



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Terapia Hormonal de Substituição** *Onde estamos e aonde queremos chegar?*

**Rita da Conceição Meireles Pinto**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Moutinho

**Covilhã, Maio de 2019**

Terapia Hormonal de Substituição: *Onde estamos e aonde queremos chegar?*

## Agradecimentos

Ao professor Moutinho por toda a ajuda, disponibilidade e por ter aceite orientar-me neste projeto tão importante.

À Faculdade de Ciências da Saúde e à Covilhã por terem permitido que eu realizasse o meu sonho de ser médica e por terem sido a minha casa durante estes 6 anos.

Aos meus pais, pelo apoio incessante e pela presença incondicional. Esta também é uma vitória deles. À minha mãe, em particular, por ter sido a impulsionadora e a inspiração deste trabalho.

Ao Simão, pela ajuda, pelo companheirismo e, sobretudo, pelo amor.

Ao meu avô, que todos os dias me faz sentir saudade, e que de uma forma tão inconsciente e tão especial contribuiu para que eu queira ser sempre a melhor doutorinha possível.

Terapia Hormonal de Substituição: *Onde estamos e aonde queremos chegar?*

## Resumo

**Objetivos:** procurar evidência científica atual sobre a Terapia Hormonal de Substituição na menopausa nas seguintes vertentes: variantes, indicações, efeitos secundários, contraindicações, e casos particulares da sua aplicação.

**Métodos:** análise de artigos publicados no PubMed, em língua inglesa, portuguesa ou espanhola.

**Resultados:** a Terapia Hormonal de Substituição apresenta segurança e benefícios demonstrados e constitui o tratamento de primeira linha para sintomas vasomotores e para síndrome geniturinária.

**Conclusão:** Há que melhorar as formulações existentes no sentido de diminuir alguns dos efeitos adversos, bem como melhorar a aceitabilidade por parte dos clínicos e das pacientes em relação à Terapia Hormonal de Substituição.

## Palavras-chave

Menopausa, climatério, terapia hormonal de substituição, estrogénio, progesterona, sintomas vasomotores, síndrome geniturinária.

Terapia Hormonal de Substituição: *Onde estamos e aonde queremos chegar?*

## Abstract

**Objectives:** search for current scientific evidence on Hormonal Replacement Therapy in menopause in the following areas: variants, indications and contraindications, pros and cons, and particular cases of its application.

**Methods:** analysis of articles published in PubMed, in English, Portuguese and Spanish.

**Results:** Hormonal Replacement Therapy provides demonstrated safety and benefits, and is the first line treatment for vasomotor symptoms and genitourinary syndrome.

**Conclusion:** an attempt should be made to improve existing formulations in order to reduce some of the adverse effects, as well as improve the acceptance by clinicians and patients of Hormonal Replacement Therapy.

### Key Words

Menopause, climacteric, Hormonal Replacement Therapy, estrogen, progesterone, vasomotor symptoms, genitourinary syndrome.

Terapia Hormonal de Substituição: *Onde estamos e aonde queremos chegar?*

# Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	v
Abstract	vii
Índice	ix
Lista de figuras	xi
Lista de tabelas	xiii
Lista de acrónimos	xv
Lista de definições	xvii
Capítulo 1 - Introdução	1
1.1) Fisiologia do Climatério e da Menopausa	1
1.2) Contextualização do Problema	7
Capítulo 2 - Objetivos	9
Capítulo 3 - Metodologia	11
Capítulo 4 - Resultados e Discussão	13
4.1) Terapia Hormonal de Substituição	13
4.1.1) Tipos de Terapêutica	13
4.1.2) Indicações e contraindicações	16
4.1.3) Vantagens e Desvantagens	18
4.2) Casos Particulares	23
4.2.1) Sintomas vasomotores	23
4.2.2) Síndrome geniturinária	26
Capítulo 5 - Considerações Finais	33
5.1) Conclusões	33
5.2) Perspetivas Futuras	34
Capítulo 6 - Referências bibliográficas	35

Terapia Hormonal de Substituição: *Onde estamos e aonde queremos chegar?*

## Lista de Figuras

<b>Figura 1:</b> Esquematização do ciclo menstrual.	1
<b>Figura 2:</b> STRAW.	2
<b>Figura 3:</b> Tipos de terapêutica.	13

Terapia Hormonal de Substituição: *Onde estamos e aonde queremos chegar?*

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1:</b> Formulações existentes e as suas principais características.	14
<b>Tabela 2:</b> Parâmetros clínicos para prescrição da THS (SPG).	17
<b>Tabela 3:</b> Vantagens e desvantagens da THS.	18

Terapia Hormonal de Substituição: *Onde estamos e aonde queremos chegar?*

## Lista de Acrónimos

- AVC - Acidente Vascular Cerebral  
BZA - Bazedoxifeno  
CGRP - Péptido relacionado com o Gene da Calcitonina  
DCV - Doença Cardiovascular  
DEXA - Densitometria Óssea  
DHEA - Desidroepiandrosterona  
DMO - Densidade Mineral Óssea  
DOPS - *Danish Osteoporosis Prevention Study*  
EC - Estrogénios Conjugados  
FDA - *Food and Drug Administration*  
FSH - Hormona Folículo Estimulante  
HTA - Hipertensão Arterial  
IMC - Índice de Massa Corporal  
INE - Instituto Nacional de Estatística  
ITU - Infecção do Trato Urinário  
IRSN - Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina  
ISRS - Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina  
LH - Hormona Luteinizante  
MPA - Acetato de Medroxiprogesterona  
NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*  
RR - Risco Relativo  
SCA - Síndrome Coronário Agudo  
SGU - Síndrome Geniturinária  
SOP - Síndrome do Ovário Poliquístico  
SPG - Sociedade Portuguesa de Ginecologia  
SRAA - Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona  
STRAW - *Stages of Reproductive Aging in Women*  
TEP - Tromboembolismo Pulmonar  
THS - Terapia Hormonal de Substituição  
TVP - Trombose Venosa Profunda  
VVA - Atrofia Vulvovaginal  
WEST - *The Women's Estrogen for Stroke Trial* WHI - *Women's Health Initiative*

Terapia Hormonal de Substituição: *Onde estamos e aonde queremos chegar?*

## Lista de definições:

**Menopausa:** última menstruação, resultante do esgotamento do património folicular funcionante do ovário. Traduz falência ovárica definitiva. Clinicamente, diagnostica-se após um ano de amenorreia sem outra causa suspeitada e demonstrável. Geralmente ocorre entre os 45 e 55 anos.

**Menopausa iatrogénica:** menopausa que é consequente à destruição do património folicular ovárico por métodos variados (químio ou radioterapia), incluindo a remoção cirúrgica (menopausa cirúrgica).

**Menopausa precoce:** menopausa que ocorre antes dos 45 anos, mas depois dos 40.

**Insuficiência ovárica prematura:** menopausa que ocorre antes dos 40 anos.

**Menopausa tardia:** menopausa que ocorre depois dos 55 anos.

**Pré-menopausa:** período que 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 STRAW).

**Peri-menopausa/Transição menopáusica:** período de tempo variável, entre 4 a 8 anos, que engloba até um ano após a menopausa, e durante o qual, quando presente, é mais florido o quadro clínico (Estádios -2, -1, +1a STRAW).

**Pós-menopausa:** período que se inicia com a última menstruação. Dividido em precoce, até 6 anos após a última menstruação, e tardio, os restantes anos.

**Climatério:** período de vida da mulher de transição entre o pleno potencial e a incapacidade reprodutiva, ao longo do qual ocorre um declínio progressivo da função ovárica. Frequentemente 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”. Compreende três fases (pré, peri e pós menopausa) cuja individualização não é linear. (1)

Terapia Hormonal de Substituição: *Onde estamos e aonde queremos chegar?*

# Capítulo 1: Introdução

Para se compreender a utilização da Terapêutica Hormonal de Substituição apresentamos uma breve revisão da fisiologia do climatério e da menopausa.

## 1.1) Fisiologia do climatério e da menopausa

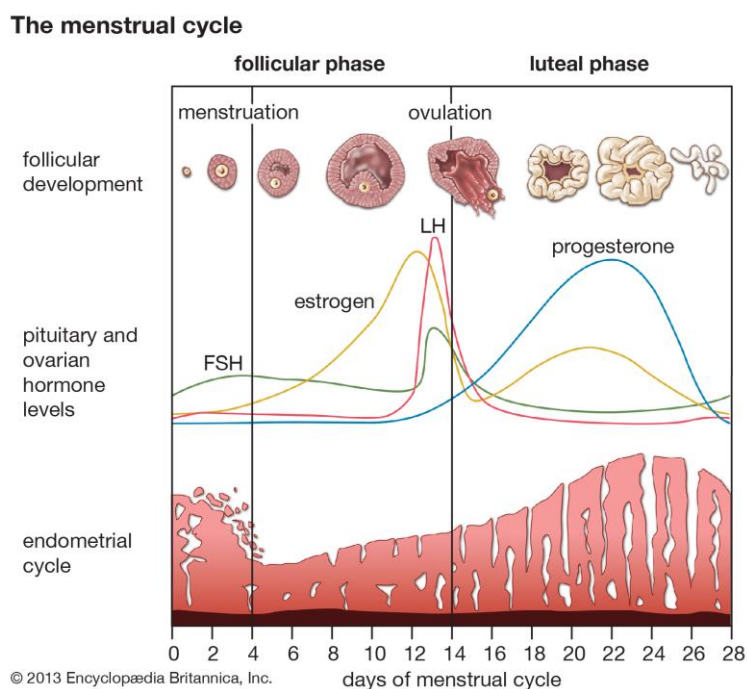


Figura 1: Esquematização do ciclo menstrual (2).

A mulher nasce com um capital limitado de óócitos, que progressivamente vai diminuindo. Durante a fase reprodutiva, a FSH liga-se aos recetores na membrana folicular do óócito e estimula a maturação folicular, produzindo-se estradiol (E2), que constitui o estrogénio predominante nesta fase. A LH, por sua vez, estimula as células lúteas tecais a produzir androgénios. No climatério, os óócitos remanescentes tornam-se progressivamente mais resistentes à ação da FSH, o que conduz a um aumento da sua concentração sérica, por ação de *feedback* negativo no hipotálamo. No climatério e na menopausa, o ovário não se encontra totalmente quiescente e, sob estimulação da LH, as células tecais produzem androgénios, nomeadamente testosterona e androstenediona. Deste modo, o que se verifica nesta fase é um aumento relativo dos androgénios - visto que há uma diminuição dos níveis de estrogénio, a

relação estrogénios/androgénios desvia-se no sentido dos androgénios. A androstenediona é convertida a estrona (E1), no tecido adiposo, pelo que E1 constitui o estrogénio endógeno predominante na menopausa.

A menopausa constitui assim um estado de insuficiência ovárica, uma vez que, apesar dos níveis aumentados de LH e de FSH, não há desenvolvimento folicular com diminuição dos níveis de estrogénio e incapacidade ovulatória, e consequente amenorreia.

Menopausa é o termo usado para designar o momento da última menstruação, após um ano de amenorreia, clinicamente resultante da falência da atividade endócrina dos ovários, com incapacidade na produção de estrogénios. (3)

Climatério diz respeito ao período da vida biológica da mulher que marca a transição entre o período reprodutivo e o não reprodutivo, e durante o qual ocorre o declínio progressivo da função ovárica. Este período engloba a pré, a peri e a pós-menopausa e pode ser esquematizado através da sigla STRAW (*Stages of Reproductive Aging in Women*). Esta escala compreende um conjunto de 10 fases evolutivas que se descrevem na seguinte Figura 2. (4) Nesta classificação, as fases de vida da mulher são divididas em 7 segmentos, correspondendo -2, -1 e 0 a transição menopausica precoce, transição menopausica tardia e último período menstrual, respetivamente. A menopausa é confirmada após 1 ano de amenorreia. (5)

Estágios	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Terminologia	IDADE REPRODUTIVA			TRANSIÇÃO MENOPAUSAL		PÓS-MENOPAUSA		
	Inicial	Pico	Tardia	Inicial	Tardia	Inicial	Tardia	
				PERIMENOPAUSA				
Duração do estágio	VARIÁVEL			VARIÁVEL		1 ano	4 anos	Até a morte
Ciclos menstruais	Regular ou variável	Regular		Duração dos ciclos variável >7 dias diferente do normal	>2 ciclos alternados e intervalo de amenorréia >60 dias	(a)	AMENORRÉIA	
Endócrino	FSH normal		FSH ↑	FSH ↑		FSH ↑		

Figura 2: STRAW.

