais nos níveis de tiroxina utilizada para o tratamento do hipotiroidismo dado o seu efeito de aumento da TBG (Santin and Furlanetto, 2011). Num estudo prospetivo foi investigado o uso da terapêutica com estrogénios orais na função tiroideia de 25 mulheres pós-menopáusicas com hipotiroidismo (Arafah, 2001). Foi verificado um aumento significativo dos níveis de TBG e da T4 total, mas os níveis de T4 livre desceram de modo significativo e os níveis de TSH aumentaram. Em 40% destas mulheres foi necessário aumentar a dose terapêutica de levotiroxina.

Assim, deverá fazer-se uma reavaliação analítica 12 semanas após o início da TH e reajustar a dose de levotiroxina em função desses resultados (Arafah, 2001; Uygur *et al.*, 2018). Em alternativa poderá optar-se pela via transdérmica que não tem impacto na produção hepática de proteínas transportadoras (Del Ghianda *et al.*, 2014).

Por outro lado, tanto os androgénios como os progestativos com ação androgénica (levonorgestrel e noretisterona) têm um efeito de redução dos níveis de SHBG e de TBG pelo que quando associados aos estrogénios atenuam os seus efeitos a nível das proteínas transportadoras. A progesterona natural e o acetato de medroxiprogesterona têm efeitos neutros nesta matéria (Del Ghianda *et al.*, 2014).

Os SERMs, também aumentam a TBG, este efeito foi especialmente estudado com o raloxifeno que por sua vez também reduz a absorção de levotiroxina (Del Ghianda *et al.*, 2014). Não há estudos relativamente ao efeito dos TSECs nem ao bazedoxifeno, embora se possa depreender que a sua ação estará de acordo com a dos princípios ativos que incluem.

Também os fitoestrogénios, especialmente as isoflavonas de soja podem diminuir a absorção de tiroxina pelo que se recomenda que estes suplementos sejam ingeridos em horários diferentes da levotiroxina e ainda assim estar atentos à necessidade de reajustar as doses (Del Ghianda *et al.*, 2014).

A fluoxetina e a sertralina não foram associadas com alterações significativas da função tiroideia ou da autoimunidade da tiroide (Bahls and Amaral de Carvalho, 2004). Foi encontrada alteração da função tiroideia em mulheres com mais de 60 anos a tomar gabapentina ou clonidina em associação com levotiroxina (FDA reports, 2018).

O hipertiroidismo é menos frequente do que o hipotiroidismo mas ainda assim ocorre em 5% das mulheres após a menopausa (Uygur *et al.*, 2018). As suas manifestações clínicas podem igualmente confundir-se com sintomas de menopausa e incluem palpitações, nervosismo, insónia, fadiga, sudorese e intolerância ao calor. O hipertiroidismo, mesmo na sua forma subclínica, pode ter repercussões no sistema CV e originar sintomas como taquicardia e extrassístolia e estar associado a um risco aumentado de fibrilhação auricular (Del Ghianda *et al.*, 2014; Uygur *et al.*, 2018). A nível do osso o excesso de hormonas tiroideas origina um aumento da atividade dos osteoclastos e dos osteoblastos mas com forte predomínio dos primeiros pelo que a reabsorção óssea

não devidamente compensada resulta num balanço negativo com aumento do risco de osteoporose e de fraturas de fragilidade, especialmente não vertebrais (Del Ghianda *et al.*, 2014; Uygur *et al.*, 2018). Também nesta situação a decisão de instituir TH deverá ser individualizada e ter em consideração a sintomatologia apresentada e o contexto da doença na saúde da mulher.

Finalmente, a tiroidite autoimune é mais prevalente nas mulheres provavelmente devido à relação das hormonas sexuais com o sistema imunitário (Freitas *et al.*, 2019). Os anticorpos antitiroideos são detetados em 25% das mulheres com mais de 60 anos e o hipotiroidismo autoimune aumenta com a idade. No entanto a importância da presença destes anticorpos tem especial relevo em mulheres com insuficiência ovárica prematura em que são encontrados em 14 a 27% dos casos aquando do diagnóstico (FEBRASGO POSITION STATEMENT, 2020). Por essa razão devem ser medidos os níveis de TSH e pesquisar a presença de anticorpos anti peroxidase em todas as doentes com IOP não iatrogénica (FEBRASGO POSITION STATEMENT, 2020) (Freitas *et al.*, 2019).

Em conclusão, as disfunções tiroideias são mais comuns na mulher após os 50 anos, fase da vida que é coincidente com a pós-menopausa. O rastreio da patologia da tiroide em mulheres assintomáticas é controverso mas a verdade é que a sintomatologia do climatério pode não deixar transparecer uma doença da tiroide pelo que na sua presença pode ser lícito investigar os níveis séricos de TSH. A opção de prescrever TH em mulheres com disfunção tiroideia deve obedecer às orientações habituais para estes tratamentos contudo há que ter presente as interações com terapêuticas específicas nomeadamente com a levotiroxina. Há ainda que ter em consideração que mulheres após a menopausa vêem aumentado o seu risco de osteoporose e de doença CV e as doenças da tiroide podem exacerbar este risco.

Recomendações	Grade
A dose de levotiroxina utilizada para o tratamento do hipotiroidismo pode ter que ser reajustada sob estrogénios orais.	1B
A TH pela via transdérmica e a progesterona natural têm efeitos neutros na patologia funcional da tiroide.	1B

Obesidade

A obesidade define-se como um IMC ≥ 30 kg/m² e é um problema de saúde major nos países desenvolvidos. Afeta 600 milhões de adultos em todo o mundo, o que corresponde a 13% da população mundial (WHO, 2021), e apresenta uma prevalência mais elevada na mulher na pós-menopausa (Giannini, 2018; Caretto *et al.*, 2020).

Muitas mulheres relatam um ganho ponderal na transição para a menopausa. Os estudos demonstram que, em média este aumento é de $2.1 \text{ kg} \pm 5.1$, mas que poderá ser mais significativo em mulheres que previamente tinham excesso de peso ou obesidade (Guthrie *et al.*, 2003). Apesar da menopausa não estar associada, *per si*, a um aumento de peso, leva a um aumento da gordura corporal e a uma redistribuição da gordura periférica para o tronco, resultando na transição de um padrão ginoide para androide e consequente aumento da adiposidade visceral (Proietto, 2017; Caretto *et al.*, 2020). Estas alterações correlacionam-se com o desenvolvimento de hipertensão arterial (HTA), dislipidemia, insulinoresistência e outros fatores de risco metabólico (Giannini, 2018). A hiperinsulinemia, característica da síndrome metabólica, reduz os níveis da globulina transportadora das hormonas sexuais (SHBG) e aumenta a os níveis circulantes de testosterona livre, com consequente agravamento do risco CV (Sutton-Tyrrell *et al.*, 2005; Brand and Van Der Schouw, 2010).

A obesidade associa-se também a um aumento do risco de vários câncros, entre os quais os câncros do endométrio, ovário, mama e cólon (Picon-Ruiz *et al.*, 2017). Enquanto na mulher pré-menopáusia a principal fonte de estrogénios são os ovários, na mulher pós-menopáusia a biossíntese de estrogénios é maioritariamente realizada no tecido adiposo pela conversão dos androgénios produzidos pela glândula suprarrenal, sob efeito da aromatase (Al-Safi and Polotsky, 2015). Por outro lado, o tecido adiposo produz citocinas inflamatórias e outros mediadores que criam um ambiente favorável à invasão e disseminação do cancro (Picon-Ruiz *et al.*, 2017). Em particular, a obesidade surge consistentemente associada a um aumento do risco de cancro da mama na mulher pós-menopausa, bem como a uma redução do tempo de recorrência e aumento da mortalidade neste grupo de doentes (Fortner *et al.*, 2016; Jiralerspong and Goodwin, 2016; Lee *et al.*, 2019). No *Million Women Study*, verificou-se um aumento de 30% de risco de desenvolver cancro da mama nas mulheres obesas (RR, 1.29; 95% CI, 1.22-1.36) (Beral and Million Women Study Collaborators, 2003). De igual modo, uma metanálise recente demonstrou que a obesidade constitui um fator de risco para cancro da mama com recetores hormonais positivos na mulher pós-menopausa, traduzindo a importância do ambiente hiperestrogénico na obesidade (Picon-Ruiz *et al.*, 2017). Esta associação parece estar limitada a mulheres que não utilizam TH (Suzuki *et al.*, 2006).

A obesidade interfere também com a sintomatologia vasomotora (SVM) da menopausa. Apesar de durante muito tempo ter sido considerada um fator de proteção, atendendo ao hiperestrogenismo que lhe está associado, vários estudos demonstraram um aumento da SVM na perimenopausa em mulheres com elevada adiposidade abdominal e subcutânea (Al-Safi and Polotsky, 2015; Giannini, 2018). Apesar desta relação não se encontrar totalmente esclarecida, o tecido adiposo parece exercer um efeito de isolamento térmico, interferindo com os mecanismos de termorregulação e de dissipação do calor, bem como uma ação endócrina direta na mediação da SVM (Al-Safi and Polotsky, 2015). A obesidade é igualmente um fator de risco *major* para disfunções do pavimento pélvico e sintomas urogenitais em mulheres pós-menopáusias (Al-Safi and

Polotsky, 2015; Giannini, 2018).

Na mulher obesa a decisão de instituir TH deverá ser individualizada de acordo com o perfil de risco/benefício particular de cada caso, ponderando a intensidade dos sintomas e o risco de fratura osteoporótica, bem como o risco individual de cancro da mama, de doença CV e de tromboembolismo venoso (TEV) (Lambrinoudaki *et al.*, 2010). A TH está indicada na mulher obesa com sintomatologia vasomotora e os seus efeitos sobre o tecido adiposo e as funções cardiometabólicas podem ser importantes benefícios adicionais para este grupo de mulheres.

Porém, a TH oral tem um efeito procoagulante, o qual é particularmente relevante na mulher obesa. A incidência de TEV apresenta uma correlação positiva com o índice de massa corporal (IMC), com um aumento do risco em três vezes comparativamente com as mulheres de peso corporal normal (Cushman *et al.*, 2004). A obesidade apresenta ainda um efeito aditivo sobre o risco de TEV em mulheres sob TH, tendo sido reportado um aumento de risco de seis vezes comparativamente com as mulheres com um IMC normal (Vinogradova *et al.*, 2019).

Os estrogénios administrados por via transdérmica não mostraram um aumento do risco de eventos tromboembólicos e devem ser a via de tratamento preferencial nas mulheres obesas (Bergendal *et al.*, 2016; Vinogradova *et al.*, 2019). A TH nesta população deve iniciar-se com a dose mínima eficaz, começando com uma dose diária de 0,5-1 mg de estradiol oral, 0,3-0,4 mg de EEC ou 25-50µg estradiol transdérmico (Lambrinoudaki *et al.*, 2010).

Nas mulheres pós-menopausa entre 50-59 anos a estrogenoterapia reduz a massa gorda, reduz o risco de DM tipo 2, atrasa o processo de aterosclerose, aumenta a densidade mineral óssea (DMO) e reduz a mortalidade de todas as causas (Leeners *et al.*, 2017). A TH com estradiol em monoterapia reduz as lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) em 30% e diminui o risco de doença cardiometabólica (Leeners *et al.*, 2017). Enquanto a TH com estrogénios isolados ou combinada com progestativos diminui a massa gorda, a terapêutica com progestativos aumenta a adiposidade, indicando que o efeito da TH no tecido adiposo é puramente estrogénico. A evidência atualmente disponível não demonstra ganho ponderal decorrente da utilização de TH, quer com estrogénios isolados quer em associação com progestativos (Black *et al.*, 2020).

Assim, os efeitos benéficos dos estrogénios na composição corporal e saúde metabólica devem ser tidos em conta na decisão de iniciar uma TH. A inclusão de medidas higieno-dietéticas é fundamental na promoção da saúde das mulheres obesas na peri e pós-menopausa.