O diagnóstico de menopausa baseia-se na clínica, pela ausência de menstruação durante 12 meses consecutivos e pela presença de sintomas e sinais característicos. No entanto, a confirmação diagnóstica deve ser realizada através do doseamento sérico da FSH e do estradiol (confirmação diagnóstica: FSH > 40 mIU/ml e estradiol <20-30 pg/ml). Estes critérios não são aplicáveis a mulheres com síndrome do ovário poliquístico (SOP), insuficiência ovárica prematura, mulheres submetidas a ablação endometrial, ooforectomia unilateral e/ou

histerectomia. Os sintomas da menopausa iniciam-se na pré-menopausa e podem durar vários anos após a menopausa. (1) (6)

Embora nem todas as mulheres experienciem sintomas relacionados com a menopausa, a carência de estrogénio está associada a alterações corporais bem definidas, nomeadamente diminuição da densidade mineral óssea, tendência a um maior acúmulo de gordura abdominal e um perfil cardiovascular adverso. (5)

De uma forma geral, em relação à sintomatologia característica da menopausa, esta pode dividir-se da seguinte forma: (1)

- Sintomas a curto prazo nos quais se incluem as irregularidades menstruais, os sintomas vasomotores, as alterações do sono e alterações emocionais;
- Sintomas a médio prazo que incluem a síndrome geniturinária e possíveis alterações cutâneas;
- Sintomas a longo prazo dos quais fazem parte complicações cardiovasculares, osteoporose e doenças neurocognitivas.

### **I. Irregularidades menstruais**

Os ciclos menstruais em mulheres durante a fase de transição da menopausa caracterizam-se por níveis aumentados de FSH, diminuição da inibina B e surgimento de ciclos irregulares, para o habitual daquela mulher. (7)

### **II. Sintomas vasomotores**

Estes sintomas afetam mais de 70 % das mulheres, sendo o sintoma mais prevalente durante a fase da menopausa, e pensa-se que estejam relacionados com a diminuição dos níveis de estrogénio circulantes. (5) Caracterizam-se por episódios de vasodilatação da parte superior do corpo, nomeadamente tronco, pescoço e face e apresentam duração variável. Geralmente começam por fazer-se sentir através de uma sensação repentina de calor que dura entre 2 a 4 minutos, associada a uma sudorese profunda e, por vezes, palpitações, às quais se podem seguir calafrios, sensação de ansiedade e tremores. Por norma, são acompanhados por aumento da frequência cardíaca e do fluxo sanguíneo periférico. Apresentam predomínio noturno, pelo que interferem negativamente com o sono. (1) Estes eventos resultam de uma disfunção do centro termorregulador hipotalâmico, induzida por uma carência de estrogénio, sendo imprevisíveis e incontrolláveis pela mulher. (8) A intensidade destes sintomas é bastante variável entre as mulheres, sendo que podem estar ausentes, ser de intensidade moderada ou de intensidade severa, neste caso influenciando negativamente a qualidade de vida. Raça negra, tabaco e excesso de peso parecem ser fatores envolvidos no aumento da prevalência destes sintomas. (9)

### **III. Alterações cognitivas e do humor**

Estudos recentes revelam evidência de que a memória diminui durante a transição da menopausa, mas, ao contrário do que se pensava, esta parece recuperar-se após esse período. A origem deste mecanismo não está ainda esclarecida. (10) (11)

O estrogénio funciona como agonista da serotonina e da acetilcolina e tem um efeito misto ao nível da noradrenalina e das endorfinas, diminuindo os recetores de dopamina e aumentando a atividade do GABA. Estes dados apoiam a hipótese de que o estrogénio desempenha um papel importante ao nível da modulação do humor. (8)

Embora a maioria das mulheres não desenvolva uma depressão durante a fase da menopausa, há evidências que mostram que esta fase **as** coloca em risco acrescido de virem a desenvolver sintomas depressivos. (12) Perturbações como depressão e ansiedade não são provocadas pela menopausa propriamente dita, no entanto, mulheres mais vulneráveis podem ter as suas primeiras manifestações ou recaídas nesta fase em particular. (5)

### **IV. Perturbações do sono**

Diversos estudos indicam que o estrogénio desempenha um papel importante na regulação das áreas do sono no hipotálamo, região pré-ótica e hipocampo. (8)

Uma grande parte das mulheres na fase da menopausa revela dificuldade em adormecer e manter a continuidade do sono, bem como insónia matinal. Estas queixas parecem estar dependentes tanto da carência estrogénica como de sintomas vasomotores que ocorrem preferencialmente durante a noite. (5)(13)

### **V. Cefaleias**

Está descrito que com o surgimento da menopausa há um aumento na incidência de cefaleias, podendo estas ocorrer de novo ou piorar/aumentar de frequência em relação ao padrão habitual. (14)

### **VI. Síndrome geniturinário**

O trato genital e urinário feminino têm uma origem embriológica em comum e ambos são bastante sensíveis a flutuações dos níveis de hormonas esteroides femininas. O estrogénio desempenha um papel bastante importante no funcionamento de trato urinário feminino e, para além disso, foram encontrados recetores de estrogénio e de progesterona na vagina, uretra, bexiga e musculatura do assoalho pélvico. (6) Entre as principais alterações resultantes da diminuição dos níveis de estrogénios observados normalmente durante a menopausa,

salientam-se a incontinência urinária, infecções urinárias bacterianas recorrentes e atrofia urogenital. (15)

### **VII. Interferência no padrão sexual**

Quer a idade e o envelhecimento, quer a diminuição do nível de hormonas circulantes que ocorre na menopausa, afetam negativamente a qualidade de vida da mulher, nomeadamente a nível da atividade sexual. A este nível verifica-se um aumento da secura vaginal, surgimento de dispareunia bem como redução da libido. (16)

O distúrbio do desejo sexual hipoativo acontece quando existe uma diminuição ou ausência recorrente e persistente de fantasias ou desejos sexuais que interferem com o bem-estar pessoal. Para estabelecer o diagnóstico deste distúrbio há que excluir causas iatrogénicas ou orgânicas como estando na origem do problema. O estudo *Women's International Study of Health and Sexuality* (17) concluiu que na faixa etária dos 20 aos 49 anos, mulheres que tenham sido sujeitas a menopausa cirúrgica apresentam maior taxa de Distúrbio do Desejo Sexual Hipoativo, quando comparadas com mulheres da mesma idade com gónadas intactas e ciclos menstruais regulares. Por outro lado, não se verificou diferença na prevalência de distúrbio do desejo sexual hipoativo entre mulheres sujeitas a menopausa cirúrgica e menopausa de causa natural, na faixa etária dos 50 aos 79 anos. Estes dados sugerem que a diminuição brusca dos níveis de estrogénio resultantes de intervenção cirúrgica, bem como a redução dos níveis da mesma hormona que ocorre naturalmente na menopausa natural, estão na origem da diminuição do desejo sexual. (7) (17)

### **VIII. Alterações cutâneas**

Existem em vários elementos da pele, nomeadamente queratinócitos, melanócitos, fibroblastos, folículos pilosos e glândulas sebáceas, recetores de estrogénio, pelo que a diminuição dos níveis de estrogénio característica da menopausa irá refletir-se ao nível da saúde da pele. Em particular, com o surgimento da menopausa há uma diminuição da espessura da pele, bem como uma diminuição da sua viscoelasticidade. (6)

### **IX. Alterações cardiovasculares e metabólicas**

Os estrogénios são potentes hormonas vasoativas que promovem a elasticidade e a remodelação vascular e regulam a dilatação reativa e a atividade inflamatória local. Deste modo, com a diminuição de estrogénios na menopausa, ocorre uma ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e diminuição de vasodilatação mediada pelo óxido nítrico. O SRAA e a endotelina contribuem para o stress oxidativo, o que por sua vez aumenta o processo aterosclerótico. Daqui resulta o aumento de pressão arterial que se observa nas mulheres nesta

fase. Também a doença vascular subclínica resultante destes fatores, pode ser observada e estimada através do aumento da espessura média da túnica íntima das artérias femorais e carótidas, calcificação das artérias coronárias e rigidez das artérias. (18) (5)

As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade e morbidade nas mulheres pós-menopausadas. Pensa-se que este facto resulta da síndrome metabólica que surge nesta transição. Da síndrome metabólica fazem parte os seguintes componentes: obesidade visceral, dislipidemia, hipertensão arterial e distúrbio do metabolismo lipídico. A conjugação destes fatores faz com que as mulheres na pós-menopausa se encontrem em maior risco de coronariopatia do que estavam antes da menopausa. Desconhece-se ainda a origem do aparecimento desta síndrome, mas propõe-se o aumento da gordura visceral que surge em consequência da diminuição dos níveis de estrogénio como possível desencadeador da mesma. (19)

A menopausa, por si só, não está associada a aumento de peso, mas antes a um aumento da massa gorda corporal e a uma redistribuição da gordura da periferia para a zona troncular, o que conduz a um aumento da adiposidade visceral. (5)

#### **X. Alterações osteoarticulares**

A osteoporose é uma doença que se caracteriza por baixa densidade mineral óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, conduzindo a maior fragilidade óssea e aumento do risco de fratura. (6) A osteoporose pós-menopausa resulta de uma incapacidade do osso em atingir a sua máxima densidade, perda óssea acelerada, perda óssea por envelhecimento ou por uma combinação destes fatores. A perda óssea pós-menopausa é favorecida pela depleção dos níveis de estrogénio. O diagnóstico de osteoporose é feito com base nos valores de densidade mineral óssea (DMO) obtidos através da densitometria óssea (DEXA). Define-se osteoporose quando estamos perante um valor de *T-score* inferior a -2,5 ou quando existe uma fratura por fragilidade. (20) No âmbito do rastreio desta patologia foi desenvolvido o programa FRAX (*Fracture Risk Assessment Tool*), uma ferramenta de avaliação do risco fraturário, que considera no seu cálculo os seguintes fatores: idade, DMO medida por DEXA, IMC, fratura de fragilidade prévia, história parental de fratura do fémur proximal, corticoterapia prolongada, consumo de bebidas alcoólicas, tabagismo atual, artrite reumatoide e outras causas de osteoporose secundária. (21)

## 1.2) Contextualização do problema

Vivemos numa sociedade em que se verifica um aumento da esperança média de vida, sobretudo no sexo feminino. Espera-se que a mulher, à nascença, em Portugal, viva até aos 83,78 anos, de acordo com os dados do Instituto Nacional de Estatística (INE). Este maior número de anos de vida acarreta algumas preocupações, sobretudo em relação à qualidade de vida com que estes são vividos. No caso da mulher, e atendendo a que a idade média do surgimento da menopausa se encontra entre os 45 e os 55 anos (22) espera-se que estas vivam aproximadamente 30 anos durante a mesma.

A menopausa é um evento natural no ciclo de vida feminino responsável por uma série de manifestações, sendo estas variáveis entre mulheres. É especialmente importante, neste sentido, procurar distinguir manifestações do normal envelhecimento das manifestações que afetam a longevidade e implicam decréscimo de qualidade de vida e que justificam tratamento. (5) Como referido anteriormente, tem-se como principais manifestações desta fase o surgimento de sintomas vasomotores, vulgarmente apelidados “calores”, sintomas a nível do trato geniturinário, que no seu conjunto compõem a síndrome geniturinária, sintomas depressivos, labilidade de humor, alterações do ritmo de sono, dores articulares e diminuição da massa óssea. (23)

A alteração do equilíbrio hormonal que se verifica na menopausa, com um estado de hipoestrogenismo e hiperandrogenismo relativo está associada a alterações bioquímicas e no perfil lipídico cardiovascular, nomeadamente a um aumento do colesterol total, com diminuição de HDL e aumento de LDL, aumentos dos triglicéridos, intolerância à glicose e hipertensão arterial, que no seu conjunto refletem a síndrome metabólica, o que conduz a um aumento significativo do risco aterogénico. (1)

Como conduta clínica lógica, tem sido utilizada a Terapia Hormonal de Substituição, que visa, através da administração de estrogénio exógeno, com ou sem adição de um progestagénio, repor o equilíbrio hormonal e reverter as alterações bioquímicas supracitadas. (24) Os primeiros estudos realizados neste âmbito tratavam-se de estudos de caso-controlo ou de descrição de casos e demonstravam um claro benefício bioquímico e na qualidade de vida das utilizadoras. No entanto, estudos posteriores vieram mostrar que esta terapêutica não era isenta de riscos significativos. (9) Até ao ano de 2002, ano em que foram publicados dados referentes ao estudo realizado pela *Women's Health Initiative*, a THS era prescrita com intuito preventivo da sintomatologia do climatério e da menopausa. No entanto, o WHI que foi o primeiro estudo randomizado e controlado sobre a THS, veio demonstrar que a THS estava associada ao aumento do risco de cancro da mama, trombose venosa profunda (TVP), acidente vascular cerebral (AVC) e doença coronária aguda (DCA). Como consequência do estudo WHI verificou-se um decréscimo nas taxas de prescrição da terapêutica. A investigação posterior veio relançar o problema. (25) Recentemente, têm surgido diversas limitações apontadas a este estudo, das quais falaremos mais à frente, que vieram levantar novas questões sobre este assunto. É no contexto desta

mudança de paradigma que esta monografia pretende incidir, de forma a tentar esclarecer, com base na literatura científica mais recente, quais os dados existentes atualmente e quais serão as decisões mais seguras a tomar, no tratamento das perturbações associadas à menopausa.

## Capítulo 2: Objetivos

Com este trabalho pretende-se investigar sobre qual a evidência científica atual da THS na menopausa nas seguintes vertentes:

- Tipos de Terapêuticas;
- Benefícios;
- Indicações e contraindicações;
- Efeitos secundários;
- Utilização na prática clínica;
- Os casos particulares do tratamento dos sintomas vasomotores e da síndrome geniturinária.

Terapia Hormonal de Substituição: *Onde estamos e aonde queremos chegar?*

## Capítulo 3: Metodologia

A realização deste trabalho teve como método a pesquisa de material científico na plataforma PubMed. Para esta pesquisa usaram-se os seguintes critérios:

- Palavras-chave: menopausa, climatério, THS, sintomas vasomotores, síndrome geniturinária, estrogénio;
- Ano de publicação: excluíram-se artigos com publicação prévia ao ano de 2010;
- Consideraram-se todo o tipo de artigos indexados
- Língua: excluíram-se artigos que não se encontrassem em língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

Terapia Hormonal de Substituição: *Onde estamos e aonde queremos chegar?*

## Capítulo 4: Resultados e Discussão

### 4.1) Terapia Hormonal de Substituição

#### 4.1.1) Tipos de terapêutica

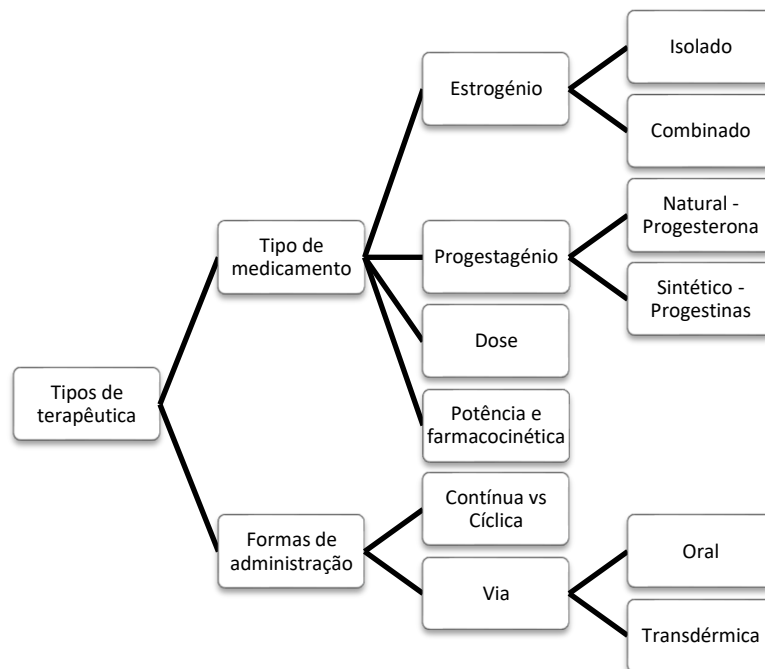


Figura 3: Tipos de terapêutica hormonal de substituição. (26)

#### Via de administração:

- ✓ Aplicação transdérmica de estrogénio requer doses inferiores desta hormona relativamente com as que são necessárias na via oral, uma vez que com esta forma de administração não ocorre metabolismo hepático nem degradação intestinal. (26)
- ✓ Aplicação transdérmica está associada a menor incidência de efeitos adversos, comparativamente com a via oral, ao nível de fatores de coagulação (fibrinogénio, proteína C, antitrombina II), pressão arterial, triglicédeos, PCR, hormonas sexuais e hormona estimulante da tiroide (TSH). (26)
- ✓ Via oral está associada a um risco superior de tromboembolismo e de maior produção de angiotensinogénio pelo fígado. (26)

Progestagénio:

- ✓ a utilização de progestagénios sintéticos (MPA) está associada a um maior risco de efeitos adversos cardiovasculares, HTA, TEV, AVC e cancro da mama. Este risco parece não ser significativo quando a utilização de MPA acontece por períodos inferiores a 5 anos; (27)
- ✓ o uso de progestagénios naturais (progesterona micronizada) parece estar associado a melhores resultados e menor incidência de efeitos adversos (27)

Dados os conhecidos inconvenientes associados à associação de progestagénios na THS, em mulheres não hysterectomizadas, tem vindo a ser estudada a possibilidade da utilização de bazedoxifeno na THS, ao invés de progestagénios, a fim de proteger contra os efeitos deletérios do estrogénio no tecido endometrial e mamário. Os dados existentes sugerem que a combinação de estrogénios conjugados com bazedoxifeno reduzem a severidade e frequência dos sintomas vasomotores, previnem a perda de densidade mineral óssea e melhoram os sintomas relacionados com a atrofia genital. Concomitantemente, não se verificou aumento de hiperplasia endometrial, sangramento vaginal, densidade do tecido mamário ou tensão mamária e mastalgia, quando comparado com o placebo. (28)

Na Tabela 1 estão descritos os medicamentos existentes em Portugal, bem como as suas principais características, de acordo com dados da Administração Regional de Saúde do Norte.

Tabela 1 - Formulações existentes e suas principais características. (29)

Via	Fármacos	Vantagens	Desvantagens	Indicações
Oral	<i>Estrofem</i> ®, <i>Zumenon</i> ®; <i>Activelle</i> ®, <i>Climen</i> ®, <i>Climodien</i> ®, <i>Dilena</i> ®, <i>Femoston</i> ®, <i>Kliogest</i> ®, <i>Nuvelle</i> ®, <i>Trisequens</i> ®, <i>Avaden</i> .	Alívio mais rápido da sintomatologia vasomotora Efeitos positivos no metabolismo lipídico: ↓ mais rápida de colesterol total e LDL ; ↑ HDL ↓ níveis Homocisteína	↑ triglicerídeos Pode aumentar a insulinoresistência nos regimes EP ↑ marcadores inflamatórios associados a doença arterial (PCR) ↑ substrato de renina ↑ litogenicidade da bilis com aumento do risco de litíase vesicular ↑ risco de hipercoagulação	TH em geral Preferência da mulher (caso não exista contra-indicação) Hipercolesterolemia Alergia e/ou má adesividade da via transdérmica

Terapia Hormonal de Substituição: *Onde estamos e aonde queremos chegar?*

<p><b>Transdémica</b></p>	<p><i>Climara</i><sup>®</sup>, <i>Dermestril</i><sup>®</sup>, <i>Estraderm</i><sup>®</sup> <i>Estradot</i><sup>®</sup>, <i>Estreva</i><sup>®</sup>, <i>Femsete</i><sup>®</sup>, <i>Estrapatch</i><sup>®</sup> <i>Estracomb</i><sup>®</sup></p>	<p>Níveis séricos hormonais estáveis que minimiza as flutuações hormonais, o que pode ser relevante nas mulheres com cefaleias e enxaquecas; Não interfere com níveis de triglicéridos Efeito neutro no sistema renina/angiotensina &lt; efeito sobre os f. coagulação ↓ SHBG com ↑ testosterona livre</p>	<p>Alergia ou má adesividade Efeito menos marcado no colesterol Alívio menos rápido da sintomatologia vasomotora</p>	<p>TH em geral Preferência da mulher (caso não tenha contraindicação) Diabetes Mellitus Litíase vesicular HTA Risco &gt; de tromboembolismo Cefaleias Epilepsia Mulheres hipocoaguladas Mulheres com polimedicção Hipertrigliceridemia Transplante renal/hepático</p>
<p><b>Mista</b></p>	<p><i>Climara</i><sup>®</sup>, <i>Dermestril</i><sup>®</sup>, <i>Estraderm</i><sup>®</sup>, <i>Estradot</i><sup>®</sup>, <i>Estrofem</i><sup>®</sup> <i>Zumenon</i><sup>®</sup> associado a <i>Mirena</i><sup>®</sup></p>	<p>Permite administrar estrogénios isolados em mulher não hysterectomizada Contraceção na pré-menopausa Controlo de menorrugas da peri-menopausa</p>	<p>Aplicação do DIU e aceitabilidade do método</p>	<p>TH em geral Preferência da mulher (caso não tenha contraindicação ao DIU) Contraceção Controlo de menorrugas na peri-menopausa</p>
<p><b>Vaginal</b></p>	<p><i>Ovestin</i><sup>®</sup>, <i>Pausigin</i><sup>®</sup>, <i>Colpotrophine</i><sup>®</sup>, <i>Trophoseptine</i><sup>®</sup> <i>Vagifem</i><sup>®</sup></p>	<p>Efeito predominante a nível urogenital Reduzido efeito sistémico (estriol)</p>	<p>Não é eficaz no tratamento da sintomatologia vasomotora e não tem outros efeitos sistémicos benéficos (estriol)</p>	<p>Atrofia urogenital ↓ incidência das infeções urinárias recorrentes Adjuvante no tratamento da urgência miccional</p>

#### 4.1.2) Indicações e Contraindicações

As melhores candidatas à prescrição de TSH são mulheres que apresentam idades mais jovens (< 60 anos), início recente da menopausa (até 10 anos), perfil lipídico favorável (colesterol LDL < 130 mg/dl ou rácio colesterol LDL/HDL < 2,5), ausência de síndrome metabólica e ausência de genótipo fator V de Leiden. (27) Evidências recentes sugerem que mulheres com maior risco de TEV ou história pessoal de cancro da mama devem evitar THS sistémica ou escolher via transdérmica em vez da via oral de administração. (27)

Para qualquer que seja o tipo de THS prescrita, as *guidelines* existentes atualmente, defendem que se deve sempre recorrer à prescrição da dose mais baixa efetiva durante o menor período de tempo possível, de modo a que se minimizem os possíveis riscos inerentes. (30) Não existe um período de tempo padrão durante o qual se deva tomar THS, no entanto é unânime que a decisão de parar a terapêutica deve sempre ser individualizada e baseada nos sintomas da paciente e na sua história clínica. (30)

Nos EUA, atualmente, a FDA aprovou a THS como 1ª linha de tratamento para sintomas vasomotores e geniturinários resultantes da menopausa. Na Europa, a Sociedade Internacional da Menopausa (SIM) assume que a THS é a terapia mais eficaz para o tratamento de sintomas vasomotores e atrofia urogenital. Para mulheres com menos de 60 anos, que tenham um risco aumentado de fratura óssea e que tenham tido o início da menopausa há menos de 10 anos, a THS é considerada um possível tratamento de 1º linha para a prevenção de diminuição de massa óssea e fraturas. (26)

As indicações para a prescrição da THS podem resumir-se, da seguinte forma: (27)

- em mulheres sintomáticas, o uso de THS deve ter em consideração todos os fatores de risco para doença cardiovascular, idade e tempo desde o início da menopausa;
- comparativamente às formulações orais, o uso de formulações transdérmicas parece estar associado a um menor risco trombótico, de AVC e de doença coronária;
- quando necessário usar progesterona, a progesterona micronizada parece ser a alternativa mais segura;
- em mulheres sintomáticas e que apresentem risco significativo com o uso de THS, o uso de ISRS e outros agentes não hormonais parece oferecer alívio considerável.

As principais contra-indicações ao tratamento com THS são:

- Sangramento vaginal inexplicado;
- Doença hepática severa ativa;
- Cancro de mama sensível a estrogénio ou cancro endometrial prévios;
- Doença coronária;
- Antecedente de AVC/AIT;
- Hipertensão arterial não tratada;

- Demência;
- História ativa de TVP ou TEP;
- História pessoal ou risco aumentado de doença tromboembólica;
- Hipertrigliceridemia.

Na Tabela 2 apresentam-se os parâmetros clínicos que devem ser tidos em consideração aquando da prescrição de THS, de acordo com a Sociedade Portuguesa de Ginecologia.