Recomendação	Grade
Deve preferir-se a TH transdérmica nas mulheres obesas, em que o risco de TEV é superior.	1B

Prolactinomas/Hiperprolactinémia

O prolactinoma é o adenoma hipofisário mais frequente e tem uma prevalência de 41,3 casos por 100 000 mulheres (Chanson and Maiter, 2019). É um tumor que ocorre na mulher em idade reprodutiva e são raros os prolactinomas diagnosticados após a menopausa, até pela ausência dos sintomas funcionais a eles associados (Chanson and Maiter, 2019; Greenman, 2020). No modelo animal (Fisher) foi observado um aumento da secreção de prolactina e desenvolvimento de prolactinomas com estrogénios (Lieberman, 1998). Os estrogénios são um estímulo para a secreção de prolactina e para proliferação de células lactotrópicas pelo que o ambiente de hipoestrogenismo associado à menopausa leva a uma redução fisiológica dos níveis daquela hormona.

O tratamento da hiperprolactinémia na mulher em idade fértil tem como objetivo a correção do hipogonadismo e prevenir as consequências do hipoestrogenismo. Na menopausa existe uma elevada probabilidade de normalização espontânea dos níveis de prolactina. Assim, não há evidência que suporte o tratamento com agonistas da dopamina na mulher pós-menopausa assintomática com microprolactinomas/hiperprolactinémia (Greenman, 2020). Existem várias pequenas séries (Mallea-Gil *et al.*, 2016) a demonstrar que após a menopausa os valores de prolactina normalizam e, em apenas uma reduzida percentagem de casos, se verifica a recorrência da hiperprolactinémia após a suspensão dos agonistas da dopamina (Greenman, 2020). Uma metanálise que incluiu 19 estudos e 743 doentes (Dekkers *et al.*, 2010), revelou uma remissão global de 21% do prolactinomas após a suspensão dos agonistas da dopamina. Os melhores resultados embora ligeiros foram observados em mulheres após a menopausa.

A hiperprolactinémia tem sido associada com a síndrome metabólica, disfunção endotelial, aumento da agregação plaquetar e do fibrinogénio e também com o aumento do IMC (Amirzadegan *et al.*, 2019; Chanson and Maiter, 2019). Apesar disso, não há evidência que a hiperprolactinémia aumente o risco de doenças CV ou que a sua normalização contribua para o reduzir (Greenman, 2020). Por outro lado, o hipogonadismo associado à hiperprolactinémia na mulher em idade fértil é um fator de risco para a diminuição de massa óssea e consequente aumento do risco de fraturas de fragilidade. Contudo, não há evidência de que a correção da hiperprolactinémia na pós-menopausa possa melhorar as alterações no metabolismo ósseo (Greenman, 2020). A associação de níveis elevados de prolactina com cancro da mama restringe-se às mulheres pós-menopausa com carcinomas *in situ* ou invasivos com RE e RP positivos. Um metaná-

lise com sete estudos envolvendo 12,275 mulheres e 6388 casos de cancro da mama identificou um risco de cancro da mama de 1,16 em mulheres valores elevados de prolactina e cancro da mama com recetores hormonais positivos (Wang *et al.*, 2016). Uma limitação do estudo foi basear-se apenas numa medição de prolactina. Por outro lado, estudos de coorte realizados na Holanda e na Escócia não revelaram diferenças na incidência de cancro da mama em mulheres com hiperprolactinémia comparativamente com a população feminina em geral (Berinder *et al.*, 2011; Dekkers *et al.*, 2010).

Na mulher menopáusica com antecedentes de microprolactinoma e/ou hiperprolactinémia a TH pode ser utilizada nas doses habitualmente recomendadas, e não é necessária uma vigilância especial (Christin-Maître *et al.*, 2007). A TH está indicada nos casos de mulheres em menopausa com microprolactinoma para o tratamento dos sintomas vasomotores e na prevenção/tratamento da osteoporose situação frequentemente encontrada em doentes com hiperprolactinémia (Christin-Maître *et al.*, 2007).

Nas mulheres em menopausa com macroadenomas hipofisários a continuação do tratamento da hiperprolactinémia depende das dimensões do tumor e o uso de TH deve ser ponderado individualmente (Christin-Maître *et al.*, 2007).

Não existem estudos que avaliem a utilização de TH em mulheres com hiperprolactinémia/prolactinoma.

Recomendações	Grade
Na mulher na menopausa com hiperprolactinémia/microprolactinoma deve ser suspensa a terapêutica com agonistas da dopamina.	1C
A TH pode ser utilizada na mulher pós menopausa com hiperprolactinémia/microprolactinoma para tratamento dos sintomas vasomotores e prevenção/tratamento da osteoporose.	1C
Em mulheres com macroprolactinomas a TH deve ser ponderada individualmente, em função dos sintomas.	1B

REFERÊNCIAS

Anagnostis, P., Christou, K., Artzouchaltzi, A.-M., Gkekak, N.K., Kosmidou, N., Siolos, P., Paschou, S.A., Potoupnis, M., Kenanidis, E., Tsiroidis, E., Lambrinouadaki, I., Stevenson, J.C., Goullis, D.G., 2019. Early menopause and premature ovarian insufficiency are associated with increased risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *European journal of endocrinology* 180, 41–50. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0602>

Baber, R.J., Panay, N., Fenton, A., 2016. 2016 *IMS Recommendations on women ‘s midlife health and menopause hormone therapy*.

Barrera, J., Chambliss, K.L., Ahmed, M., Tanigaki, K., Thompson, B., McDonald, J.G., Mineo, C., Shaul, P.W., 2014. Bazedoxifene and conjugated estrogen prevent diet-induced obesity, hepatic steatosis, and type 2 diabetes in mice without impacting the reproductive tract. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 307, E345–54. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00653.2013>

Bray, P.F., Larson, J.C., Lacroix, A.Z., Manson, J., Limacher, M.C., Rossouw, J.E., Lasser, N.L., Lawson, W.E., Stefanick, M.L., Langer, R.D.,

- Margolis, K.L., Women's Health Initiative Investigators, 2008. Usefulness of baseline lipids and C-reactive protein in women receiving menopausal hormone therapy as predictors of treatment-related coronary events. *The American journal of cardiology* 101, 1599–1605. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.01.043>
- Cagnacci, A., Soldani, R., Carriero, P.L., Paoletti, A.M., Fioretti, P., Melis, G.B., 1992. Effects of low doses of transdermal 17 beta-estradiol on carbohydrate metabolism in postmenopausal women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 74, 1396–400. <https://doi.org/10.1210/jcem.74.6.1317387>
- Feher, M.D., Cox, A., Levy, A., Mayne, P., Lant, A.F., 1996. Short term blood pressure and metabolic effects of tibolone in postmenopausal women with non-insulin dependent diabetes. *British journal of obstetrics and gynaecology* 103, 281–3.
- Formoso, G., Perrone, E., Maltoni, S., Balduzzi, S., D'Amico, R., Bassi, C., Basevi, V., Marata, A.M., Magrini, N., Maestri, E., 2012. Short and long term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2, CD008536. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008536.pub2>
- Kanaya, A.M., Herrington, D., Vittinghoff, E., Lin, F., Grady, D., Bittner, V., Cauley, J.A., Barrett-Connor, E., Heart and Estrogen/progestin Replacement Study, 2003. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of internal medicine* 138, 1–9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00005>
- Kernohan, A.F.B., Sattar, N., Hilditch, T., Cleland, S.J., Small, M., Lumsden, M.A., Connell, J.M.C., Petrie, J.R., 2007. Effects of low-dose continuous combined hormone replacement therapy on glucose homeostasis and markers of cardiovascular risk in women with type 2 diabetes. *Clinical endocrinology* 66, 27–34. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02679.x>
- L'hermire, M., Simoncini, T., Fuller, S., Genazzani, A.R., 2008. Could transdermal estradiol + progesterone be a safer postmenopausal HRT? A review. *Maturitas* 60, 185–201. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2008.07.007>
- Licea, M., Alvarez, V., Monteagudo, G., Gómez, M., 2007. Características de la posmenopausia en mujeres con diabetes tipo 1. *Cubana Endocrinol* 18.
- Manson, J.E., Chlebowski, R.T., Stefanick, M.L., Aragaki, A.K., Rossouw, J.E., Prentice, R.L., Anderson, G., Howard, B. V., Thomson, C.A., LaCroix, A.Z., Wactawski-Wende, J., Jackson, R.D., Limacher, M., Margolis, K.L., Wassertheil-Smoller, S., Beresford, S.A., Cauley, J.A., Eaton, C.B., Gass, M., Hsia, J., Johnson, K.C., Kooperberg, C., Kuller, L.H., Lewis, C.E., Liu, S., Martin, L.W., Ockene, J.K., O'Sullivan, M.J., Powell, L.H., Simon, M.S., Van Horn, L., Vitolins, M.Z., Wallace, R.B., 2013. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 310, 1353–68. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278040>
- Manson, J.E., Rimm, E.B., Colditz, G.A., Willett, W.C., Nathan, D.M., Arky, R.A., Rosner, B., Hennekens, C.H., Speizer, F.E., Stampfer, M.J., 1992. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and subsequent incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Annals of epidemiology* 2, 665–73. [https://doi.org/10.1016/1047-2797\(92\)90011-e](https://doi.org/10.1016/1047-2797(92)90011-e)
- Margolis, K.L., Bonds, D.E., Rodabough, R.J., Tinker, L., Phillips, L.S., Allen, C., Bassford, T., Burke, G., Torrens, J., Howard, B. V., Women's Health Initiative Investigators, 2004. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 47, 1175–1187. <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1448-x>
- Mauvais-Jarvis, F., Manson, J.E., Stevenson, J.C., Fonseca, V.A., 2017. Menopausal Hormone Therapy and Type 2 Diabetes Prevention: Evidence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Endocrine reviews* 38, 173–188. <https://doi.org/10.1210/er.2016-1146>
- Notelovitz, M., 1974. Metabolic effect of conjugated oestrogens (USP) on glucose tolerance. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde* 48, 2599–603.
- Notelovitz, M., Johnston, M., Smith, S., Kitchens, C., 1987. Metabolic and hormonal effects of 25-mg and 50-mg 17 beta-estradiol implants in surgically menopausal women. *Obstetrics and gynecology* 70, 749–54.
- Rossouw, J.E., Cushman, M., Greenland, P., Lloyd-Jones, D.M., Bray, P., Kooperberg, C., Pettinger, M., Robinson, J., Hendrix, S., Hsia, J., 2008. Inflammatory, lipid, thrombotic, and genetic markers of coronary heart disease risk in the women's health initiative trials of hormone therapy. *Archives of internal medicine* 168, 2245–53. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.20.2245>
- Salpeter, S.R., Walsh, J.M.E., Ormiston, T.M., Greyber, E., Buckley, N.S., Salpeter, E.E., 2006. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes, obesity & metabolism* 8, 538–54. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2005.00545.x>
- Slopien, R., Wender-Ozegowska, E., Rogowicz-Frontczak, A., Meczekalski, B., Zozulinska-Ziolkiewicz, D., Jaremek, J.D., Cano, A., Chedraui, P., Goulis, D.G., Lopes, P., Mishra, G., Mueck, A., Rees, M., Senturk, L.M., Simoncini, T., Stevenson, J.C., Stute, P., Tuomikoski, P., Paschou, S.A., Anagnostis, P., Lambrinoudaki, I., 2018. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas* 117, 6–10. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.08.009>
- Stuenkel, C.A., Davis, S.R., Gompel, A., Lumsden, M.A., Murad, M.H., Pinkerton, J. V., Santen, R.J., 2015. Treatment of Symptoms of