Tabela 2 - Parâmetros clínicos para prescrição da THS (SPG). (5)

História clínica																								
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliação de sintomas e preocupações</li> <li>• Avaliação de FR para doenças em geral</li> <li>• Avaliação de FR para doenças mais prevalentes na menopausa</li> </ul> <p><i>Risco cardiovascular (ACC/AHA Cardiovascular Risk Calculator)</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Anos após a menopausa</th> </tr> <tr> <th>Risco cardiovascular aos 10 anos</th> <th>&lt;5 anos</th> <th>6&lt;10 anos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>baixo (&lt; 5%)</td> <td>TH</td> <td>TH</td> </tr> <tr> <td>Moderado (5-10%)</td> <td colspan="2">TH (optar por transdérmico)</td> </tr> <tr> <td>Elevado (&gt; 10%)</td> <td colspan="2">Evitar TH</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Risco cancro da mama</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Categoria do risco<sup>4)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baixo (&lt;1,76-5)</td> <td>TH</td> </tr> <tr> <td>Moderado (1,76-5)</td> <td>Precaução</td> </tr> <tr> <td>Elevado(&lt;5)<sup>4)</sup></td> <td>Evitar</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Osteoporose: FRAX® - Port <a href="http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?country=53">http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?country=53</a></small></p>		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)		Elevado (> 10%)	Evitar TH		Categoria do risco <sup>4)</sup>		Baixo (<1,76-5)	TH	Moderado (1,76-5)	Precaução	Elevado(<5) <sup>4)</sup>	Evitar	<p><b>Antecedentes ginecológicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DUM /calendário menstrual</li> <li>Cirurgias ginecológicas prévias</li> <li>Contraceção</li> <li>Utilização de TH</li> </ul> <p><b>Antecedentes de doenças médicas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tromboembolismo venoso/Embolia Pulmonar</li> <li>Cancro mama/cancro endométrio</li> <li>Diabetes/Doença hepática</li> <li>Osteoporose</li> <li>Psiquiátrica</li> </ul> <p><b>Antecedentes familiares</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Doença cardio/cerebrovascular</li> <li>Fraturas osteoporóticas</li> <li>Demência</li> <li>Cancro</li> </ul> <p><b>Hábitos étlicos e tabágicos</b></p> <p><b>Medicação</b></p> <p><b>História social/ psicológica/sexual</b></p>
	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)																							
Elevado (> 10%)	Evitar TH																							
Categoria do risco <sup>4)</sup>																								
Baixo (<1,76-5)	TH																							
Moderado (1,76-5)	Precaução																							
Elevado(<5) <sup>4)</sup>	Evitar																							
Exame físico																								
Calcular IMC. Medição Cintura/anca. Medição da PA. Exame ginecológico e mamário. Palpação tiroideia																								
Promoção estilos vida saudáveis																								
Exercício físico regular																								
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 150 minutos por semana de exercício de moderada intensidade</li> <li>• 2 sessões/semana de exercício de resistência</li> </ul>																								
Perda de peso de apenas 5 a 10% melhora síndrome de resistência à insulina																								
Dieta saudável																								
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Várias doses diárias de vegetais e frutas, cereais peixe 2x/semana</li> <li>• Ingestão baixa de gorduras (azeite está recomendado)</li> <li>• Consumo de sal limitado</li> <li>• Alcool não deve exceder as 20g/dia na mulher.</li> </ul>																								
Tabaco deve ser evitado																								
Socialização e o estar ativo física e mentalmente																								

<sup>4)</sup> Alto risco Inclui enfarte do miocárdio conhecido, AVC, doença arterial periférica (Manson et al., 2015)

<sup>4)</sup> Risco aos 5 anos NCI (National Cancer Institute) ou IBIS (International Breast Intervention Study, 2015)

IMC: índice de massa corporal); DUM: data da última menstruação.

### 4.1.3) Vantagens e desvantagens

Tabela 3: Vantagens e desvantagens da THS.

Pontos a favor	Pontos contra
Redução sintomas vasomotores	TEV
Redução DCV na “janela de oportunidade”	AVC
Diminuição incidência DM2	Aumento de cancro da mama: CEE + MPA
Diminuição cancro mama (CEE)	Cancro ovárico e possivelmente pulmonar
Diminuição cancro coloretal	Aumento de colecistite
Estabilização osteoporose e diminuição de fraturas	
Proteção contra osteoartrite	
Manutenção do turgor e elasticidade da pele	

Vantagens conferidas pela THS ocorrem ao nível dos sintomas vasomotores, de alterações do humor, suores noturnos, diminuição da libido, dores osteoarticulares e qualidade do sono. (31)

Os efeitos adversos mais comumente associados ao estrogénio são retenção hídrica, tensão mamária, cefaleias, retenção de líquidos e náusea. (14) Os problemas que geraram maior intolerância por parte das mulheres relacionados com os progestagénios foram: (32)

- Metrorragias;
- Fadiga;
- Depressão;
- Dor/tensão mamária;
- Ganho ponderal;
- Diminuição da libido;
- Cefaleia;
- Distensão abdominal;
- Hirsutismo e acne;
- Náusea;
- Ansiedade;
- Dor lombar;
- Sonolência;
- Irritabilidade;
- Mialgias.

Uma grande variedade de fatores tem influência no risco de complicações associadas à terapêutica, nomeadamente a dose de estrogénio, via de administração, a exposição sistémica, o tipo de progestagénio e o cronograma do tratamento. Destaca-se: (5)

**Hiperplasia endometrial:** mulheres que apresentem útero intacto e que estejam sob terapia com estrogénios devem receber concomitantemente doses de progestagénios a fim de evitar a hiperplasia endometrial e cancro do endométrio. As formulações de progestagénios podem ser sob a forma de progesterona micronizada ou progestativo sintético. A destacar os efeitos adversos que podem ocorrer com a adição de progestagénios sintéticos, nomeadamente a fadiga e a retenção de líquidos, que quando são demasiado inconvenientes poder-se-á optar pela prescrição de progesterona micronizada ou bazedoxifeno como protetores do endométrio. (30)

**Doença cardiovascular e tromboembólica:** para mulheres com início da menopausa há menos de 10 anos ou que tenham menos de 60 anos, os benefícios da utilização de THS sobrepõem-se às suas contraindicações. Por outro lado, em mulheres que tenham tido a menopausa há mais de 10 anos ou que tenham mais de 60 anos de idade verificou-se um maior risco de AVC com a toma de THS. Relativamente à doença tromboembólica, observou-se um aumento do risco de TVP/TEP para qualquer que fosse a idade da mulher. Pensa-se que o risco de TVP/TEP possa ser diminuído através da utilização de formulações transdérmicas, uma vez que dessa forma se evita o efeito de primeira passagem no fígado. (30) Deste modo, considera-se que as formulações de aplicação transdérmica possuam um perfil de segurança maior uma vez que as formulações orais estão associadas a um maior risco de TVP, TEP e AVC. (26)

De uma forma geral pode considerar-se que o risco de incidência de TVP e TEP associado à toma de THS depende de alguns fatores, nomeadamente do tipo de THS (estrogénio isolado ou combinado), uso de hormonas não bio-idênticas, duração da terapêutica e via de administração (oral ou transdérmica). (33)

**Efeitos na coagulação:** Sendo o estrogénio metabolizado no fígado, a sua concentração nesse local será maior, o que conduzirá a uma maior estimulação da atividade pró-coagulante por parte do mesmo. Deste modo, espera-se uma maior atividade pró-coagulante com estrogénio oral quando comparado com as aplicações transdérmicas. Estes dados foram confirmados com estudos *in vitro* que revelaram maior atividade de trombina, menor atividade de plasmina, e maior atividade de inibidor da fibrinólise ativado pela trombina no grupo tratado com THS oral, quando comparado com o grupo tratado com formulações transdérmicas. (27)

**Cancro da mama:** Apesar dos todos os esforços reunidos, ainda existem, atualmente, muitas divergências no que toca aos efeitos da THS no risco de incidência de cancro da mama. Seguintos feitos após a intervenção da WHI encontraram riscos aumentados de cancro de mama em mulheres sob terapêutica com estrogénio associado a progestativo. No entanto, o risco absoluto calculado para essas mesmas mulheres mostrou-se pouco significativo. (30) Verificou-se ainda que estes cancros são detetados numa fase mais avançada em mulheres sob THS. Deste modo, THS é, atualmente, contraindicada em mulheres com história de cancro de

mama. (30) Os autores Celia Byrne, Gyske Ursin, Christopher F Martin e colaboradores realizaram um estudo que concluiu que o risco de cancro de mama em mulheres que tomam THS está diretamente relacionado com as alterações no padrão de densidade mamária obtido em mamografias, de onde ressalta a importância da realização destes exames de rastreio em mulheres nestas situações, a fim de se encontrar precocemente alterações que tenham potencial curativo. (34) O estudo *The Relationship Between Breast Cancer and Risk Factors: A Single-Center Study* mostra que o risco de incidência de cancro de mama é complexo e está relacionado com os tipos e combinações de THS, bem como idade de surgimento da menopausa, idade de início da THS e outros fatores de risco associados ao mesmo. Neste mesmo estudo não foi encontrada relação entre uso de THS e risco de cancro, pelo que a mesma não foi considerada um fator de risco. (35) Os dados existentes atualmente parecem apoiar a hipótese de que o estrogénio, quando isolado, parece não ter efeito no risco de cancro da mama. No entanto, a adição de um progestagénio, em particular o MPA, parece estar associada a um aumento do risco de cancro da mama. Por outro lado, a utilização de progesterona micronizada não parece estar associada a um maior risco deste evento. (27)

Deste modo, e com base no que foi exposto, recomenda-se que, quando necessária a adição de progesterona à formulação de THS para prevenção de hiperplasia endometrial, o uso de progesterona micronizada parece ser a melhor opção e que confere maior segurança. (27)

**Doença biliar:** mulheres que estejam a tomar THS têm, aproximadamente, 50 % mais risco de formação de cálculos biliares e de colecistite. (30)

**Diabetes e metabolismo da glicose:** há evidência científica que comprova que o tratamento com THS, quer em formulações orais quer em formulações transdérmicas, resulta em efeitos neutros ou benéficos nos níveis de glicose, em pacientes com diabetes tipo 2 pré existente. (27) Em mulheres sem patologia diabética prévia, estudos observacionais mostram evidência de um efeito também neutro ou benéfico por parte da THS, em relação ao metabolismo da glicose. (27) Estudos da WHI também mostraram uma diminuição de 21 % na incidência de diabetes ao longo do tempo em mulheres com THS combinada. No entanto, após estratificação para a idade, concluiu-se que os efeitos benéficos no metabolismo da glicose por parte da THS apenas se verificavam em mulheres com idades compreendidas entre os 50 e os 69 anos. Neste mesmo estudo, para as mulheres com THS isolada, a incidência de diabetes nas mulheres tratadas foi 12 % menor do que no grupo de controlo, para todas as faixas etárias. (27) No entanto, embora pareça haver associação favorável entre a THS e o metabolismo da glicose, a prevenção de DM não constitui uma indicação para a prescrição da mesma.

**Saúde mental e função cognitiva:** os autores Huibo Shau, J. C. S. Breitner, Rachel A Whitmer e colaboradores realizaram um estudo que envolveu 1768 mulheres e revelou que o uso de THS, dentro de 5 anos após início da menopausa, estava associado a uma redução de 30 % no risco de desenvolvimento de Alzheimer em fases avançadas da vida. Este resultado contrasta com o aumento do risco de Alzheimer em mulheres que usam THS mais tardiamente

após o início da menopausa. (36) Ainda no âmbito da doença de Alzheimer, um estudo mostra que houve uma redução significativa na incidência desta doença entre as mulheres que foram sujeitas a THS a longo prazo. (37) Parece haver, atualmente, dados que suportam a hipótese de que o uso de THS, dentro da “janela de oportunidade”, está associado a uma diminuição do risco de demência e deterioração cognitiva relacionada com a idade. (38)

Relativamente aos efeitos da THS na ativação cerebral relacionada com controlo cognitivo, um estudo mostrou que com esta existe um melhor recrutamento do córtex pré-frontal dorsolateral durante a alternância de tarefas. Isto é, este estudo vem apoiar a ideia de que a THS, quando tomada precocemente, está associada a um menor declínio da atividade cerebral pré-frontal, que é observada tanto no envelhecimento fisiológico como na demência precoce. (39)

Estudos adicionais apresentam evidências de que a terapia com estrogénio pode proteger certos tipos de cognição na presença de *stress* - cortisol. Esta proteção parece ser benéfica à cognição e ao circuito neural que mantém e propaga as faculdades cognitivas. (40)

Ainda não existe, atualmente, evidência suficiente que recomende a THS na pós-menopausa com objetivo preventivo a nível da função cognitiva.

**Risco de AVC:** Foi realizado um estudo que concluiu que a THS, quando iniciada precocemente no decurso da menopausa, não está associada a um maior risco de incidência de AVC, independentemente da via de administração, tipo de hormonas e duração do tratamento. Pelo contrário, parece haver uma diminuição desse mesmo risco. Por outro lado, quando iniciada mais de 10 anos após o início da menopausa, há um risco significativamente maior de ocorrência destes eventos. (41)

Através de uma análise de vários estudos já realizados nesta área percebe-se que o risco de incidência de AVC em mulheres que tomem THS e que estejam abaixo dos 60 anos, é baixo. Em particular, o *Danish Osteoporosis Prevention Study* (DOPS), que teve como base uma amostra de 1006 mulheres que foram sujeitas a THS durante 10 anos e foram acompanhadas durante 16 anos, mostrou que em mulheres jovens (média de 50 anos de idade) existe um decréscimo na incidência de AVC no grupo com THS relativamente ao grupo placebo (RR = 0.89). (42)

Um outro estudo, *The Women’s Estrogen for Stroke Trial* (WEST), analisou 664 mulheres pós-menopausicas com elevado risco de AVC (media de 71 anos) e constatou que não se verificou diferença nos riscos entre o grupo de mulheres com THS e o grupo placebo. (43)

Em suma, a maioria dos dados existentes atualmente não suportam uma associação negativa entre a toma de THS e a incidência de AVC.

**Cancro ovárico:** Recentemente, a CGESOC (*Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer*) analisou registos de 52 estudos epidemiológicos de 1977 a 2013. A análise destes dados permitiu concluir que o risco de cancro ovárico era aumentado em mulheres que

usassem THS, independentemente da duração do tratamento. Não se verificou diferença no risco de incidência de cancro do ovário com THS combinada ou com estrogénio isolado. (44)

**Cancro endometrial:** estudos demonstraram que a THS isolada com estrogénio aumenta significativamente o risco de incidência de cancro endometrial, no entanto este risco fica significativamente reduzido através da coadministração de progestativos. (44)

**Doença cardiovascular:** tem-se constatado que da utilização de THS pode resultar algum benefício cardiovascular, quando a sua toma é iniciada pouco tempo após o início da menopausa, corroborando a hipótese já estabelecida da “janela temporal”. Por outro lado, quando iniciada mais de 10 anos após o início da menopausa a THS não só não confere benefícios como pode trazer consequências nefastas para a saúde cardiovascular da mulher. (45) (46)

Um estudo dinamarquês realizado com 106 mulheres, revelou que as mulheres que tomavam THS tinham cerca de metade das taxas de incidência de enfartes do miocárdio, insuficiência cardíaca e morte, do que aquelas que não receberam tratamento. (47) Para além disto, existem dados que afirmam que a THS não está associada a alterações subclínicas adversas na estrutura e função cardíaca. Pelo contrário, num estudo realizado relataram-se volumes auricular e ventricular esquerdos menores resultantes da THS, o que está ligado a efeitos cardiovasculares favoráveis. (48)

O que é considerado atualmente é que quanto mais precocemente após o surgimento da menopausa se começar a THS, maior o benefício que dela se pode retirar. Isto é, para mulheres que tenham tido início da menopausa há menos de 10 anos e que estejam medicadas com THS, existe um menor risco de morte relacionada com eventos cardiovasculares. Mais ainda, tem-se que o tipo de componente progestagénio usado não tem qualquer influência neste efeito. Mais uma vez, a administração transdérmica associa-se a níveis de estrogénio sanguíneos mais constantes e mais próximos dos fisiológicos. Alerta-se ainda para o possível risco da descontinuação repentina da terapêutica, que pode estar associada a eventos cardiovasculares resultantes da retirada súbita do estrogénio. (47) Atualmente, a THS não é recomendada com propósito de prevenção de efeitos cardiovasculares adversos.

**Metabolismo ósseo:** a THS tem benefícios comprovados nesta área, conduzindo a uma diminuição significativa na reabsorção óssea, diminuindo, portanto, o risco de osteoporose e de fraturas. (49) (50) Para além dos efeitos benéficos a nível da DMO, a THS está também associada a uma preservação da microarquitetura óssea, estando descrito que estes efeitos se mantêm por, pelo menos, dois anos após a descontinuação da terapêutica. (51)

**Cefaleias:** a THS deve ser administrada sem interrupção a fim de evitar a privação de estrogénio e conseqüente aumento do risco de enxaqueca. Doses elevadas de THS podem estar na origem de surgimentos de novo de aura ou exacerbação da frequência e intensidade dos episódios, enquanto doses mais baixas ou a troca de via de administração de oral para transdérmica podem conduzir ao desaparecimento da aura. Um estudo realizado mostrou que

a THS durante a pós-menopausa aumenta a frequência e a intensidade dos episódios mas reduz a sua duração. (52)

**Níveis de Lipoproteína (a):** há evidências de que a THS diminui significativamente estes níveis, sendo a via oral mais efetiva do que a via transdérmica neste caso. Acredita-se que o tipo de THS, a dose de estrogénio e a adição de progesterona não parecem alterar a diminuição de lipoproteína (a) que surge como efeito da THS. (53)

**Tinnutus:** um estudo realizado na Austrália revelou que a THS apresenta elevada eficácia e rapidez na resolução deste problema, que pode surgir na menopausa. Desconhece-se ainda o mecanismo através do qual isto acontece. (54)

**Doenças oncológicas:** um estudo realizado propôs-se a avaliar o risco global de cancro entre as mulheres que tomam THS. Este estudo veio mostrar que existe um pequeno aumento no risco global de cancro associado à terapêutica, em particular com a combinação de estrogénio associado a progestagénio. No entanto, este risco encontrado apresenta uma fração atribuível cerca de 30 vezes menor do que o risco associado a outros fatores, tais como o tabagismo. O risco aumentado de cancros dos órgãos reprodutivos é quase totalmente contrabalançado pelo decréscimo no risco de cancros gastrointestinais associado à THS. (55) Há evidência científica de que a THS diminui o risco de incidência de cancro colorretal (56), bem como de adenocarcinoma e carcinoma células escamosas do esófago e de adenocarcinoma gástrico. (57)

**Sintomas musculoesquelético:** existe evidência que afirma que existe um papel benéfico na utilização da THS para melhoria dos sintomas musculoesqueléticos associados à menopausa, quando estes não tiverem respondido a medidas conservadoras. (58)

Foi publicado em 2017, que se propôs a examinar a mortalidade cumulativa causa-específica e total, durante e após intervenção, dos 2 grupos de mulheres envolvidas nos ensaios clínicos da *Women's Health Initiative*. Este estudo veio mostrar que ao fim de 18 anos de seguimento, o grupo de mulheres tratadas com CEE + MPA ou o grupo apenas com CEE, não estiveram associados a um maior risco de morte por todas as causas, incluindo doença cardiovascular ou por cancro, sugerindo que a THS não diminui a longevidade das suas utilizadoras. (59)

## 4.2) Casos particulares

### 4.2.1) Sintomas vasomotores

Os sintomas vasomotores são os sintomas mais prevalentes durante a peri e pós-menopausa, afetando cerca de 70 % das mulheres, e incluem ondas de calor e suores noturnos. Estes sintomas aparecem bastante cedo na fase de transição, por vezes muito antes do início do surgimento das irregularidades menstruais. Ondas de calor são descritas como sensações repentinas de calor e rubor, com início no tórax superior e pescoço, dirigindo-se para a face e

estendendo-se aos braços. A esta sensação associam-se muitas vezes rubor, calafrios, sudorese, ansiedade e palpitações, que podem ter durações entre 1 e 5 minutos, sendo que a sua frequência ao longo do dia varia entre mulheres. Uma variante muito importante destes sintomas, e que acarreta grande influência na qualidade de vida, é a sua ocorrência durante o período noturno, aos quais se chamam suores noturnos. (13)

Acredita-se que a presença destes sintomas ocorra de certa forma agrupada com a ocorrência de outros sintomas tais como fadiga e problemas de sono. (60) A corroborar esta hipótese temos um estudo que o confirma, em que se verificou que as mulheres com menor índice de qualidade de sono avaliado pelo *Pittsburgh Sleep Quality Index* eram as mulheres que reportavam maior incidência de sintomas vasomotores. (61)

Geralmente, os sintomas vasomotores têm início antes do último período menstrual e continuam por vários anos depois deste. (62) A ocorrência destes sintomas varia de acordo com a fase em que a mulher se encontra, sendo que a sua ocorrência é mais baixa antes de entrar na transição menopáusic, aumentando na transição inicial e sendo ainda maior na transição tardia, perto do período menstrual final. Estima-se que a duração desta sintomatologia seja maior em mulheres que tiveram aparecimento mais precoce da mesma na fase de transição (média de 11,5 anos), do que para mulheres em que só a tiveram mais tardiamente (média de 3,5 anos). (62) Deste modo, importa ter atenção a este tipo de sintomatologia, mesmo em mulheres mais velhas, uma vez que se sabe que estes sintomas podem ter uma duração de mais de uma década após a instalação da menopausa. (63)

Devido à sua grande prevalência durante o período noturno, que se estima entre 40 a 56 %, os sintomas vasomotores interferem com a qualidade do sono. (64) Tem-se demonstrado que a presença de sintomas vasomotores auto reportados é consistentemente associada a uma pior qualidade de sono e insónia crónica. Isto é, a maior parte das mulheres associam os acordares noturnos com a ocorrência de ondas de calor. (64)

Pensa-se que a origem destes sintomas esteja numa alteração nos mecanismos termorreguladores que acontece neste período da vida da Mulher, o que faz com a zona termorreguladora se torne mais sensível a mudanças subtis que ocorram na temperatura corporal. Acredita-se também que a administração de estrogénio tenha a capacidade de diminuir esta sensibilidade da zona termorreguladora, bem como atue positivamente no controlo da temperatura corporal através de vasodilatação periférica, permitindo portanto uma maior dissipação de calor. (30)

Vários estudos desenvolvidos nesta área têm vindo a identificar alguns fatores de risco que podem contribuir para o surgimento dos sintomas vasomotores. Destes destacam-se a raça/etnia, IMC, tabagismo, elevados níveis de ansiedade ou depressão e baixo nível educacional. (65) (62)

Pensa-se que pode existir também uma relação entre sintomas vasomotores e sintomas depressivos, visto que mulheres que reportam sintomas vasomotores moderados/severos têm maior probabilidade de ter sintomas depressivos moderados/severos. (66)

Tem vindo a ser proposto que o péptido transcrito pelo gene da calcitonina (CGRP) possa ter alguma interferência nos sintomas vasomotores relacionados com a menopausa. Entre várias funções, este péptido induz vasodilatação e sudorese, o que o correlaciona com os sintomas típicos da menopausa. Os níveis plasmáticos de CGRP aumentam com o início da onda de calor. Sabe-se ainda que a excreção urinária de CGRP é superior em mulheres que tem sintomas vasomotores, em relação às que não têm. Estes achados têm sugerido que as hormonas sexuais possam ter algum papel na regulação dos níveis de CGRP e que este neuropeptídeo possa efetivamente estar envolvido nas ondas de calor. Atualmente, está a ser desenvolvido um estudo clínico, com Erenumab, um antagonista dos recetores de CGRP, a fim de avaliar o seu potencial terapêutico na prevenção dos sintomas vasomotores na menopausa. (67)

Um outro estudo teve como objetivo avaliar a relação entre a frequência de sintomas vasomotores e hipertensão arterial (HTA). As mulheres que reportaram sintomas vasomotores mais frequentes tinham associados valores mais elevados de tensão arterial. Parece que a maior frequência de sintomas vasomotores está associada a uma maior propensão de desenvolvimento de HTA, quando em comparação com a inexistência dos mesmos. (68)

Em relação à associação de doença cardiovascular (DCV) e de sintomas vasomotores, as informações de que dispomos são ainda pouco claras, no entanto pensa-se ser possível afirmar que sintomas vasomotores estão associados com variados fatores de risco cardiovascular, nomeadamente valores mais elevados de LDL, triglicéridos, resistência à insulina, marcadores inflamatórios e valores mais elevados de TA sistólica. (69)

A THS mostrou ser a conduta terapêutica mais eficaz para o alívio dos sintomas vasomotores. Embora esta sintomatologia responda positivamente à THS, importa referir que, geralmente, os sintomas vasomotores recorrem após descontinuação da mesma. (62) É, atualmente, consensual que o tratamento de primeira linha para esta sintomatologia é a THS, quer seja com estrogénio isolado, quer tenha adição de progestagénio, na menor dose efetiva e menor período de tempo possível. (70) Relativamente à via de administração da mesma, a via transdérmica é a que confere um melhor perfil de segurança e menor incidência de efeitos adversos, tal anteriormente referido. Existe ainda uma outra possibilidade terapêutica, alvo de estudos recentes, que conjuga a ação dos estrogénios conjugados (EC) com os efeitos do bazedoxifeno (BZA) - medicamento não hormonal que atua através da modulação seletiva dos recetores de estrogénio. Esta terapêutica (EC/BZA) mostrou eficácia ao nível da redução dos sintomas vasomotores de intensidade moderada/severa, em mulheres pós-menopáusicas. (70)

Foi recentemente proposta e aprovada, em 2013 pela FDA, uma nova abordagem a esta sintomatologia através da utilização de paroxetina - inibidor seletivo da recaptção de serotonina (ISRS). (71) Embora ainda não seja totalmente claro acredita-se que as diminuições

nos níveis de estrogénio afetem o hipotálamo e alterem os níveis de serotonina e de norepinefrina, fazendo com que seja alterado o set point termorregulador e surja instabilidade no controlo da temperatura. Desse modo, a paroxetina será capaz de reduzir os sintomas vasomotores ao ativar os recetores serotoninérgicos no hipotálamo. (72) Mais ainda, uma extensa revisão feita acerca do tema conclui que tanto os ISRS como os IRNS (inibidores da recaptção de noradrenalina e serotonina) são eficazes na diminuição da frequência e da intensidade dos sintomas vasomotores. (73)