- the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 100, 3975–4011. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2236>
- Yoshii, T., Yamada, M., Minami, T., Tsunoda, T., Sasaki, M., Kondo, Y., Satoh, S., Terauchi, Y., 2015. The Effects of Bazedoxifene on Bone, Glucose, and Lipid Metabolism in Postmenopausal Women With Type 2 Diabetes: An Exploratory Pilot Study. *Journal of clinical medicine research* 7, 762–9. <https://doi.org/10.14740/jocmr2278w>
- Arafah, B.M., 2001. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *The New England journal of medicine* 344, 1743–9. <https://doi.org/10.1056/NEJM200106073442302>
- Bahls, C., Amaral De Carvalho, G., 2004. A relação entre a função tireoidiana e a depressão: uma revisão The relation between thyroid function and depression: a review. *Rev Bras Psiquiatr* 26, 41–50.
- Del Ghianda, S., Tonacchera, M., Vitti, P., 2014. Thyroid and menopause. *Climacteric* 17, 225–234. <https://doi.org/10.3109/13697137.2013.838554>
- FDA reports, 2018.
- FEBRASGO POSITION STATEMENT, 2020. *Premature ovarian insufficiency: A hormonal treatment approach* 511–518.
- Freitas, C., Rodrigues, F., Rocha, G., Simões, H., Melo, M., Azevedo, T., 2019. Documento de Consenso da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM) e do Grupo de Estudos da Tireoide (GET) sobre Diagnóstico, Tratamento e Seguimento do Hipotireoidismo Primário no Adulto. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo* 14, 167–179.
- Green, R., Polotsky, A.J., Wildman, R.P., Mcginn, A.P., Lin, J., Derby, C., Johnston, J., Ram, K.T., Crandall, C.J., Thurston, R., Gold, E., Weiss, G., Santoro, N., 2010. Menopausal symptoms within a Hispanic cohort: SWAN, the Study of Women's Health Across the Nation. *Climacteric* 13, 376–384. <https://doi.org/10.3109/13697130903528272>
- Santin, A.P., Furlanetto, T.W., 2011. Role of estrogen in thyroid function and growth regulation. *Journal of Thyroid Research* 2011. <https://doi.org/10.4061/2011/875125>
- Uygur, M.M., Yoldemir, T., Yavuz, D.G., 2018. Thyroid disease in the perimenopause and postmenopause period. *Climacteric* 21, 542–548. <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1514004>
- Al-Safi ZA, Polotsky AJ. Obesity and Menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015;29:548–553.
- Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419–427.
- Bergendal A, Kieler H, Sundström A, Hirschberg AL, Kocoka-Maras L. Risk of venous thromboembolism associated with local and systemic use of hormone therapy in peri- and postmenopausal women and in relation to type and route of administration. *Menopause* 2016;23:593–599.
- Black DR, Minkin MJ, Graham S, Bernick B, Mirkin S. Effects of combined 17 β -estradiol and progesterone on weight and blood pressure in postmenopausal women of the REPLENISH trial. *Menopause* 2020;28:32–39.
- Brand JS, Schouw YT Van Der. Testosterone, SHBG and cardiovascular health in postmenopausal women. *Int J Impot Res [Internet]* 2010;22:91–104. Nature Publishing Group.
- Caretto M, Giannini A, Simoncini T, Genazzani A. Obesity, menopause, and hormone replacement therapy. In Elsevier, editor. *Obes Gynecol [Internet]* 2020;., p. 273–279. INCAvailable from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-817919-2.00030-9>.
- Cushman M, Kuller L, Prentice R. Estrogen Plus Progestin and Risk of Venous Thrombosis. *JAMA* 2004;292:1573–1580.
- Fortner RT, Katzke V, Kühn T, Kaaks R. Obesity and breast cancer. *Recent Results Cancer Res* 2016;208:43–65.
- Giannini A. Menopause, Hormone Replacement Therapy (HRT) and Obesity. *Curr Res Diabetes Obes J* 2018;7:.
- Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, Ebeling PR, Randolph JF, Burger HG, Wark JD. Central abdominal fat and endogenous hormones during the menopausal transition. *Fertil Steril* 2003;79:1335–1340.
- Jiralerspong S, Goodwin PJ. Obesity and breast cancer prognosis: Evidence, challenges, and opportunities. *J Clin Oncol* 2016;34:4203–4216.
- Lambrinoudaki I, Brincat M, Erel CT, Gambacciani M, Moen MH, Schenck-Gustafsson K, Tremollieres F, Vujovic S, Rees M, Rozenberg S. EMAS position statement: Managing obese postmenopausal women. *Maturitas [Internet]* 2010;66:323–326. Elsevier Ireland Ltd.

- Lee K, Kruper L, Dieli-Conwright C, Mortimer JE. Impact of obesity on breast cancer treatment. *Curr Oncol Rep* 2019;21:41. Current Oncology Reports.
- Leeners B, Geary N, Tobler PN, Asarian L. Ovarian hormones and obesity. *Hum Reprod Update* 2017;23:300–321.
- Picon-Ruiz M, Morata-Tarifa C, Valle-Goffin JJ, Friedman ER, Slingerland JM. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. *CA Cancer J Clin* 2017;67:378–397.
- Proietto J. Obesity and weight management at menopause. *Aust Fam Physician* 2017;46:368–370.
- Sutton-Tyrrell K, Wildman RP, Matthews KA, Chae C, Lasley BL, Brockwell S, Pasternak RC, Lloyd-Jones D, Sowers MF, Torrens JJ. Sex hormone-binding globulin and the free androgen index are related to cardiovascular risk factors in multiethnic premenopausal and perimenopausal women enrolled in the study of women across the nation (SWAN). *Circulation* 2005;111:1242–1249.
- Suzuki R, Rylander-Rudqvist T, Ye W, Saji S, Wolk A. Body weight and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status among Swedish women: A prospective cohort study. *Int J Cancer* 2006;119:1683–1689.
- Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: Nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2019;364:1–14.
- WHO. *Obesity and overweight*. 2021; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Amirzadegan, A., Salimi, E., Hosseinsabet, A., 2019. Are prolactin serum levels and coronary artery atherosclerosis correlated in postmenopausal women? A cross-sectional study. *Türk Kardiyoloji Dernegi arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir* 47, 177–184. <https://doi.org/10.5543/tkda.2018.45213>
- Berinder, K., Akre, O., Granathand, F., Hulting, A.L., 2011. Cancer risk in hyperprolactinemia patients: A population-based cohort study. *European Journal of Endocrinology* 165, 209–215. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0076>
- Chanson, P., Maiter, D., 2019. The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism* 33, 101290. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101290>
- Christin-Maître, S., Delemer, B., Touraine, P., Young, J., 2007. Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy. *Annales d'Endocrinologie* 68, 106–112. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2007.03.008>
- Dekkers, O.M., Lagro, J., Burman, P., Jørgensen, J.O., Romijn, J.A., Pereira, A.M., 2010. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 95, 43–51. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1238>
- Greenman, Y., 2020. Prolactinomas and menopause: any changes in management? *Pituitary* 23, 58–64. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00998-0>
- Lieberman, S., 1998. A review of the effectiveness of Cimicifuga racemosa (black cohosh) for the symptoms of menopause. *Journal of women's health* 7, 525–9. <https://doi.org/10.1089/jwh.1998.7.525>
- Mallea-Gil, M.S., Manavela, M., Alfieri, A., Ballarino, M.C., Chervin, A., Danilowicz, K., Diez, S., Day, P.F., García-Basavilbaso, N., Glerean, M., Guitelman, M., Katz, D., Loto, M.G., Martinez, M., Miragaya, K., Moncet, D., Rogozinski, A.S., Servidio, M., Stall-decker, G., Vitale, M., Boero, L., 2016. Prolactinomas: Evolution after menopause. *Archives of Endocrinology and Metabolism* 60, 42–46. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000138>
- Wang, M., Wu, X., Chai, F., Zhang, Y., Jiang, J., 2016. Plasma prolactin and breast cancer risk: A meta-analysis. *Scientific Reports* 6, 1–7. <https://doi.org/10.1038/srep25998>

Patologia neurológica

Doenças neurológicas e psiquiátricas

Depressão

A depressão inclui uma variedade de síndromes psicopatológicas também denominados como perturbações depressivas e tem uma prevalência que varia de 1 a 17%, ao longo da vida e é 70% mais frequente no sexo feminino (Stute *et al.*, 2020).

As alterações hormonais têm sido associadas ao aumento do risco de episódios depressivos e a transição para a menopausa tem sido associada ao aparecimento de novo de depressão e à recorrência de síndromes depressivos prévios. Os sintomas da menopausa associam-se, complicam e muitas vezes sobrepõem-se a uma depressão (Maki *et al.*, 2019).

O risco de depressão aumenta na perimenopausa e na menopausa precoce (Weber *et al.*, 2014). A taxa de depressão *major* e de sintomas depressivos é duas a três vezes superior quando comparado com a pré menopausa ou a menopausa tardia. Uma revisão sistemática e metanálise concluiu que a idade da menopausa tem impacto na depressão. Assim, uma menopausa mais tardia estará associada a um menor risco de depressão (Georgakis *et al.*, 2016).

Em mulheres na menopausa, a depressão geralmente apresenta-se associada aos sintomas vasomotores, insónia e perturbações do sono, coexistindo ainda com a presença de fatores de risco interno e externo tais como problemas de autoestima e alterações de comportamento (Stute *et al.*, 2020).

A depressão pode tornar-se uma doença recorrente e o risco de recorrência aumenta com os sucessivos episódios. O objetivo do tratamento é reduzir os sintomas, prevenir as recorrências e recuperar o funcionamento psicossocial. As opções terapêuticas incluem estratégias de apoio e psicoterapia ou farmacoterapia antidepressiva (Stute *et al.*, 2020).

A TH não está recomendada para o tratamento da depressão embora alguns estudo tenham verificado que o estradiol tem um efeito antidepressivo semelhante ao dos medicamentos antidepressivos mas apenas na mulher na perimenopausa (Maki *et al.*, 2019).

Um estudo, randomizado, realizado com o objetivo primário de avaliar o efeito da TH, estradiol transdérmico (0,1 mg/dia) e progesterona micronizada oral (200 mg/dia; 12 dias a cada 3 meses) *versus* placebo mostrou que os 12 meses de tratamento foram mais eficazes do que o placebo na prevenção do desenvolvimento de sintomas depressivos em mulheres previamente eutímicas na perimenopausa ou pós-menopausa precoce (Gordon *et al.*, 2018). Um estudo randomizado, duplamente-cego, multicêntrico mostrou que a terapêutica com EEC 0,45 mg/dia com progestativo cíclico, 200 mg progesterona durante 12 dias, melhorou os sintomas depressivos em mulheres na pós menopausa precoce quando em comparação com o placebo. O mesmo não se verificou para o estradiol transdérmico, 0,05 mg/dia com progestativo cíclico (Gleason *et al.*, 2015). Também um estudo publicado em 2015 mostrou que a suspensão abrupta da terapêutica com estradiol transdérmico (100 mcg/dia) precipitou o aparecimento de sintomas depressivos em mulheres com história de depressão na perimenopausa, o mesmo não ocorreu no grupo controlo. Os sintomas depressivos não surgiram em mulheres que mantiveram a terapêutica hormonal em ambos os grupos (Schmidt *et al.*, 2015).

A TH pode ainda acelerar a resposta aos inibidores seletivos da recaptação da sero-

tonina (SSRIs) melhorando as taxas de remissão parcial dos sintomas depressivos. Na depressão refratária em mulheres após a menopausa foi proposto adicionar TH aos agentes antidepressivos. Duas análises *post-hoc* a estudos randomizados com SSRIs em mulheres após a menopausa sugeriram que, nestes casos, os estrogénios podem aumentar a resposta antidepressiva (Stute *et al.*, 2020). No estudo STAR o tratamento da depressão com citalopram não foi afetado pela utilização da TH (Kornstein *et al.*, 2013).

Um estudo randomizado controlado com placebo demonstrou que a tibolona melhorou de forma significativa os *scores* de depressão. De referir que algumas doentes dos dois grupos estavam igualmente medicadas com antidepressivos (Stute *et al.*, 2020).

As isoflavonas de soja podem igualmente ter um impacto positivo na depressão. Vários estudos encontraram uma relação inversa entre aporte de soja e depressão mas a sua metodologia não é consistente. Foi ainda sugerido que as isoflavonas aumentam os benefícios dos SSRIs, especialmente a sertralina, em mulheres com depressão.

As orientações das sociedades internacionais sobre TH e depressão não são consensuais. A *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) recomenda os estrogénios transdérmicos como tratamento de segunda linha nas mulheres na perimenopausa com depressão desde que excluídas as contraindicações a este tratamento (MacQueen *et al.*, 2016). Um painel de peritos da NAMS concluiu que apesar da TH não estar aprovada para o tratamento da depressão na perimenopausa, os estrogénios têm efeitos antidepressivos sobretudo nas mulheres em que existem sintomas vasomotores (Maki *et al.*, 2019). A IMS refere que as alterações do humor e as perturbações do sono podem melhorar com a TH e a NICE recomenda a TH no tratamento das alterações do humor resultantes da menopausa (de Villiers *et al.*, 2016; NICE, 2020).

Importa ainda referir que muitas das terapêuticas farmacológicas específicas para o tratamento da depressão na mulher na peri e pós-menopausa (SSRIs e SNRIs) também melhoram os sintomas relacionados com a menopausa (Maki *et al.*, 2019).

Recomendações	Grade
A TH poderá ter um efeito positivo, ainda que limitado, nas alterações do humor da perimenopausa e pós-menopausa precoce.	2A
A suspensão da TH poderá agravar a sintomatologia depressiva.	2A
Não há evidência clínica que suporte o uso da TH no tratamento da depressão na pós-menopausa, no entanto esta terapêutica pode ser considerada nas mulheres com depressão na perimenopausa.	1B
A TH com estrogénios pode aumentar a resposta clínica aos antidepressivos mas a sua utilização deve limitar-se às mulheres com SVM.	2A

Função cognitiva e demência

A doença de Alzheimer (DA) representa 60 a 80% dos casos de demência em adultos e o início dos sintomas surge por volta dos 65 anos de idade, sendo que as mulheres constituem 70% da população afetada. Os mecanismos fisiopatológicos atualmente conhecidos sobre a DA implicam as flutuações hormonais da perimenopausa como um dos fatores que influencia a suscetibilidade para a doença. Por outro, lado as alterações associadas à menopausa, tais como a disrupção do sistema termorregulador, perturbações do sono e dos ritmos circadianos, podem despoletar sintomas mais severos em mulheres com DA (Marongiu, 2019; Scheyer *et al.*, 2018). Os esquecimentos e a dificuldade na concentração entre outros sintomas cognitivos são comuns na perimenopausa. No entanto, não foi comprovado um efeito persistente da menopausa natural na memória ou outras funções cognitivas.

A investigação sobre TH e cognição tem-se revelado complexa e controversa (Pinkerton *et al.*, 2019). Os estudos observacionais, alguns deles prospetivos, sugerem que os estrogénios administrados numa fase inicial da menopausa poderão estar associados a uma diminuição do risco de demência (McCarrey and Resnick, 2015; Whitmer *et al.*, 2011; Zandi *et al.*, 2002).

No *WHI Memory Study* (WHIMS) em mulheres com 65 anos ou mais tratadas com estrogénios isolados (0,625 mg EEC) houve um efeito adverso na cognição, principalmente, em mulheres com pobre função cognitiva no início do tratamento, quando em comparação com o grupo placebo (Espeland *et al.*, 2004). Nas mulheres que efetuaram terapêutica combinada (0,625 mg de EEC com 2,5 mg de AMP) também não se observou uma melhoria da função cognitiva (Rapp *et al.*, 2003). Nestas notou-se um aumento no risco de demência quando em comparação com o grupo placebo (HR 2,05; 95% intervalo de confiança [CI], 1,21-3,48) (Shumaker *et al.*, 2003). O *WHI Study of Cognitive Aging* (WHISCAS) também não confirmou benefícios na TH em mulheres com mais de 65 anos de idade. A administração de TH depois de um período prolongado de hipogonadismo diminuiu o seu efeito neuroprotetor e aumentou a neuroinflamação (Marongiu, 2019). No estudo WHIMS-Young foram incluídas mulheres numa fase inicial da menopausa e não se verificaram efeitos benéficos nem deletérios da TH na função cognitiva (McCarrey and Resnick, 2015).

No *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS), as mulheres entre 45-54 anos, tratadas com EEC 0,45 mg/dia ou com estradiol transdérmico 0,05mg/dia, não apresentaram diferenças em relação à função cognitiva quando em comparação com o grupo placebo (Gleason *et al.*, 2015). Também em mulheres mais jovens, entre os 50-55 anos, que efetuaram TH com EEC, isolados ou em combinação com progestativo não se verificaram benefícios a longo prazo (Espeland *et al.*, 2013). Numa publicação de 2016, os autores concluem pela ausência de diferença relativamente à memória verbal, função executiva ou cognição global em mulheres que iniciaram terapêutica nos primeiros 6 anos *versus* após 10 anos da menopausa (Henderson and Sherwin, 2016).

Em mulheres com o gene APOE4, o estradiol foi associado com níveis mais baixos de deposição de placas beta amiloide, em comparação com os EEC e o placebo (Kantarci *et al.*, 2016). Foi igualmente descrito um efeito protetor sobre a cognição em mulheres com idades compreendidas entre 47 e 56 anos, que utilizaram TH durante 10 anos. Estes estudos têm apontado para o período de “janela de oportunidade” em que os efeitos dos estrogénios na cognição e DA dependem da idade da mulher e estadiu de menopausa (Imtiaz *et al.*, 2017; Marongiu, 2019).

A menopausa cirúrgica precoce foi associada a uma taxa mais rápida de declínio cognitivo, a um risco superior de demência e a DA mais grave. A terapêutica com estrogénios parece ser benéfica a curto prazo na função cognitiva quando iniciada após a ooforectomia (Henderson and Sherwin, 2016).

Considerando as mulheres com o diagnóstico de demência a revisão Cochrane de 2009 concluiu pela ausência de benefício da terapêutica com estrogénios isolados ou combinada na manutenção ou melhoria da função cognitiva (Hogervorst *et al.*, 2009). No cérebro vulnerável os estudos imagiológicos e celulares mostraram que mulheres menos saudáveis quer neurologicamente quer cognitivamente apresentam uma exacerbação dos efeitos adversos da TH, pelo que não deverá ser utilizada nestas situações (McCarrey and Resnick, 2015).

Recomendações	Grade
A TH não é recomendada, para prevenção do agravamento ou tratamento das alterações da função cognitiva ou demência.	1A
Em mulheres com idade superior a 65 anos, ou com alterações cognitivas ou neurológicas, a utilização da TH pode mesmo aumentar o risco de demência.	1C
Na menopausa espontânea precoce, o início da terapêutica hormonal apresenta um efeito neutro na função cognitiva.	1C
A terapêutica com estrogénios isolados pode ter efeito benéfico na cognição quando iniciada logo após a menopausa cirúrgica.	2A

Enxaqueca

A prevalência de enxaqueca é cerca de três vezes superior nas mulheres em relação aos homens, principalmente durante a vida reprodutiva. As alterações hormonais que ocorrem nas diferentes fases da vida reprodutiva afetam de modo diferente a enxaqueca sem aura e a enxaqueca com aura. A enxaqueca pode ser referida por 10-29% das mulheres na menopausa (Ripa *et al.*, 2015) e a enxaqueca com aura é menos influenciada pelas hormonas reprodutivas. A enxaqueca sensível aos fluxos hormonais tem tendência a agravar na perimenopausa e melhora após a menopausa (Australasian Menopause Society, 2020). A manutenção de um nível estável de estrogénios pode ser

benéfica em mulheres que referem cefaleia.

Um estudo transversal observacional, que incluiu 1436 mulheres, mostrou que as mulheres com menopausa espontânea apresentaram uma menor prevalência de enxaqueca (10,5%) em comparação com mulheres na pré ou perimenopausa (16,7%). Esta diferença apenas se verificou nas mulheres que referiam síndrome pré-menstrual prévio (Wang *et al.*, 2003). Um estudo observacional americano, que incluiu 3663 mulheres com enxaqueca, mostrou que a percentagem de mulheres com crises frequentes (> 10 por mês) era superior na peri e pós-menopausa do que na pré menopausa (12.5% e 12.05% *versus* 8.0%) (Martin *et al.*, 2016). Os ensaios clínicos apresentam resultados variáveis tendendo a mostrar agravamento da enxaqueca com a menopausa (Lauritsen *et al.*, 2018).

A indicação da TH em mulheres com enxaqueca não é melhorar estes sintomas mas tratar a sintomatologia vasomotora. Consoante a dose, o regime terapêutico e a via de administração a TH pode melhorar, piorar ou não ter qualquer efeito sobre a enxaqueca (Ornello *et al.*, 2021a). O risco de AVC aumenta na enxaqueca com aura e é ainda agravado com a COC e com o tabaco. Não existem estudos sobre o risco de AVC nas mulheres com enxaqueca com ou sem aura, que utilizem TH e esta terapêutica não está contraindicada nestas situações.

Considerando a TH, um estudo randomizado, prospetivo, envolvendo 50 mulheres com cefaleia de tensão ou enxaqueca sem aura randomizadas em 2 grupos, um medicado com 50 mcg de estradiol transdérmico/7 dias e outro com 0.625 mg de estrogénios conjugados/dia (ambos com acetato de medroxiprogesterona cíclico) mostrou que nas mulheres com enxaqueca a frequência das crises aumentou com a terapêutica oral, mas não se observaram diferenças no grupo da terapêutica transdérmica. A TH não mostrou efeito da severidade das crises (Nappi *et al.*, 2001).

Nas mulheres com enxaqueca e presença de sintomas vasomotores, a terapêutica com estradiol pode ser benéfica dando preferência à menor dose necessária por via transdérmica de modo a evitar flutuações nos níveis de estrogénios. Relativamente aos progestativos deverá ser dada preferência à progesterona natural ou a progestativos não androgénicos e a vias de administração não orais, por exemplo as vias vaginal ou intrauterina poderão ser as mais adequadas (Ornello *et al.*, 2021b). As formulações combinadas contínuas são geralmente preferíveis às cíclicas (MacGregor, 2018).

A tibolona pode ser uma opção terapêutica para a sintomatologia do climatério em mulheres com enxaqueca. Entre as alternativas não hormonais podem ser considerados os fitoestrogénios tais como as isoflavonas de soja. Os antidepressivos como o escitalopram ou a venlafaxina podem ser utilizados para controlo dos sintomas vasomotores e, em simultâneo, das enxaquecas, nas mulheres com contraindicação para a TH (Ornello, 2021).

As crises de enxaqueca podem intensificar-se numa fase inicial do tratamento, mas tendem a diminuir com a continuação.

Recomendações	Grade
A enxaqueca com ou sem aura não é uma contraindicação absoluta à TH.	1C
Nas mulheres com enxaqueca devem ser utilizadas doses baixas de estradiol e dada preferência à via transdérmica.	1C
Os progestativos devem ser utilizados em esquemas contínuos, com progesterona natural ou progestativos não androgênicos e via de administração sistêmica não oral.	1C

Epilepsia

A epilepsia é uma doença neurológica caracterizada pela ocorrência de convulsões cuja frequência, intensidade e expressão clínica, podem assumir contornos de grande diversidade. A sua prevalência aumenta com a idade e a fisiopatologia e as consequências são diferentes consoante o género (Erel *et al.*, 2010).

Na mulher a frequência e intensidade das convulsões pode variar durante as várias fases do ciclo menstrual e ser influenciada pelos níveis de estrogénios e de progesterona (Erel and Guralp, 2011; Harden *et al.*, 2006). O comportamento da doença na peri e pós-menopausa não é facilmente previsível contudo, estudos clínicos baseados em questionários sugerem que as mulheres com agravamento catamenial das convulsões são mais suscetíveis ao aumento da frequência destes episódios na perimenopausa e à sua redução na pós-menopausa (Harden *et al.*, 2006). Alguns estudos descrevem um aumento da frequência de menopausa precoce em mulheres com epilepsia (Erel *et al.*, 2010; Klein *et al.*, 2001; Stephen *et al.*, 2019). Foram descritos valores baixos de HAM em mulheres com epilepsia e convulsões (Stephen *et al.*, 2019).

Os estrogénios aumentam a atividade convulsiva por indução da formação de novas sinapses excitatórias enquanto a progesterona tem uma ação anticonvulsivante (Erel *et al.*, 2010). Assim, a TH com estrogénios isolados não deve ser administrada em mulheres com epilepsia. Pelo contrário, a progesterona natural que, no cérebro, é convertida em alopregnenolona, é responsável pela diminuição da suscetibilidade e frequência de convulsões (Harden *et al.*, 2006).