Ainda no campo de novas propostas terapêuticas, temos também a possibilidade de utilização de um antagonista do recetor de neuroquinina 3 (NK3R), que mostrou ter a capacidade de rapidamente aliviar os sintomas vasomotores sem necessidade de utilização de estrogénio. (74)

Propõe-se também a utilização de oxibutinina de libertação lenta para diminuição da frequência e intensidade de sintomas vasomotores. (75)(76)

#### **4.2.2) Síndrome Geniturinária**

Atualmente a Síndrome Geniturinária é bastante comum e estima-se que afeta mais de 50 % das mulheres na menopausa. (77) Não menos importante do que a síndrome em si é a influencia que os sintomas têm a nível emocional, de estilo de vida e na função sexual das mulheres. (78)

Neste âmbito, foi realizado um estudo - *The European Vulvovaginal Epidemiological Survey* (EVES) - que pretendeu avaliar a prevalência de mulheres pós-menopáusicas que tinham atrofia vulvovaginal (VVA) confirmada através de avaliação ginecológica. Foram incluídas neste estudo um total de 2160 mulheres, sendo que se confirmou que 90 % delas tinham VVA confirmada. (79)

A anatomia e função do trato genital e urinário feminino são estrogénio-dependentes. As três formas de estrogénio produzidas nos ovários são estradiol, estrona e estriol, sendo o estradiol a forma mais abundante na pré-menopausa. O estradiol é a forma mais potente de estrogénio, por oposição à estrona, a forma menos potente, e que é a forma mais prevalente durante a transição entre a peri e pós-menopausa. (6) Após a menopausa, devido à diminuição dos níveis de estrogénio, em particular do estradiol, verificam-se alterações histológicas e funcionais ao nível dos epitélios da vagina e do trato urinário. Estima-se que aproximadamente metade das mulheres pós-menopáusicas padece de sintomas associados a este facto. (80)

Embora a grande maioria das mulheres apresente sinais típicos desta síndrome, apenas uma pequena parte delas se apresenta efetivamente com queixas quando em contacto com o seu médico, o que implica e requer uma atenção especial por parte dos profissionais de saúde para a deteção do problema. (81)

O termo “síndrome geniturinária” emergiu recentemente, em 2013, através da *North American Menopause Society* e da *International Society for the Study Of Women’s Sexual Health*. Até então usava-se o termo “atrofia vaginal” para designar este conjunto de sintomas, que caiu em desuso uma vez que a palavra atrofia possui alguma conotação negativa e, para além disso, esta designação não incluía a afetação da área do trato urinário, que se sabe que também estar afetada. (82)

O diagnóstico da Síndrome Geniturinária é clínico, sendo dependente da história e do exame físico. A principal sintomatologia inclui secura vaginal, dispareunia, prurido vaginal, ardor e desconforto e infeções urinárias recorrentes. (5) Ao contrário do que sucede com os sintomas vasomotores, a síndrome geniturinária persiste para além do tempo de duração da menopausa, o que se reflete numa perda de qualidade de vida significativa para a mulher. (80)

A nível vaginal, o que sucede histologicamente é que, com a diminuição dos níveis de estrogénio, o epitélio vaginal e a lâmina própria tornam-se mais finos, as células musculares atrofiam, o fluxo sanguíneo para esta zona diminui e o colagénio e a elasticidade dos tecidos são perdidos. O pH da vagina eleva-se e passa a estar acima de 5 em virtude de uma alteração no microbioma vaginal e a microbiota vaginal passa a ser colonizada por uropatógenos tais como *E. coli*. (83)

A vulva também sofre um conjunto de alterações. Destacam-se alterações estruturais tais como a redução da pilosidade púbica e da gordura subcutânea nos grandes lábios, diminuição do tamanho dos pequenos lábios, retração do introito vaginal e involução das carúnculas himenais com perda de elasticidade e diminuição de fluxo. (83)

Ao exame físico da vulva, os lábios externos maiores e menores possam apresentar-se mais pequenos, mais finos e com cor rosa pálido. O introito vaginal pode estar retraído ao ponto de que o exame digital ou a inserção do espéculo se tornem demasiado desconfortáveis. A vagina pode perder as pregas e pode haver atrofia do colo do útero. Quando inflamada, a vagina pode estar eritematosa, desenvolver petéquias e sangrar facilmente. (82)(80)

O trato urinário inferior, constituído pela bexiga, uretra e assoalho pélvico também está sujeito a diversas alterações resultantes do processo natural de envelhecimento e do hipoestrogenismo da menopausa. Consequentemente há uma remodelação da bexiga e a uma diminuição da relação entre a quantidade de músculo liso e colagénio, juntamente com diminuição da capacidade da bexiga, da força de contração do detrusor, perda de sensibilidade para a sensação de enchimento da bexiga, diminuição da pressão de encerramento da uretra e do fluxo urinário. Passa a existir um aumento da proeminência do meato uretral em relação ao introito e uma diminuição na capacidade de coordenação e força de contração da musculatura do assoalho pélvico. (83)

Uma das causas que pode estar na origem do surgimento desta síndrome é a alteração na composição da microbiota vaginal. Sabe-se que a microbiota vaginal tem um papel

determinante na proteção do trato genital feminino contra várias doenças. Com o intuito de verificar esta hipótese, foi desenvolvido um estudo - *Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy* - que se propôs a tentar descrever a composição da microbiota vaginal em mulheres pré, peri e pós-menopáusicas e, deste modo, conseguir compreender um pouco mais acerca da associação entre a microbiota vaginal e a atrofia vulvovaginal. Este estudo permitiu concluir que uma microbiota distinta, com baixa abundância relativa de *Lactobacillus*, está associada à VVA. No entanto, mais estudos futuros são necessários para replicar e apoiar estes achados. (84)

Para o tratamento da Síndrome Geniturinária, permanece ainda a dúvida por parte de muitos profissionais de saúde acerca de qual a melhor opção a selecionar para cada mulher. Importa sempre ressaltar que todas as mulheres pós-menopáusicas devem ser inquiridas acerca da presença de sintomas desta condição, independentemente da razão pela qual procuram o médico. Deve ainda ser feito um exame físico cuidadoso que avalie a presença de alterações atróficas, incontinência ou prolapso. O tratamento escolhido, seja ele qual for, deve ser iniciado precocemente tendo em conta que o tempo necessário até que se verifiquem melhorias irá depender do grau de atrofia presente inicialmente.

a) Lubrificantes não hormonais e hidratantes

Tanto os lubrificantes como os hidratantes podem ser obtidos sem receita médica e constituem o tratamento de primeira linha para sintomas de intensidade ligeira a moderada. Os lubrificantes podem ser à base de água, silicone ou óleo e são aplicados na vulva, vagina ou pénis, antes da atividade sexual. A utilização destes produtos confere melhoria, a curto prazo, de sintomas como secura vaginal e dispareunia, pelo que convém alertar que estes produtos não constituem uma solução a longo prazo nem restauram a normal fisiologia da vagina. Por outro lado, os hidratantes apresentam maior tempo de duração de alívio sintomático, permitindo uma melhor hidratação da vagina, bem como diminuição do seu pH. (85)

Tanto os lubrificantes como os hidratantes podem ser usados em combinação com estrogénios tópicos. (86) Estudos recentes que comparam os vários produtos existentes no mercado afirmam que as melhores escolhas passam por aqueles que apresentam uma osmolalidade e pH otimamente equilibrados uma vez que se tratam do mais semelhante possível às secreções vaginais fisiológicas. (87) Estes produtos representam uma solução particularmente importante para mulheres com contraindicações específicas para terapia com estrogénio. (88)

## b) Estrogénio

O estrogénio local constitui, atualmente, o tratamento *standard* para a síndrome geniturinária. Foi mostrado que a sua utilização permite rapidamente recuperar o epitélio vaginal, bem como a sua vasculatura e secreções associadas. Para além destes efeitos, o estrogénio tem ainda a capacidade de diminuir o pH vaginal, para valores mais próximos do fisiológico, o que permite restaurar a flora vaginal e aliviar a grande generalidade dos sintomas vulvovaginais. (89) Verifica-se também uma diminuição do risco de incidência de ITU bem como vantagens no que respeita a sintomas de incontinência, frequência urinária e nictúria. (86) Importa ressaltar que, apesar da sua grande eficácia na melhoria de sintomas relacionados com a síndrome urogenital, a terapia hormonal local não confere melhoria de sintomas vasomotores, nem diminui o risco de osteoporose. (85) De acordo com as *guidelines* NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), fica preconizada que a utilização de estrogénio vaginal pode ser feita durante o tempo em que se considere necessário sem que se verifique um maior risco de hiperplasia uterina, o que torna desnecessário a combinação com progesterona. (90) As formulações locais, *gold standard* do tratamento desta condição, incluem estrogénio natural, sob a forma de comprimidos ou anéis de estradiol, ou estriol sob a forma de creme. Embora se verifique uma maior absorção com o estriol presente nos cremes (uma vez que este é menos potente e não é convertido para estradiol) os efeitos sistémicos resultantes são mínimos. (90)

Todas as vias de administração de estrogénio são eficazes na melhoria dos sintomas de SGU, sendo que as formulações tópicas são tão eficazes quanto as sistémicas, pelo que, quando a única queixa for de sintomas locais referentes ao trato geniturinário, o tratamento de escolha deve ser local de modo a que se verifiquem menos efeitos sistémicos. (90)

Investigações concluíram que, quando administradas vaginalmente, as preparações de estriol mostram-se seguras, incluindo para mulheres que apresentem fatores de risco associados à terapia com estrogénio sistémico. (91)

Relativamente à administração vaginal de estrogénio sabe-se que esta não está associada a riscos mais elevados de doença cardiovascular ou cancro, pelo que é considerada uma via segura, particularmente nas mulheres que sofrem de SGU. (92)

## c) Ospemifeno

O ospemifeno pertence a um grupo de medicamentos que atuam através da modulação seletiva dos recetores de estrogénio. A sua ação biológica é mediada através da sua ligação e do seu metabolito aos recetores de estrogénio. O ospemifeno tem efeitos estrogénicos e anti-estrogénicos relativamente fracos nos testes hormonais clássicos, tem um efeito anti-osteoporose e reduz o nível de colesterol total. (85)

Atualmente é indicado para o tratamento dos sintomas moderados a severos de atrofia da vulva e da vagina em mulheres pós-menopáusicas que não sejam candidatas a terapia local com

estrogénio. (17) Estudos mostraram eficácia na melhoria dos sintomas de secura vaginal, pH da vagina e função sexual. Observou-se também segurança a nível da proliferação endometrial, bem como no risco de tromboembolismo venoso. (86) Os principais efeitos adversos registados foram sintomas vasomotores e proliferação endometrial, embora não se tenham reportado casos de hiperplasia ou cancro endometrial. (89)

Para além dos efeitos já mencionados, pretendeu-se saber acerca da eficácia da utilização do ospemifeno na prevenção de ITU recorrentes. Para isso, realizou-se um estudo com 39 mulheres que revelou uma diminuição significativa da prevalência de sintomas relacionados com ITU, nomeadamente os episódios de disúria e de tenesmo urinário. Portanto, conclui-se que esta opção terapêutica constitui uma alternativa de sucesso para a prevenção de ITU em mulheres pós-menopáusicas. (93)

#### d) Terapia com laser

A terapia com laser vaginal tem vindo recentemente a ser proposta como uma alternativa isenta de efeitos adversos e que proporciona uma melhoria significativa na resposta sexual. A base fisiológica desta terapia reside no efeito termoablativo do laser na parede vaginal, que por sua vez despoleta um aumento na produção de colagénio na submucosa vaginal. Esta terapia permite uma maior estimulação da vasculatura, melhor armazenamento de glicogénio, bem como da produção de colagénio e de matriz extracelular e proliferação celular. Todos estes efeitos combinados permitem o aumento da espessura do epitélio escamoso, com formação de novas papilas, aumentando-se assim a viabilidade do epitélio vaginal. (89)

#### e) Desidroepiandrosterona (DHEA):

A desidroepiandrosterona é uma hormona esteroide intermediária na via da biossíntese de androgénios e de estrogénios.