Um estudo randomizado, duplamente cego e controlado com placebo avaliou o efeito da TH combinada na incidência de convulsões em 21 mulheres na pós-menopausa controladas com doses estáveis de antiepiléticos. Foi utilizada a associação de EEC e AMP, nas doses convencionais e numa dose dupla. Verificou-se que, em ambos os grupos, houve um agravamento da frequência de convulsões sendo este efeito mais marcado no grupo com dose mais elevada de TH. Nas doentes a tomar lamotrigina verificou-se uma diminuição dos níveis séricos do medicamento (Harden *et al.*, 2006; Reimers, 2017). O AMP não é metabolizado no cérebro em alopregnenolona e essa será a explicação para este efeito.

Não há dados disponíveis sobre outros regimes terapêuticos, doses ou vias de administração.

Em mulheres com epilepsia e com sintomatologia vasomotora intensa associada a perturbações do sono, a progesterona natural combinada aos estrogénios será a opção teoricamente mais vantajosa. Refira-se que a privação do sono pode ter efeitos adversos na frequência de convulsões (Erel and Guralp, 2011).

Há ainda que ter em consideração que o tratamento da epilepsia pode alterar o efeito das hormonas esteróides devido à indução da isoenzima do citocromo P450 pela maioria dos medicamentos antiepiléticos disponíveis (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, oxcarbazepina e topiramato). Estes fármacos aceleram a eliminação hepática da TH, diminuindo a concentração sérica das formas bioativas efeito que é ainda potenciado pelo aumento da SHBG. Assim, a eficácia da TH nas doses convencionais poderá ser comprometida (Erel and Guralp, 2011).

A terapêutica não hormonal pode ser uma opção no tratamento dos SVM das mulheres epiléticas contudo, deverá ser dada especial atenção às possíveis interações medicamentosas sobretudo se a escolha recair sobre fitoestrogénios ou outro tipo de fitoterapia. Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (SSRIs), os inibidores seletivos da recaptação da serotonina e noradrenalina (SNRIs) e a gabapentina podem ser uma opção para a SVM e os hidratantes e lubrificantes para a SGUM (Erel and Guralp, 2011).

As mulheres com epilepsia e terapêutica de longa duração com antiepiléticos orais têm risco aumentado de desmineralização óssea o que coexistindo com os efeitos do hipoestrogenismo da pós-menopausa pode aumentar o risco de osteoporose e fraturas (Erel and Guralp, 2011). Os antiepiléticos orais podem afetar o osso por vários mecanismos. Os indutores do CYP P450 aumentam a inativação da vitamina D, diminuindo a absorção intestinal do cálcio, a hipocalcémia daí decorrente aumenta os níveis da PTH que mobiliza o cálcio do osso. Os efeitos sobre os níveis de hormonas esteroide têm também um impacto negativo no metabolismo ósseo a que se associa uma ação celular direta destes medicamentos no osso. Também nas mulheres sob valproato foi verificado um aumento de risco de osteoporose e fraturas (Stephen *et al.*, 2019).

A prevenção e tratamento da osteoporose e consequentes fraturas na mulher pós-menopausa com epilepsia deve incluir medidas higieno-dietéticas, suplementos e vitamina D e cálcio, nas doses de 600 UI e 1500 mg por dia, respetivamente, nos casos de toma de longa duração de antiepiléticos. Não há estudos específicos sobre a eficácia e segurança dos fármacos específicos para o tratamento da osteoporose neste grupo de doentes (Erel and Guralp, 2011).

Recomendações	Grade
A TH está recomendada na mulher com epilepsia e SVM com impacto na qualidade de vida e sobretudo com perturbações do sono.	1C
Os estrogénios têm efeito excitatório no cérebro e podem estimular convulsões.	2B
A TH com estrogénios pode diminuir as concentrações séricas de lamotrigina.	1B
A progesterona natural tem efeito anticonvulsivante e pode ser associada aos estrogénios.	1B
Às mulheres sob terapêutica de longa duração com antiepiléticos devem ser administrados suplementos de cálcio e vitamina D devido ao aumento do risco de osteoporose e fraturas.	2C

REFERÊNCIAS

- Australasian Menopause Society, 2020. *Migraine headaches, menopause and MHT / HRT*.
- de Villiers, T.J., Hall, J.E., Pinkerton, J. V, Pérez, S.C., Rees, M., Yang, C., Pierroz, D.D., 2016. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas* 91, 153–5. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.06.001>
- Erel, C.T., Brincat, M., Gambacciani, M., Lambrinoudaki, I., Moen, M.H., Schenck-Gustafsson, K., Tremolieres, F., Vujovic, S., Rozenberg, S., Rees, M., 2010. EMAS position statement: Managing the menopause in women with epilepsy. *Maturitas* 66, 327–328. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.03.026>
- Erel, T., Guralp, O., 2011. Epilepsy and menopause. *Archives of gynecology and obstetrics* 284, 749–55. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-1936-4>
- Espeland, M.A., Rapp, S.R., Shumaker, S.A., Brunner, R., Manson, J.E., Sherwin, B.B., Hsia, J., Margolis, K.L., Hogan, P.E., Wallace, R., Dailey, M., Freeman, R., Hays, J., Women's Health Initiative Memory Study, 2004. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 291, 2959–68. <https://doi.org/10.1001/jama.291.24.2959>
- Espeland, M.A., Shumaker, S.A., Leng, I., Manson, J.E., Brown, C.M., LeBlanc, E.S., Vaughan, L., Robinson, J., Rapp, S.R., Goveas, J.S., Wactawski-Wende, J., Stefanick, M.L., Li, W., Resnick, S.M., WHIMSY Study Group, 2013. Long-term effects on cognitive function of postmenopausal hormone therapy prescribed to women aged 50 to 55 years. *JAMA internal medicine* 173, 1429–36. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.7727>
- Georgakis, M.K., Thomopoulos, T.P., Diamantaras, A.A., Kalogirou, E.I., Skalkidou, A., Daskalopoulou, S.S., Petridou, E.T., 2016. Association of age at menopause and duration of reproductive period with depression after menopause: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 73, 139–149. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2653>
- Gleason, C.E., Dowling, N.M., Wharton, W., Manson, J.E., Miller, V.M., Atwood, C.S., Brinton, E.A., Cedars, M.I., Lobo, R.A., Merriam, G.R., Neal-Perry, G., Santoro, N.F., Taylor, H.S., Black, D.M., Budoff, M.J., Hodis, H.N., Naftolin, F., Harman, S.M., Asthana, S., 2015. Effects of Hormone Therapy on Cognition and Mood in Recently Postmenopausal Women: Findings from the Randomized, Controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. *PLoS medicine* 12, e1001833; discussion e1001833. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001833>
- Gordon, J.L., Rubinow, D.R., Eisenlohr-Moul, T.A., Xia, K., Schmidt, P.J., Girdler, S.S., 2018. Efficacy of Transdermal Estradiol and Micronized Progesterone in the Prevention of Depressive Symptoms in the Menopause Transition: A Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry* 75, 149–157. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3998>

- Harden, C.L., Herzog, A.G., Nikolov, B.G., Koppel, B.S., Christos, P.J., Fowler, K., Labar, D.R., Hauser, W.A., 2006. Hormone replacement therapy in women with epilepsy: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 47, 1447–1451. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00507.x>
- Henderson, V.W., Sherwin, B.B., 2016. Surgical versus natural menopause: cognitive issues. *Menopause (New York, N.Y.)* 14, 572–9. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31803df49c>
- Hogervorst, E., Yaffe, K., Richards, M., Huppert, F., 2009. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *The Cochrane database of systematic reviews* CD003799. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003799>
- Imtiaz, B., Tuppurainen, M., Rikkinen, T., Kivipelto, M., Soininen, H., Kröger, H., Tolppanen, A.-M., 2017. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer disease. *Neurology* 88, 1062–1068. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000003696>
- Kantarci, K., Lowe, V.J., Lesnick, T.G., Tosakulwong, N., Bailey, K.R., Fields, J.A., Shuster, L.T., Zuk, S.M., Senjem, M.L., Mielke, M.M., Gleason, C., Jack, C.R., Rocca, W.A., Miller, V.M., Tierney, M., 2016. Early Postmenopausal Transdermal 17 β -Estradiol Therapy and Amyloid- β Deposition. *Journal of Alzheimer's Disease* 53, 547–556. <https://doi.org/10.3233/JAD-160258>
- Klein, P., Serje, A., Pezzullo, J.C., 2001. Premature ovarian failure in women with epilepsy. *Epilepsia* 42, 1584–9. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.13701rx>
- Kornstein, S.G., Toups, M., Rush, A.J., Wisniewski, S.R., Thase, M.E., Luther, J., Warden, D., Fava, M., Trivedi, M.H., 2013. Do menopausal status and use of hormone therapy affect antidepressant treatment response? Findings from the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) study. *Journal of women's health (2002)* 22, 121–31. <https://doi.org/10.1089/jwh.2012.3479>
- Lauritsen, C.G., Chua, A.L., Nahas, S.J., 2018. Current Treatment Options: Headache Related to Menopause—Diagnosis and Management. *Current Treatment Options in Neurology* 20. <https://doi.org/10.1007/s11940-018-0492-7>
- MacGregor, E.A., 2018. Migraine, menopause and hormone replacement therapy. *Post reproductive health* 24, 11–18. <https://doi.org/10.1177/2053369117731172>
- MacQueen, G.M., Frey, B.N., Ismail, Z., Jaworska, N., Steiner, M., Lieshout, R.J.V., Kennedy, S.H., Lam, R.W., Milev, R.V., Parikh, S. V., Ravindran, A. V., 2016. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 6. Special populations: Youth, women, and the elderly. *Canadian Journal of Psychiatry* 61, 588–603. <https://doi.org/10.1177/0706743716659276>
- Maki, P.M., Kornstein, S.G., Joffe, H., Bromberger, J.T., Freeman, E.W., Athappilly, G., Bobo, W.V., Rubin, L.H., Koleva, H.K., Cohen, L.S., Soares, C.N., 2019. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: Summary and recommendations. *Journal of Women's Health* 28, 117–134. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.27099.mensocrec>
- Marongiu, R., 2019. Accelerated Ovarian Failure as a Unique Model to Study Peri-Menopause Influence on Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience* 11, 1–17. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00242>
- Martin, V.T., Pavlovic, J., Fanning, K.M., Buse, D.C., Reed, M.L., Lipton, R.B., 2016. Perimenopause and Menopause Are Associated With High Frequency Headache in Women With Migraine: Results of the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache* 56, 292–305. <https://doi.org/10.1111/head.12763>
- McCarrey, A.C., Resnick, S.M., 2015. Postmenopausal hormone therapy and cognition. *Hormones and Behavior* 74, 167–172. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.04.018>
- Nappi, R.E., Cagnacci, A., Granello, F., Piccinini, F., Polatti, F., Facchinetti, F., 2001. Course of primary headaches during hormone replacement therapy. *Maturitas* 38, 157–63. [https://doi.org/10.1016/s0378-5122\(00\)00215-2](https://doi.org/10.1016/s0378-5122(00)00215-2)
- NICE, 2020. *2019 surveillance of menopause: diagnosis and management* (NICE guideline NG23).
- Ornello, R., Caponnetto, V., Frattale, I., Sacco, S., 2021a. Patterns of migraine in postmenopausal women: A systematic review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 17, 859–871. <https://doi.org/10.2147/NDT.S285863>
- Ornello, R., De Matteis, E., Di Felice, C., Caponnetto, V., Pistoia, F., Sacco, S., 2021b. Acute and Preventive Management of Migraine

- during Menstruation and Menopause. *Journal of Clinical Medicine* 10, 2263. <https://doi.org/10.3390/jcm10112263>
- Pinkerton, J.V., Conner, E.A., Kaunitz, A.M., 2019. Management of Menopause and the Role for Hormone Therapy. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 62, 677–686. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000487>
- Rapp, S.R., Espeland, M.A., Shumaker, S.A., Henderson, V.W., Brunner, R.L., Manson, J.E., Gass, M.L.S., Stefanick, M.L., Lane, D.S., Hays, J., Johnson, K.C., Coker, L.H., Dailey, M., Bowen, D., WHIMS Investigators, 2003. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 289, 2663–72. <https://doi.org/10.1001/jama.289.20.2663>
- Reimers, A., 2017. Hormone replacement therapy with estrogens may reduce lamotrigine serum concentrations: A matched case–control study. *Epilepsia* 58, e6–e9. <https://doi.org/10.1111/epi.13597>
- Ripa, P., Ornello, R., Degan, D., Tiseo, C., Stewart, J., Pistoia, F., Carolei, A., Sacco, S., 2015. Migraine in menopausal women: A systematic review. *International Journal of Women's Health* 7, 773–782. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S70073>
- Scheyer, O., Rahman, A., Hristov, H., Berkowitz, C., Isaacson, R.S., Diaz Brinton, R., Mosconi, L., 2018. Female Sex and Alzheimer's Risk: The Menopause Connection. *The journal of prevention of Alzheimer's disease* 5, 225–230. <https://doi.org/10.14283/jpad.2018.34>
- Schmidt, P.J., Ben Dor, R., Martinez, P.E., Guerrieri, G.M., Harsh, V.L., Thompson, K., Koziol, D.E., Nieman, L.K., Rubinow, D.R., 2015. Effects of Estradiol Withdrawal on Mood in Women With Past Perimenopausal Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry* 72, 714–26. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0111>
- Shumaker, S.A., Legault, C., Rapp, S.R., Thal, L., Wallace, R.B., Ockene, J.K., Hendrix, S.L., Jones, B.N., Assaf, A.R., Jackson, R.D., Kotchen, J.M., Wassertheil-Smoller, S., Wactawski-Wende, J., WHIMS Investigators, 2003. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 289, 2651–62. <https://doi.org/10.1001/jama.289.20.2651>
- Stephen, L.J., Harden, C., Tomson, T., Brodie, M.J., 2019. Management of epilepsy in women. *The Lancet Neurology* 18, 481–491. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30495-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30495-2)
- Stute, P., Spyropoulou, A., Karageorgiou, V., Cano, A., Bitzer, J., Ceausu, I., Chedraui, P., Durmusoglu, F., Erkkola, R., Goulis, D.G., Lindén Hirschberg, A., Kiesel, L., Lopes, P., Pines, A., Rees, M., van Trotsenburg, M., Zervas, I., Lambrinoudaki, I., 2020. Management of depressive symptoms in peri- and postmenopausal women: EMAS position statement. *Maturitas* 131, 91–101. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.11.002>
- Wang, S.-J., Fuh, J.-L., Lu, S.-R., Juang, K.-D., Wang, P.-H., 2003. Migraine prevalence during menopausal transition. *Headache* 43, 470–8. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2003.03092.x>
- Weber, M.T., Maki, P.M., McDermott, M.P., 2014. Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 142, 90–8. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.06.001>
- Whitmer, R.A., Quesenberry, C.P., Zhou, J., Yaffe, K., 2011. Timing of hormone therapy and dementia: The critical window theory revisited. *Annals of Neurology* 69, 163–169. <https://doi.org/10.1002/ana.22239>
- Zandi, P.P., Carlson, M.C., Plassman, B.L., Welsh-Bohmer, K.A., Mayer, L.S., Steffens, D.C., Breitner, J.C.S., Cache County Memory Study Investigators, 2002. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *JAMA* 288, 2123–9. <https://doi.org/10.1001/jama.288.17.2123>

Patologia autoimune

As doenças autoimunes têm uma etiologia multifactorial (Somers & Richardson, 2014), são mais comuns em mulheres e as hormonas femininas desempenham um papel imunomodulador dependente das suas concentrações séricas, do nível concomitante de outras hormonas e da idade (Nussinovitch & Shoenfeld, 2012). Há evidência de que a alteração do ambiente hormonal durante a transição e após a menopausa e o seu efeito nos processos inflamatórios condiciona um aumento de suscetibilidade para estas doenças (Molnár *et al.*, 2014, Sapir-Koren & Liversushits 2016, Farage *et al.*, 2016). Após a menopausa há aumento de produção de citocinas IL-1, IL-6 e TNF-alfa e da resposta fisiológica às mesmas (Gameiro *et al.*, 2010), diminuição dos linfócitos B e T CD4+ e redução da actividade citotóxica das células NK (Gameiro & Romao, 2010). O papel da terapêutica hormonal e dos SERMs nas doenças autoimunes têm sido estudados.

Esclerose múltipla (EM)

A EM é uma doença crónica inflamatória neurodegenerativa cujo início e evolução podem ser modificados por exposições hormonais (Bove *et al.*, 2014). A idade associa-se a um agravamento da incapacidade relacionada com a doença e à conversão para uma forma progressiva da mesma, por volta dos 45 anos, apesar da incidência de novos sintomas ou lesões inflamatórias diminuir (Tutuncu *et al.*, 2013). Pouco se sabe sobre os efeitos das alterações hormonais da menopausa na evolução da EM e sobre se a TH possui um efeito modulador sobre estas alterações.

O agravamento de sintomas auto-reportados após a menopausa foi descrita em 40 a 54% de doentes em dois estudos iniciais transversais (Holmqvist *et al.*, 2006 e Smith & Studd, 1992) mas não num terceiro maior (Wundes *et al.*, 2011). Num estudo coorte online de 230 mulheres com EM, o estado de pós-menopausa associou-se a um aumento de gravidade de doença, sendo que a idade mais precoce de menopausa apresentou uma maior correlação com esse agravamento (Bove *et al.*, 2015). Uma coorte de 124 mulheres com EM seguidas durante 10,4 anos, incluindo a transição para a menopausa, revelou uma redução significativa na pontuação da escala de incapacidade *Expanded Disability Status Scale* (diferença 0,076 unidades; IC 95% 0,010-0,14; $p = 0,024$) (Bove *et al.*, 2016). Mais recentemente, um estudo coorte retrospectivo de 148 mulheres com EM demonstrou que, após a menopausa, a taxa de recaída anual diminuiu significativamente enquanto o grau de incapacidade agravou, levantando a possibilidade da menopausa ser um ponto de viragem para uma fase mais progressiva da doença (Baroncini *et al.*, 2019). Outro estudo de menores dimensões (37 doentes) identificou uma menor taxa de recaída da doença sem alterações no grau de progressão de incapacidade, após a menopausa (Ladeira *et al.*, 2018).

Os resultados de estudos que avaliaram o efeito da TH nos sintomas e história natural da EM não são, igualmente, uniformes, mostrando desde ausência de efeito (Holmq-

vist *et al*, 2006 e Wundes *et al*, 2011) até melhoria em 75% dos casos (Smith & Studd, 1992). Numa análise retrospectiva do estudo NHS, que incluiu 95 mulheres com EM, foi demonstrada uma associação entre melhores índices PF10 (10-item *physical functional assessment*) e o uso de estrogénios durante pelo menos 12 meses, sendo que maior duração de tratamento se mostrou mais benéfica (Bove *et al*, 2016).

Lúpus eritematoso sistémico (LES)

O LES é uma doença autoimune complexa e clinicamente heterogénea. Apesar da importante contribuição de factores genéticos, a preponderância feminina de 9:1 demonstra que os estrogénios estão fortemente implicados na autoimunidade desta doença. A incidência de LES diminui após a menopausa (Rees *et al*, 2016 e Jarukitsopa *et al*, 2015) e a administração de fulvestrano, um bloqueador de receptores de estrogénios, a mulheres com LES resulta em melhoria clínica (Abdou *et al*, 2008), bem como o tratamento com testosterona (Dinesh *et al*, 2010). Há incerteza sobre a relação da menopausa com a diminuição de sintomas e sinais de LES, havendo estudos que referem desde ausência de qualquer melhoria até outros que referem melhoria substancial. O facto de que as mulheres na pós-menopausa apresentam maior risco de doença coronária e osteoporose, tal como as mulheres com LES, principalmente as medicadas com corticóides, tem justificado a sub-utilização de TH em mulheres com esta doença.

Uma revisão sistemática e metanálise de estudos, de 2014, demonstrou que a exposição a TH aumenta o risco de desenvolvimento de LES em mulheres saudáveis (RR 1,96; IC 95%: 1,51-2,56; $p < 0,001$) mas não afecta o curso da actividade lúpica a nível clinicamente significativo em doente (Rojas-Villarraga *et al*, 2014). Dois estudos clínicos randomizados de TH *versus* placebo não demonstraram diferenças na actividade da doença ou na incidência de exacerbações graves nos dois grupos (Sanchez-Guerrero *et al*, 2007 e Buyon *et al*, 2005) mas um deles encontrou um aumento de incidência de exacerbações leves/moderadas no grupo sob TH (Buyon *et al*, 2005). Os resultados deste ensaio clínico contrastam com outros estudos coorte e caso-controlo que não revelaram diferenças na frequência de exacerbações nem nos índices de actividade da doença em mulheres pós-menopáusicas com LES tratadas com TH em comparação com mulheres sem TH (Mok *et al*, 1998, Kreidstein *et al*, 1997 e Arden *et al*, 1994). De referir, contudo, que a generalidade dos estudos excluiu mulheres com doença lúpica activa, anticorpos antífosfolipídicos ou história de trombose.

Artrite reumatoide (AR)

A AR é cerca de duas vezes mais comum em mulheres do que em homens e as hormonas sexuais femininas contribuem para o seu desenvolvimento. Factores como a pós-menopausa, idade mais precoce da menopausa, pós-parto e uso de anti-estrogénicos estão, geralmente, associados ao desenvolvimento desta doença, tendo em comum o declínio agudo da função ovária e/ou da biodisponibilidade de estrogénios (de Man

et al, 2014 e Pikwer *et al*, 2012). Há, contudo, muitas controvérsias e é difícil interpretar os resultados dos vários estudos. A influência de tratamentos hormonais sistêmicos (contraceptivos e TH) no desenvolvimento da AR continua por esclarecer.

A idade precoce de menopausa tem sido referida como factor de risco para AR, estando a menopausa em si mais associada à forma seronegativa da doença. Numa coorte de quase 32000 americanas, as que atingiram a menopausa antes dos 45 anos tiveram maior risco de desenvolver AR, em comparação com aquelas após os 51 anos (Merlino *et al*, 2003). Resultados semelhantes foram obtidos num estudo coorte de 18326 suecas (Pikwer *et al*, 2012). Porém, num estudo recente, de um grupo de 534 mulheres de um coorte inicial canadiano de doentes com AR dividido em “menopausa precoce” e “idade normal de menopausa”, a idade de início da AR foi semelhante nos dois grupos (Wong *et al*, 2015), sendo que, as doentes do grupo de menopausa mais precoce eram mais frequentemente fator reumatoide positivo, característica associada a maior risco de doença articular degenerativa e manifestações sistémicas extra-articulares. Um outro estudo de 134 mulheres com AR revelou que o sub-grupo menopausa precoce apresentava mais doença leve/moderada e factor reumatoide negativo do que o grupo com menopausa mais tardia (Pikwer *et al*, 2012).

Um estudo coorte observacional suíço de doentes com AR revelou que em mulheres com AR, a progressão para incapacidade funcional foi menos favorável em mulheres na pós-menopausa em comparação com mulheres pré-menopáusicas e isto não era explicado por outros fatores (Alpizar-Rodriguez *et al*, 2019). Um estudo semelhante em mulheres americanas demonstrou associação entre menopausa e agravamento funcional em mulheres com AR (Mollard *et al*, 2018) e outro estudo coorte revelou que mulheres pós-menopáusicas mais velhas apresentam maior gravidade de doença em termos de destruição articular e incapacidade física (Kuiper *et al*, 2001).

Análises *post-hoc* do ensaio randomizado WHI encontraram uma tendência não significativa para redução de risco de desenvolver AR com a TH (Wallit *et al*, 2008) e outro estudo controlado de base populacional demonstrou um efeito protector da TH em relação à AR (Orellana *et al*, 2015). De forma contrária, o estudo prospetivo de Merlino, em 2003, demonstrou uma associação estatisticamente significativa entre TH e risco de desenvolver AR. Em relação ao efeito da TH na evolução da AR, um estudo randomizado sugeriu diminuição da actividade da doença (Hall *et al*, 1994) mas no estudo WHI não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo de TH e o grupo placebo (Wallit *et al*, 2008).