Estudos recentes mostraram que a sua aplicação diária intravaginal (0,5 %) permitiu aumentar a percentagem de células superficiais bem como diminuiu a quantidade de células parabasais no epitélio vaginal. Para além disto, a sua aplicação ainda diminuiu o pH vaginal e a dispareunia. Ao exame ginecológico, verificou-se ainda uma melhoria ao nível das secreções vaginais, espessura epitelial e coloração, em comparação com o placebo. (89)

Existe, atualmente, uma opção intravaginal que providencia uma dose diária de 6,5 mg de DHEA (*Prasterona*), para tratamento de dispareunia decorrente de atrofia vaginal. Com esta dosagem não se verificam elevações nos níveis de esteroides sexuais, sendo que estes permanecem em valores compatíveis e consistentes com o estado de pós-menopausa. (94)(95)

Embora os resultados sejam bastante promissores, há que ressaltar que serão necessários mais estudos futuros para que a *Prasterona* possa ser recomendada a mulheres com histórico de trombose, doença cardiovascular ou neoplasias hormono-sensíveis. (96)

f) Outros:

Uma das mais recentes propostas de tratamento para esta síndrome resulta da combinação de estriol com *Lactobacili*. Esta combinação única - 0,03 mg-E3/L - permite a utilização de uma dose ultra baixa de estriol (0,03 mg) com *Lactobacillus acidophilus* KS400 viável e liofilizado. Esta combinação exerce o seu efeito através de dois mecanismos distintos: a proliferação e maturação do epitélio vaginal e, para além disto, recuperação da microflora lactobacilar. Foi mostrado que a utilização desta combinação melhora consideravelmente os sinais e sintomas clínicos, assim como a qualidade da vida, de mulheres pós-menopáusicas que sofram de síndrome vulvovaginal. Mostrou-se ainda que esta combinação é bem tolerada com uma baixa incidência de efeitos secundários e de absorção sistémica de estriol. (97)

Terapia Hormonal de Substituição: *Onde estamos e aonde queremos chegar?*

## Capítulo 5: Considerações Finais

### 5.1) Conclusões

Onde nos encontramos então em 2019? Penso que estamos em posição de poder abandonar o ceticismo resultante da WHI em torno da THS. Julgo que temos dados suficientes que nos permitem oferecer alívio sintomático seguro a mulheres que dele necessitam. Mais do que isso, acredito que poderá até ser errado continuar a negar potenciais benefícios a mulheres nesta fase da sua vida e que tenham indicações para tal.

Os sintomas mais marcantes resultantes da transição menopáusicas são os sintomas vasomotores e os sintomas resultantes da síndrome geniturinária. É unânime que, para os sintomas vasomotores, a THS representa a terapêutica mais efetiva, com ou sem adição de progestagénio. Em relação à SGU, existem várias opções terapêuticas; no entanto, se esta for a única queixa da mulher, temos como primeira linha a utilização de estrogénios locais, sem necessidade de adição de progesterona.

Um aspeto importante da THS são os perfis de segurança verificados em diferentes vias de administração. Isto é, existe um consenso bem estabelecido de que a THS, quando aplicada por via transdérmica, em comparação com a via oral, está associada a uma menor incidência de efeitos adversos. Mais concretamente, a via oral, comparativamente à via transdérmica, está associada a uma maior atividade pró-coagulante o que se reflete num aumento do risco de doença tromboembólica, para qualquer que seja a idade da mulher em questão.

A maioria dos possíveis riscos associados à THS resultam da utilização de progestinas, e a sua substituição por progesterona micronizada, nomeadamente mP4, parece ser uma solução para esse problema, uma vez que esta mostrou oferecer adequada proteção endometrial sem atenuar os benefícios cardiovasculares do estrogénio, enquanto está associada a riscos significativamente inferiores de cancro de mama e tromboembolismo. (98)

Relativamente ao cancro da mama parece efetivamente existir um risco relativo acrescido com a utilização de THS, à custa da adição de MPA. No campo das doenças cardiovasculares constata-se que a informação de que dispomos apoia maioritariamente a hipótese de que, quando começada precocemente, no início da menopausa e para mulheres antes dos 60 anos, a THS parece não estar associada a um maior risco. O mesmo se verifica para o risco de AVC. Em THS há que considerar a denominada “janela terapêutica”. Este conceito defende que existe um período de tempo no qual a THS confere mais benefícios do que riscos. Este período de tempo situa-se entre os 50 e os 60 anos, isto é, quando a menopausa tenha tido início há

menos de 10 anos. Fora deste período, ou seja, mais tardiamente, a THS parece estar associada a efeitos nefastos, nomeadamente aumento do risco de AVC, de TVP/TEP e de doenças cardiovasculares.

A THS, que na era pré WHI era considerada terapêutica preventiva do envelhecimento e recomendável a todas as mulheres na menopausa, foi muito desaconselhada após o estudo WHI, mas presentemente está aconselhada para o tratamento das perturbações da menopausa, especialmente do sintomas vasomotores e síndrome geniturinário, com os cuidados necessários que devem ser aplicados à prescrição de qualquer tipo de medicação.

## **5.2) Perspetivas Futuras**

Após conclusão e reflexão sobre esta pesquisa surgem algumas ideias do que poderiam constituir possíveis opções futuras na prescrição de THS.

Em primeiro lugar, podia ser considerado o melhoramento dos sistemas transdérmicos, uma vez que estes revelaram ter menos efeitos adversos associados, não sendo mais amplamente usados devido a alguns inconvenientes da sua utilização. Pontos a melhorar seriam a aderência à pele, de forma a evitar a possibilidade de descolagem, e o prolongamento da sua duração, permitindo que fossem utilizados ininterruptamente durante mais tempo. Deste modo, esta forma de aplicação poderia passar a constituir a primeira linha de prescrição permitindo uma menor carga de efeitos adversos.

Em segundo lugar, para o caso de mulheres com necessidade da adição de progesterona, seria vantajosa a utilização de progesterona micronizada em substituição dos progestagénios, pelo maior perfil de segurança que esta oferece. Idealmente poderia tentar-se a obtenção de uma formulação de progesterona micronizada para utilização transdérmica, simultaneamente com a formulação de estrogénios. Uma outra possibilidade seria a utilização da progesterona micronizada por via oral ou transvaginal, de acordo com a paciente em questão, mantendo-se a aplicação transdérmica dos estrogénios.

Em terceiro lugar, há que melhorar a aceitabilidade em relação à prescrição de THS tanto por parte dos clínicos como das pacientes. Para isso deveria haver uma maior disseminação de informação relativamente ao assunto, mostrando-se que já existe evidência científica suficiente que permita reverter ideias passadas acerca dos aspetos negativos que se julgava existirem.

Por último, numa outra perspetiva, poderia ser tentada a criação de um sistema que simulasse a função de um ovário natural ou, por outro lado, a transplantação ovárica.

## Capítulo 6: Referências Bibliográficas

1. Consenso Nacional sobre Menopausa. 2016.
2. Clayton SG. Menstruation [Internet]. Encyclopaedia Britannica. 2013 [cited 2018 Nov 15]. Available from: <https://www.britannica.com/science/menstruation>
3. Casanova R. Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology. 8th ed. Horowitz L, editor. Wolters Kluwer; 2018.
4. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10. Menopause [Internet]. 2012 Apr;19(4):387-95. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00042192-201204000-00005>
5. Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden M, Mishra GD, Pal L, Rees M, et al. Menopause. Nat Rev Dis Prim [Internet]. 2015 Apr 23;1:15004. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrdp20154>
6. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric [Internet]. 2016 Mar 3;19(2):109-50. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13697137.2015.1129166>
7. Thornton K, Chervenak J, Neal-Perry G. Menopause and Sexuality. Endocrinol Metab Clin North Am [Internet]. 2015 Sep;44(3):649-61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S088985291500050X>
8. Antunes S, Marcelino O, Aguiar T. Fisiopatologia da menopausa [Internet]. Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar. 2000. p. 353-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.32385/rpmgf.v19i4.9957>
9. Fantasia HC, Sutherland MA. Hormone Therapy for the Management of Menopause Symptoms. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs [Internet]. 2014 Mar;43(2):226-35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/1552-6909.12282>
10. Maki PM. Verbal memory and menopause. Maturitas [Internet]. 2015 Nov;82(3):288-90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.07.023>

11. Epperson CN, Sammel MD, Freeman EW. Menopause Effects on Verbal Memory: Findings From a Longitudinal Community Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 Sep;98(9):3829-38. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2013-1808>
12. Vivian-Taylor J, Hickey M. Menopause and depression: Is there a link? *Maturitas* [Internet]. 2014 Oct;79(2):142-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.05.014>
13. Smith RL, Flaws JA, Mahoney MM. Factors associated with poor sleep during menopause: results from the Midlife Women's Health Study. *Sleep Med* [Internet]. 2018 May;45:98-105. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.01.012>
14. Noble N. Symptom management in women undergoing the menopause. *Nurs Stand*. 2018;32(22):53-63.
15. DiBonaventura M, Luo X, Moffatt M, Bushmakina AG, Kumar M, Bobula J. The Association Between Vulvovaginal Atrophy Symptoms and Quality of Life Among Postmenopausal Women in the United States and Western Europe. *J Women's Heal* [Internet]. 2015 Sep;24(9):713-22. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jwh.2014.5177>
16. Pinkerton J V., Bushmakina AG, Komm BS, Abraham L. Relationship between changes in vulvar-vaginal atrophy and changes in sexual functioning. *Maturitas* [Internet]. 2017 Jun;100:57-63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.03.315>
17. Thomas HN, Neal-Perry GS, Hess R. Female Sexual Function at Midlife and Beyond. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2018 Dec;45(4):709-22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889854518300731>
18. Hage FG, Oparil S. Ovarian hormones and vascular disease. *Curr Opin Cardiol* [Internet]. 2013 Jun;1. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001573-900000000-99630>
19. Meirelles RMR. Menopausa e síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2014 Mar;58(2):91-6. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302014000200091&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302014000200091&lng=pt&tlng=pt)

20. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* [Internet]. 2012 Oct 9;345(oct09 2):e6409-e6409. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.e6409>
21. George HM. Tratamento Farmacológico da Osteoporose Pós-menopáusia. 2011.
22. Holloway D. Menopause Symptom Management in the United Kingdom. *Nurs Clin North Am* [Internet]. 2018 Jun;53(2):263-77. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2018.01.004>
23. Takahashi TA, Johnson KM. Menopause. *Med Clin North Am* [Internet]. 2015 May;99(3):521-34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025712515000218>
24. Lobo RA, Pickar JH, Stevenson JC, Mack WJ, Hodis HN. Back to the future: Hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of menopause. *Atherosclerosis* [Internet]. 2016 Nov;254:282-90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.005>
25. Canderelli R, Leccesse LA, Miller NL, Unruh Davidson J. Benefits of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *J Am Acad Nurse Pract* [Internet]. 2007 Dec;19(12):635-41. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1745-7599.2007.00269.x>
26. Beck KL, Anderson MC, Kirk JK. Transdermal estrogens in the changing landscape of hormone replacement therapy. *Postgrad Med* [Internet]. 2017 Aug 18;129(6):632-6. Available from: <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1334507>
27. Cobin RH, Goodman NF. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY POSITION STATEMENT ON MENOPAUSE-2017 UPDATE. *Endocr Pract* [Internet]. 2017 Jul;23(7):869-80. Available from: <http://journals.aace.com/doi/10.4158/EP171828.PS>
28. Parish SJ, Gillespie JA. The evolving role of oral hormonal therapies and review of conjugated estrogens / bazedoxifene for the management of menopausal symptoms. *Postgrad Med* [Internet]. 2017;00(00):1-12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/00325481.2017.1281083>
29. Furtado J, Tavares A, Lomba C, Moreno T. CIRCULAR INFORMATIVA Nº 01/ 2011 - Menopausa - Conceitos e Estratégias. 2011.