Esclerodermia

É uma doença inflamatória que causa vasculopatia e fibrose em múltiplos órgãos-alvo, incluindo vasos, pulmões, aparelho gastrointestinal e pele. O pico de incidência da doença é na 5ª-6ª décadas de vida e afeta predominantemente mulheres. A maioria dos estudos sugere que a perda de colagénio se relacionada mais com o estado de

pós-menopausa do que com a idade cronológica, refletindo alterações hormonais (Hall & Phillips, 2005). A suplementação estrogénica na pós-menopausa parece melhorar a espessura da pele pelo aumento de conteúdo de colagénio (Maheux *et al.*, 1994).

O único estudo que investigou o impacto da menopausa no espessamento cutâneo de mulheres com esclerodermia revelou que o estado de pós-menopausa em mulheres com doença difusa se associou a uma média substancialmente menor na escala de Rodnan modificada, uma medida de espessamento da pele, em comparação com o estado de pré-menopausa; o efeito foi menor em mulheres com esclerodermia limitada (Vinet *et al.*, 2014). Num estudo coorte retrospectivo de 189 mulheres com esclerodermia sem doença pulmonar, o estado de pós-menopausa associou-se a um aumento superior a cinco vezes no risco de desenvolver hipertensão pulmonar isolada (Scorza *et al.*, 2002). Outro estudo retrospectivo do mesmo grupo concluiu que a TH pode prevenir o aparecimento de hipertensão pulmonar primária em doentes com esclerodermia limitada (Beretta *et al.*, 2006). Assim sendo, apesar do declínio de estrogénios associado à menopausa parecer ter um efeito benéfico no espessamento cutâneo na esclerodermia, este pode ter efeitos adversos na vasculatura arterial pulmonar de mulheres afectadas.

Síndrome de Sjögren (SS)

A grande maioria de doentes com SS são mulheres (relação 10:1 na forma primária) e a doença, geralmente, tem início tardio, frequentemente na pós-menopausa (Quin 2015). A menopausa e os seus efeitos na doença foram pouco estudados.

Recomendações	Grade
A TH pode ser administrada a mulheres com EM, LES, AR, esclerodermia e SS após consideração dos riscos/benefícios.	---
A TH pode prevenir o desenvolvimento de hipertensão pulmonar em mulheres com esclerodermia.	2C

REFERÊNCIAS

- Abdou NI, Rider V, Greenwell C, Li X, Kimler BF (2008). Fulvestrant (Faslodex), an estrogen selective receptor downregulator, in therapy of women with systemic lupus erythematosus. Clinical, serologic, bone density and T cell activation marker studies: a double-blind placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 35(5):797
- Arden NK, Lloyd ME, Spector TD, Hughes GR (1994). Safety of hormone replacement therapy (HRT) in systemic lupus erythematosus (SLE). *Lupus* 3:11–13. doi: 10.1177/096120339400300104
- Alpizar-Rodriguez D, Forger F, Courvoisier DS, Gabay C, Finckh A (2019). Role of reproductive and menopausal factors in functional and structural progression of rheumatoid arthritis: results from the SCQM cohort. *Rheumatology* 58:432–40. DOI: 10.1093/rheumatology/key311

- Baroncini D, Annovazzi PO, De Rossi N et al (2019). Impact of natural menopause on multiple sclerosis: a multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 90(11):1201-1206. doi: 10.1136/jnnp-2019-320587.
- Beretta L, Caronni M, Origgi L, Ponti A, Santaniello A, Scorza R (2006). Hormone replacement therapy may prevent the development of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Scand J Rheumatol* 35:468-71. DOI: 10.1080/03009740600844498
- Bove R, Chitnis T, Houtchens M (2014). Menopause in multiple sclerosis: therapeutic considerations. *Journal of Neurology* 261(7), 1257-68. doi: 10.1007/s00415-013-7131-8.
- Bove R, Healy BC, Secor E et al (2015). Patients report worse MS symptoms after menopause: findings from an online cohort. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 4:18-24. DOI:10.1016/j.msard.2014.11.009
- Bove R, Healy BC, Musallam A et al (2016). Exploration of changes in disability after menopause in a longitudinal multiple sclerosis cohort. *Mult Scler* 22(7):935-943. doi: 10.1177/1352458515606211
- Bove R, White CC, Fitzgerald KC et al (2016). Hormone therapy use and physical quality of life in postmenopausal women with multiple sclerosis. *Neurology* 4;87(14):1457-1463. doi: 10.1212/WNL.0000000000003176
- Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J et al (2005). The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med* 142:953-962
- de Man YA, Dolhain RJ, Hazes JM (2014). Disease activity or remission of rheumatoid arthritis before, during and following pregnancy. *Curr Opin Rheumatol* 26:329-33. doi: 10.1097/BOR.0000000000000045.
- Dinesh RK, Hahn BH, Singh RP (2010). PD-1, gender and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 9(8), 583-587. doi: 10.1016/j.au-trev.2010.04.003
- Farage MA, Miller KW, Maibach HI (eds) (2017). *Skin, Mucosa and Menopause*. Berlin: Springer-Verlag
- Gameiro CM, Romão F, Castelo-Branco C (2010). Menopause and aging: changes in the immune system – a review. *Maturitas* 67(4):316-20. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.08.003
- Gameiro C, Romao F (2010). Changes in the immune system during menopause and aging. *Front. Biosci (Elite Ed)*. 2, 1299-1303. doi: 10.2741/e190.
- Hall GM, Daniels M, Huskisson EC, Spector TD (1994). A randomised controlled trial of the effect of hormone replacement therapy on disease activity in postmenopausal rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:112-16. doi:10.1136/ard.53.2.112
- Hall G, Phillips TJ (2005). Estrogen and skin: the effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol* 53:555-68. doi: 10.1016/j.jaad.2004.08.039.
- Holmqvist P, Wallberg M, Hammar M, Landtblom AM, Brynhildsen J (2006). Symptoms of multiple sclerosis in women in relation to sex steroid exposure. *Maturitas* 54:149-53. doi: 10.1016/j.maturitas.2005.10.003
- Jarukitsopa S, Hoganson D, Crowson C t al (2015). Epidemiology of systemic lupus erythematosus and cutaneous lupus in a predominantly white population in the United States. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 67(6): 817–828. doi: 10.1002/acr.22502
- Kreidstein S, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J (1997). Hormone replacement therapy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 24:2149-2152.
- Kuiper S, van Gestel AM, Swinkels HL, de Boo TM, da Silva JA, van Riel PL (2001). Influence of sex, age, and menopausal state on the course of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 28:1809-16
- Ladeira F, Salavisa M, Caetano A et al (2018). The influence of menopause in multiple sclerosis course: a longitudinal cohort study. *Eur Neurol* 80:223-227. doi: 10.1159/000496374
- Maheux R, Naud F, Rioux M, Grenier R, Lemay A, Guy J et al (1994). A randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of conjugated estrogens on skin thickness. *Am J Obstet Gynecol* 170(2):642-9. doi: 10.1016/s0002-9378(94)70242-x
- Merlino LA, Cerhan JR, Criswell LA, Mikuls TR, Saag KG (2003). Estrogen and other female reproductive risk factors are not strongly associated with the development of rheumatoid arthritis in elderly women. *Semin Arthritis Rheum* 33(2),72-82. doi: 10.1016/s0049-0172(03)00084-2
- Mok CC, Lau CS, Ho CT, Lee KW, Mok MY et al (1998). Safety of hormonal replacement therapy in postmenopausal patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 27:342-346. doi: 10.1080/03009749850154357
- Mollard E, Pedro S, Chakravarty E, Clowse M, Schumacher R, Michaud K (2018). The impact of menopause on functional status in women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 57:798-802. doi: 10.1093/rheumatology/kex526.
- Molnár I, Bohaty I, Somogyiné-Vári É (2014). High prevalence of increased interleukin-17A serum levels in postmenopausal estrogen deficiency. *Menopause* 21:749-52. doi: 10.1097/GME.0000000000000125.

- Nussinovitch U, Shoenfeld Y (2012). The role of gender and organ specific autoimmunity. *Autoimmun Rev* 11:A377-85. <http://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.11.001>
- Orellana C, Saevarsdottir S, Klareskog L et al (2015). Postmenopausal hormone therapy and the risk of rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA population-based case-control study. *Eur J Epidemiol* 30:449-57. doi: 10.1007/s10654-015-0004-y
- Pikwer M, Bergstrom U, Nilsson JA, Jacobsson L (2012). Early menopause is an independent predictor of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 71:378-81. doi: 10.1136/ard.2011.200059
- Pikwer M, Nilsson J, Bergstrom U, Jacobsson L, Turesson C (2012). Early menopause and severity of rheumatoid arthritis in women older than 45 years. *Arthritis Res Ther* 14(4):R190. Doi: 10.1186/ar4021
- Quin B, Wang J, Yang Z et al (2015). Epidemiology of primary Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 74:1983-9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205375
- Rees F, Doherty M, Grainge M, et al (2016). The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999-2012. *Ann Rheum Dis* 75:136-41. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206334
- Rojas-Villarraga A, Torres-Gonzalez JV, Ruiz-Sternberg AM (2014). Safety of hormonal replacement therapy and oral contraceptives in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 9(8):e104303. doi: 10.1371/journal.pone.0104303
- Sánchez-Guerrero J, González-Pérez M, Durand-Carbajal M, Lara-Reyes P, Jiménez-Santana L et al (2007). Menopause hormonal therapy in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 56:3070-3079. doi: 10.1002/art.228
- Sapir-Koren R, Livshits G (2016). Rheumatoid arthritis onset in postmenopausal women: does the ACPA seropositive subset result from genetic effects, estrogen deficiency, skewed profile of CD4+ T-cells, and their interactions? *Mol Cell Endocrinol* 431:145-63. DOI:10.1016/j.mce.2016.05.009
- Scorza R, Caronni M, Bazzi S, Nador F, Beretta L, Antonioli R et al (2002). Post-menopause is the main risk factor for developing isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 966:238-46. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04221.x
- Smith R, Studd JW (1992). A pilot study of the effect upon multiple sclerosis of the menopause, hormone replacement therapy and the menstrual cycle. *Journal of the Royal Society of Medicine* 85:612-3
- Somers EC, Richardson BC (2014). Environmental exposures, epigenetic changes and the risk of lupus. *Lupus*, 23:568-76. <https://doi.org/10.1177/0961203313499419>
- Tutuncu M, Tang J, Zeid NA, et al (2013). Onset of progressive phase is an age-dependent clinical milestone in multiple sclerosis. *Mult Scler* 19:188-98. doi: 10.1177/1352458512451510
- Vinet E, Bernarsky S, Hudson M, Pineau C, Baron M (2010). Effect of menopause on the modified Rodnan skin score in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 16:R130. Doi: 10.1186/ar4587
- Wong LE, Huang WT, Pope JE et al (2015). Effect of age at menopause on disease presentation in early rheumatoid arthritis: results from the Canadian Early Arthritis Cohort. *Arthritis Care Res* 67:616-23. doi: 10.1002/acr.22494
- Walitt B, Pettinger M, Weinstein A, Katz J, Torner J, Wasko MC, Howard BV et al (2008). Effects of postmenopausal hormone therapy on rheumatoid arthritis: The Women's Health Initiative randomizes controlled trials. *Arthritis Rheumatol* 59(3): 302-310. doi: 10.1002/art.23235
- Wundes A, Amtmann S, Brown T, Christian S (2011). Menopause in women with multiple sclerosis. *International Journal of MS Care* 13:47

ANEXOS

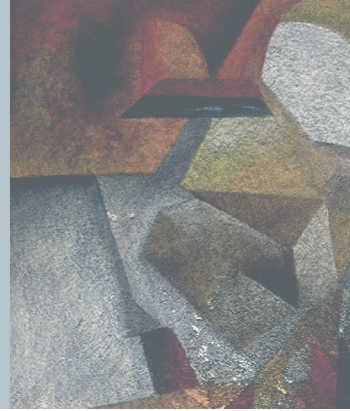


Tabela 1: Fármacos disponíveis em Portugal para TH sistémica

Via de administração	Forma farmacêutica	Posologia	Dose	Nome comercial
Estrogénios naturais				
Estradiol micronizado: 17β-estradiol				
Oral	Comprimido	Diário	2 mg	Estrofem® Zumenon®
Transdérmico	Sistema transdérmico	Semanal	25 μ g/24h	Dermestril-Septem 25®
			50 μ g/24h	Dermestril-Septem 50® Femesete® Climara®
			75 μ g/24h	Dermestril-Septem 75®
		Bissemanal	25 μ g/24h	Dermestril 25®
			50 μ g/24h	Dermestril 50® Estradot®
			100 μ g/24h	Dermestril 100®
Percutâneo	Gel	Diário	1 mg/g	Estreva®
	Spray	Diário	1,53 mg/ pulverização	Lenzetto®

Continua

Continuação – Tabela 1

Via de administração	Forma farmacêutica	Posologia	Dose	Nome comercial
Progestativos				
Didrogesterona				
Oral	Comprimido	Cíclico/contínuo	10 mg	Duphaston®
Acetato de nomegestrol				
Oral	Comprimido	Cíclico/contínuo	5 mg	Lutenyl®
Acetato de noretisterona				
Oral	Comprimido	Cíclico/contínuo	10 mg	Primolut nor®
Progesterona micronizada				
Vaginal/Oral	Comprimido	Cíclico/contínuo	100 mg	Utrogestan®
			100/200 mg	Progeffik®
Levonorgestrel				
Intrauterino	SIU	5 anos	20 µg/24h	Mirena® Levosert®

Via de administração	Forma farmacêutica	Tipo e dose estrogénios	Tipo e dose progestativo	Nome comercial
Estroprogestativos				
Contínuos				
Oral	Comprimidos	17β-estradiol 0,5 mg	Acetato de noretisterona 0,1 mg	Activelle 0,5®
		17β-estradiol 1 mg	Acetato de noretisterona 0,5 mg	Activelle®
			Drospirenona 2 mg	Angeliq® Klimedix®
			Didrogesterona 5 mg	Femoston 1/5®
		17β-estradiol 2 mg	Acetato de noretisterona 1 mg	Kliogest®
		Valerato de estradiol 2 mg	Dienogest 2 mg	Climodien®
Oral	Comprimidos	Equinoconjugados 0,45 mg	SERM Basedoxifeno 20 mg	Duavive®

Continua

Continuação – Tabela 1

Via de administração	Forma farmacêutica	Tipo e dose estrogénios	Tipo e dose progestativo	Nome comercial
Sequenciais				
Oral	Comprimidos 21 cp (11E+10EP)	Valerato de estradiol 2 mg	Norgestrel 50 µg	Progyluton®
		17 β-estradiol 2 mg	Acetato de Ciproterona 1 mg	Climen®
		Valerato de estradiol 2 mg	Acetato de medroxiprogesterona 10 mg	Dilena®
	Comprimidos 28 cp (16E+12EP)	17 β-estradiol 1 mg	Acetato de noretisterona 1 mg	Novofem®
	Comprimidos 28 cp (14E+14EP)	17 β-estradiol 2 mg	Didrogesterona 10 mg	Femoston 2/10®
	Comprimidos 28 cp (12E+10EP+6E)	17 β-estradiol 2 mg	Acetato de noretisterona 1 mg	Trisequens®
Via de administração	Forma farmacêutica	Posologia	Dose	Nome comercial
Tibolona				
Oral	Comprimidos	diário	2,5 mg	Clitax® Goldar® Livial® Tibolona Zentiva®

Tabela 2: Fármacos disponíveis em Portugal para terapêutica não hormonal

Fármacos	Dosagem	Observações	Efeitos secundários	Interação com o tamoxifeno
Paroxetina	10 a 25 mg/dia Iniciar com 10 mg/dia	7,5 mg aprovado pela FDA Redução de 64% dos calores e afrontamentos	Náuseas com 20mg/dia	Potente inibidor da enzima CYP2D6 Deve ser evitado durante a toma de tamoxifeno
Venlafaxina	37,5-150 mg/dia	Redução de 30 a 58% dos calores e afrontamentos Início de ação em 2 semanas	Náuseas, obstipação, xerostomia, cefaleias, sonolência, diminuição do apetite	Baixo efeito inibitório na enzima CYP2D6. Seguro com a utilização de tamoxifeno
Duloxetina	30-120 mg/dia	Redução de 60% dos calores e afrontamentos	Náuseas, tonturas, fraqueza, insónias, obstipação, xerostomia	Efeito moderado na enzima CYP2D6
Fluoxetina	10-30 mg/dia	20 mg/dia Redução de 19% dos calores e afrontamentos (segunda linha)	Náuseas	Efeito elevado na enzima CYP2D6
Sertralina	25 a 100 mg/dia	Efeito modesto na redução de calores e afrontamentos	Náuseas Diminuição de libido	Efeito moderado na enzima CYP2D6
Escitalopram	10 a 20 mg/dia	Iniciar com 10 mg/dia Efeito moderado na redução dos calores e afrontamentos (primeira linha)	Bem tolerado Náuseas, fraqueza e tonturas	Efeito muito ligeiro na enzima CYP2D6. O tamoxifeno pode ser utilizado
Gabapentina	900 a 2400 mg/dia	Iniciar com 300 mg ao deitar até 900 mg/dia Redução de 40% nos calores e afrontamentos	Sonolência, tonturas	
Pregabalina	150 a 300 mg/dia	75 a 150 mg 2 id	Sonolência, tonturas	

Tabela 3: Fármacos disponíveis em Portugal para terapêutica não hormonal

Extratos de pólen e vitamina E		
Nome comercial	Femal One®	
Isoflanonas de soja	Dose	Nome comercial
Isoflavonas de soja	20 mg	Menopace®
	40 mg	Promensil®
	80 mg	Promensil Forte®, Fisiogen®
	100mg	Estrofito Forte®, Menopace Plus®
Isoflavonas de soja + melatonina	100mg	Estrofito Confort®
Isoflavonas de soja + bifidobacterium	100 mg	Estrofito Forte Bio®,
Isoflavonas de soja + extrato de magnólia + comp vitamínicos	60 mg	Estromineral Serena®
Isoflavonas de soja + cálcio + melatonina + magnésio + vitamina D, vitamina B6, B9 e B12 + ómega 3	54,5 mg	Flavia Nocta®
Isoflavonas de soja + ómega 3 e 6 + complexo vitamínico	80 mg	Estrofito Plus Vita®
Outros...	Considerados suplementos vitamínicos de venda livre não registados pelo Infarmed	

Tabela 4: Fármacos disponíveis em Portugal para TH local

Fármacos	Dose	Formulação e posologia	Nome comercial
Estradiol	10 µg	Cp. vaginal 2 vezes/semana	Vagifem®; Formyra®
Estriol	1 mg/g; 0,125 mg/g; 50 µg/g	Creme e gel vaginais 2 vezes/semana	Ovestin®; Pausigin® Blissel®; Gelistrol®
Estriol + Lactobacillus	0,03 mg/g + 50 mg	Cp vaginal	Gynoflor®
Promestrieno	10 mg/g e 10 mg	Creme e cápsula mole vaginais 2 vezes/semana	Colpotrophine®
Prasterona	6,5 mg	Óvulo vaginal diário	Intrarosa®
Hidratantes e lubrificantes			
	Nome comercial		
Base de glicerol ou mucopolissacaridos	Ainara®, D'Aveia Ginecológico®, KY gel®, Ginix® e Ginix plus, Geliofil®, Gynofit®, Replens®, Vagisan®, Idracare®, Woman ISDIN®		
Com fitostrogénios	Fitormil®, outros		
Ácido hialurónico	Desirial®		
Niossomas de ácido hialurónico	Palomacare gel hidratante e reparador vaginal® e Palomacare gel vulvar hidratante e reparador®		

Tabela 5: Fármacos disponíveis em Portugal para tratamento da Osteoporose

Fármacos	DCI	Dose	Via de administração	Nome comercial
Bisfosfonatos				
Alendronato	Ácido alendrónico	10 mg (comp)/dia	Oral	Fosamax®
		70 mg (comp/comp ef/sol oral)/semana		Bonasol® Fosamax® Adronat® Binosto®
	Ácido alendrónico + colecalciferol	70 mg + 2800 UI (comp)/semana	Oral	Adavance® Fosavance® Genéricos...
		70 mg + 5600 UI (comp)/semana		Fosavance® Adavance® Genéricos...
Risedronato	Risedronato de sódio	35 mg (comp)/semana	Oral	Actonel®
Ibandronato	Ácido ibandrónico	150 mg (comp)/mês	Oral	Baxogar® Bonviva® Etanorden® Genericos...
	Ácido ibandrónico + colecalciferol	150 mg + 22 400 UI comp/mês)	Oral	Tenossis®
Ácido zoledrónico	Ácido zoledrónico	5 mg/100 ml/ano	Intravenoso	Aclasta® Genéricos...
Denosumab				
	Denosumab	60 mg/ml/bi-anual		Prolia®
Teriparatida				
	Teriparatida	0,25 mg/ml/dia	Subcutâneo	Forsteo®

Tabela 6: Fármacos disponíveis em Portugal – Cálcio e Vitamina D

	Cálcio Carbonato de cálcio	Colecalciferol (Vit. D)	Forma farmacêutica
Calcitab	1500 mg	–	Comp. mastig.
Calcioral	1250 mg	–	Comp. mastig.
Calcium Sandoz forte	875 mg + 1132 mg Caco3 + lactogluconato de Ca	–	Comp. efervescentes
Dragavit D	250 mg + 250mg Gluconato ca + hidrogeno- fosfato ca	100 UI	Comp. mastig.
Ideos	1250 mg	400 UI	Comp. mastig.
Calcitab D	1500 mg	400 UI	Comp. mastig.
Densical D	1500 mg	400 UI	Comp.
Calcium D	1500 mg	400 UI	Comp efervescentes
Calcimed D3	1000 mg	880 UI	Comp efervescentes
Vitodê		Calcifediol	
15960 u.i	Caps.		
Molinar		22400 UI	Comp.
Egostar		22400 UI	Comp.
D med		25000 UI	Ampolas
D azentis		1 gota-600 UI	Gotas
Osteox	1200 mg	600 UI	Comp.
Demilos	1500 mg	1000 UI	Comp.

Propriedade e coordenação



Secção Portuguesa de Menopausa

Edição e paginação

Ad Médic, Lda.

www.admedic.pt

Impressão

Loures Gráfica, Sociedade de Artes Gráficas, Lda.

Depósito legal

490065/21

ISBN

978-989-53489-1-6

Capa

José Guimarães

CUBISMO DA MULHER (2000)



Sempre me impressionaram, até nos filmes, as pontes de madeira suspensas sobre precipícios, regra geral com um rio tumultuoso bem lá em baixo. Vejo os consensos como o corrimão que nos ajuda a fazer a travessia (da doença) com maior segurança, ajudando-nos a concentrar apesar da fúria do rio em baixo (tanta informação e contra informação que ouvimos) e do vento nos nossos ouvidos (as expectativas por vezes imensas das pacientes) para chegar ao outro lado, são e salvo, mesmo que no caminho faltem algumas travessas.

Ana Casquilha

Secção Portuguesa de Menopausa da SPG

Breves palavras de sincero agradecimento à Comissão que efetuou a revisão dos Consensos de Menopausa em benefício de todas as mulheres e dos médicos que as tratam.

A luta contra a desinformação constante e contra o medo instituído às terapêuticas é a nossa principal batalha, sim, porque somos nós quem as mulheres procuram com as suas queixas, dúvidas, anseios e expectativas... Sim, porque “o medo de morrer é humano mas o medo de envelhecer é cultural”.

Vivemos tempo de algum obscurantismo científico, da necessidade de “negacionismos” e de práticas e escolhas ditas mais “naturais”...

Estou certo que apesar da panóplia de “orientações” das redes sociais, das amigas e de outros profissionais, somos melhores médicos se na nossa dedicação de cuidar o fazemos ouvindo a mulher e sempre com a melhor Medicina. Isto só se consegue alicerçado na melhor ciência.

Lançados neste Outono de 2021, estes consensos são assim o nosso contributo para todas estas mulheres, a nossa narrativa, pois, como diria Borges: “esta narrativa será fiel à realidade ou, de qualquer forma, à recordação pessoal que tenho da realidade, o que vem dar ao mesmo...”

Cláudia Rebelo

Secção Portuguesa de Menopausa da SPG