30. Potter B, Schragger S, Dalby J, Torell E, Hampton A. Menopause. Prim Care Clin Off Pract [Internet]. 2018 Dec;45(4):625-41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0095454318300745>
31. Arteaga E. Los riesgos de no usar terapia hormonal de la menopausia: deterioro de la calidad de vida. Rev Med Chile. 2017;145:760-4.
32. Palacios S, Mejía A. Expert Opinion on Drug Safety Progesterone safety and tolerance in hormonal replacement therapy. Expert Opin Drug Saf [Internet]. 2016;15(11):1515-25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2016.1223041>
33. Lekovic D, Miljic P, Dmitrovic A, Thachil J. Blood Reviews How do you decide on hormone replacement therapy in women with risk of venous thromboembolism? Blood Rev [Internet]. 2016;1-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2016.12.001>
34. Byrne C, Ursin G, Martin CF, Peck JD, Cole EB, Zeng D, et al. Mammographic Density Change With Estrogen and Progestin Therapy and Breast Cancer Risk. J Natl Cancer Inst. 2017;109(9):1-7.
35. Ozsoy A, Barca N, Akdal Dolek B, Aktas H, Elverici E, Araz L, et al. The Relationship Between Breast Cancer and Risk Factors: A Single-Center Study. Eur J Breast Heal [Internet]. 2017 Jul 3;13(3):145-9. Available from: <http://www.eurjbreasthealth.com/eng/makale/563/51/Full-Text>
36. Shao H, Breitner JCS, Whitmer RA, Wang J, Hayden K, Wengreen H, et al. Hormone therapy and Alzheimer disease dementia: New findings from the Cache County Study. Neurology [Internet]. 2012 Oct 30;79(18):1846-52. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e318271f823>
37. Imtiaz B, Tuppurainen M, Rikkinen T, Kivipelto M, Soininen H, Tolppanen A. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer disease. Neurology. 2017;88(11):1062-8.
38. Davey DA. Prevention of Alzheimer's disease, cerebrovascular disease and dementia in women: the case for menopause hormone therapy. Neurodegener Dis Manag [Internet]. 2017 Feb;7(1):85-94. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/nmt-2016-0044>
39. Girard R, Météreau E, Thomas J, Pugeat M, Qu C, Dreher J. Hormone therapy at early post- menopause increases cognitive control-related prefrontal activity. Nat Publ Gr [Internet]. 2017;(December 2016):1-11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep44917>

40. Herrera AY, Hodis HN, Mack WJ. Estradiol Therapy After Menopause Mitigates Effects of Stress on Cortisol and Working Memory. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(12):4457-66.
41. Carrasquilla GD, Frumento P, Berglund A, Borgfeldt C, Bottai M, Chiavenna C, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: A pooled analysis of data from population-based cohort studies. Basu S, editor. *PLOS Med* [Internet]. 2017 Nov 17;14(11):e1002445. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1002445>
42. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* [Internet]. 2012 Oct 9;345(oct09 2):e6409-e6409. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.e6409>
43. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A Clinical Trial of Estrogen-Replacement Therapy After Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2001;345(17):1243-9.
44. Chuffa LG de A, Lupi-Júnior LA, Costa AB, Amorim JP de A, Seiva FRF. The role of sex hormones and steroid receptors on female reproductive cancers. *Steroids* [Internet]. 2017 Feb;118:93-108. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2016.12.011>
45. Keck C, Taylor M. Emerging Research on the Implications of Hormone Replacement Therapy on Coronary Heart Disease. *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 2018 Dec 22;20(12):57. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11883-018-0758-2>
46. Speth RC, D'Ambra M, Ji H, Sandberg K. A heartfelt message, estrogen replacement therapy: use it or lose it. *Am J Physiol Circ Physiol* [Internet]. 2018 Dec;315(6):H1765-78. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.00041.2018>
47. Mikkola TS, Venetkoski M, Ylikorkala O. New evidence for cardiac benefit of postmenopausal hormone therapy. *Climacteric.* 2017;7137:4-10.
48. Sanghvi MM, Aung N, Cooper JA, Paiva JM, Lee AM, Zemrak F, et al. The impact of menopausal hormone therapy (MHT) on cardiac structure and function: Insights from the UK Biobank imaging enhancement study. Onland-Moret NC, editor. *PLoS One* [Internet]. 2018 Mar 8;13(3):e0194015. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0194015>
49. Tit D, Bungau S, Iovan C, Nistor Cseppento D, Endres L, Sava C, et al. Effects of the Hormone Replacement Therapy and of Soy Isoflavones on Bone Resorption in Postmenopause. *J Clin Med.* 2018;7(10):297.

50. Honisett SY, Tangalakis K, Wark J, Apostolopoulos V, Stojanovska L. The Effects of Hormonal Therapy and Exercise on Bone Turnover in Postmenopausal Women: A Randomised Double-Blind Pilot Study. *PRILOZI* [Internet]. 2016 Nov 1;37(2-3):23-32. Available from: <http://content.sciendo.com/view/journals/prilozi/37/2-3/article-p23.xml>
51. Papadakis G, Hans D, Gonzalez-rodriguez E, Vollenweider P, Waeber G, Marques-vidal PM, et al. The Benefit of Menopausal Hormone Therapy on Bone Density and Microarchitecture Persists After its Withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(12):5005-11.
52. Allais G, Chiarle G, Sinigaglia S, Airola G, Schiapparelli P, Benedetto C. Estrogen, migraine, and vascular risk. *Neurol Sci* [Internet]. 2018 Jun 12;39(S1):11-20. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10072-018-3333-2>
53. Anagnostis P, Galanis P, Chatzistergiou V, Stevenson JC, Godsland IF, Lambrinoudaki I, et al. The effect of hormone replacement therapy and tibolone on lipoprotein (a) concentrations in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* [Internet]. 2017 May;99:27-36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.02.009>
54. Lai J-T, Liu C-L, Liu T-C. Hormone replacement therapy for chronic tinnitus in menopausal women: Our experience with 13 cases. *Clin Otolaryngol* [Internet]. 2017 Dec;42(6):1366-9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/coa.12879>
55. Simin J, Tamimi R, Lagergren J. ScienceDirect Menopausal hormone therapy and cancer risk: An overestimated risk? *Eur J Cancer* [Internet]. 2017;84:60-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2017.07.012>
56. Botteri E, Støer NC, Sakshaug S, Graff-Iversen S, Vangen S, Hofvind S, et al. Menopausal hormone therapy and colorectal cancer: a linkage between nationwide registries in Norway. *BMJ Open* [Internet]. 2017 Nov 15;7(11):e017639. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2017-017639>
57. Brusselaers N, Maret-Ouda J, Konings P, El-Serag HB, Lagergren J. Menopausal hormone therapy and the risk of esophageal and gastric cancer. *Int J Cancer* [Internet]. 2017 Apr 1;140(7):1693-9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.30588>
58. Watt FE. Musculoskeletal pain and menopause. *Post Reproductive Heal*. 2018;24(1):34-43.
59. Rossouw JE, Anderson GL, K. Aragaki A, E. Manson J. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: *Jama*. 2017;318(10):927-38.

60. Harlow SD, Karvonen-Gutierrez C, Elliott MR, Bondarenko I, Avis NE, Bromberger JT, et al. It is not just menopause: symptom clustering in the Study of Women's Health Across the Nation. *Women's Midlife Heal* [Internet]. 2017 Dec 27;3(1):2. Available from: <http://womensmidlifehealthjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40695-017-0021-y>
61. Kim H-K, Kang S-Y, Chung Y-J, Kim J-H, Kim M-R. The Recent Review of the Genitourinary Syndrome of Menopause. *J Menopausal Med* [Internet]. 2015;21(2):65. Available from: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.6118/jmm.2015.21.2.65>
62. Avis NE, Crawford SL, Green R. Vasomotor Symptoms Across the Menopause Transition. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2018 Dec;45(4):629-40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.005>
63. David PS, Kling JM, Vegunta S, Faubion SS, Kapoor E, Mara KC, et al. Vasomotor symptoms in women over 60. *Menopause* [Internet]. 2018 Oct;25(10):1105-9. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00042192-201810000-00008>
64. Baker FC, de Zambotti M, Colrain IM, Bei B. Sleep problems during the menopausal transition: prevalence, impact, and management challenges. *Nat Sci Sleep* [Internet]. 2018 Feb;Volume 10:73-95. Available from: <https://www.dovepress.com/sleep-problems-during-the-menopausal-transition-prevalence-impact-and--peer-reviewed-article-NSS>
65. Gracia CR, Freeman EW. Onset of the Menopause Transition. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2018 Dec;45(4):585-97. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.002>
66. Worsley R, Bell RJ, Gartoulla P, Robinson PJ, Davis SR. Moderate-Severe Vasomotor Symptoms Are Associated with Moderate-Severe Depressive Symptoms. *J Women's Heal* [Internet]. 2017 Jul;26(7):712-8. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jwh.2016.6142>
67. Oliveira MA, Lima WG, Schettini DA, Tilelli CQ, Chaves VE. Is calcitonin gene-related peptide a modulator of menopausal vasomotor symptoms? *Endocrine* [Internet]. 2019 Feb 10;63(2):193-203. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-018-1777-z>
68. Jackson EA, El Khoudary SR, Crawford SL, Matthews K, Joffe H, Chae C, et al. Hot Flash Frequency and Blood Pressure: Data from the Study of Women's Health Across the Nation. *J Women's Heal* [Internet]. 2016 Dec;25(12):1204-9. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jwh.2015.5670>

69. Sturdee DW, Hunter MS, Maki PM, Gupta P, Sassarini J, Stevenson JC, et al. The menopausal hot flush: a review. *Climacteric* [Internet]. 2017 Jul 4;20(4):296-305. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/13697137.2017.1306507>
70. Archer DF, Freeman EW, Komm BS, Ryan KA, Yu C-R, Mirkin S, et al. Pooled Analysis of the Effects of Conjugated Estrogens/Bazedoxifene on Vasomotor Symptoms in the Selective Estrogens, Menopause, and Response to Therapy Trials. *J Women's Heal* [Internet]. 2016 Nov;25(11):1102-11. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jwh.2015.5558>
71. Fantasia HC. A Nonhormonal Treatment for Moderate to Severe Vasomotor Symptoms of Menopause. *Nurs Womens Health* [Internet]. 2016 Oct;20(5):511-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nwh.2016.08.007>
72. Wei D, Chen Y, Wu C, Wu Q, Yao L, Wang Q, et al. Effect and safety of paroxetine for vasomotor symptoms: systematic review and meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2016 Oct;123(11):1735-43. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/1471-0528.13951>
73. Stubbs C, Mattingly L, Crawford SA, Wickersham EA, Brockhaus JL, McCarthy LH. Do SSRIs and SNRIs reduce the frequency and/or severity of hot flashes in menopausal women. *J Okla State Med Assoc* [Internet]. 2017 May;110(5):272-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28649145>
74. Prague JK, Roberts RE, Comminos AN, Clarke S, Jayasena CN, Mohideen P, et al. Neurokinin 3 receptor antagonism rapidly improves vasomotor symptoms with sustained duration of action. *Menopause* [Internet]. 2018 Aug;25(8):862-9. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00042192-201808000-00004>
75. Simon JA, Gaines T, LaGuardia KD. Extended-release oxybutynin therapy for vasomotor symptoms in women. *Menopause* [Internet]. 2016 Nov;23(11):1214-21. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00042192-201611000-00010>
76. Szeliga A, Czyzyk A, Podfigurna A, Genazzani AR, Genazzani AD, Meczekalski B. The role of kisspeptin/neurokinin B/dynorphin neurons in pathomechanism of vasomotor symptoms in postmenopausal women: from physiology to potential therapeutic applications. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2018 Nov 2;34(11):913-9. Available from: <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1480711>

77. Erekson EA, Li F, Martin DK, Fried TR. Vulvovaginal symptoms prevalence in postmenopausal women and relationship to other menopausal symptoms and pelvic floor disorders. *Menopause* [Internet]. 2015 Dec;23(4):1. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00042192-900000000-98094>
78. Moral E, Delgado JL, Carmona F, Caballero B, Guillán C, González PM, et al. Genitourinary syndrome of menopause. Prevalence and quality of life in Spanish postmenopausal women. The GENISSE study. *Climacteric* [Internet]. 2018 Mar 4;21(2):167-73. Available from: <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1421921>
79. Palacios S, Nappi RE, Bruyniks N, Particco M, Panay N. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric* [Internet]. 2018 May 4;21(3):286-91. Available from: <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1446930>
80. Portman DJ, Gass MLS. Genitourinary syndrome of menopause. *Menopause* [Internet]. 2014 Oct;21(10):1063-8. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00042192-201410000-00006>
81. Nappi PRE, Cucinella L, Martella S, Rossi M, Tiranini L, Martini E. Female sexual dysfunction (FSD): Prevalence and impact on quality of life (QoL). *Maturitas* [Internet]. 2016 Dec;94:87-91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.09.013>
82. Hodges AL, Holland AC, Dehn B, Pace DT. Diagnosis and Treatment of Genitourinary Syndrome of Menopause. *Nurs Womens Health* [Internet]. 2018 Oct;22(5):423-30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nwh.2018.07.005>
83. Mitchell CM, Waetjen LE. Genitourinary Changes with Aging. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2018 Dec;45(4):737-50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.010>
84. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, Fadrosch D, Chang K, Silver MI, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause* [Internet]. 2014 May;21(5):450-8. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00042192-201405000-00005>
85. Naumova I, Castelo-Branco C. Current treatment options for postmenopausal vaginal atrophy. *Int J Womens Health* [Internet]. 2018 Jul;Volume 10:387-95. Available from: <https://www.dovepress.com/current-treatment-options-for-postmenopausal-vaginal-atrophy-peer-reviewed-article-IJWH>

86. Pitkin J. BMS - Consensus statement. Post Reprod Heal [Internet]. 2018 Sep 23;24(3):133-8. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2053369118795349>
87. Szymański JK, Siekierski BP, Kajdy A, Jakiel G. Post-menopausal vulvovaginal atrophy – an overview of the current treatment options. Ginekol Pol [Internet]. 2018 Jan 31;89(1):40-7. Available from: [https://journals.viamedica.pl/ginekologia\\_polska/article/view/55393](https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/55393)
88. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? Climacteric [Internet]. 2016 Mar 3;19(2):151-61. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13697137.2015.1124259>
89. Gandhi J, Chen A, Dagur G, Suh Y, Smith N, Cali B, et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2016 Dec;215(6):704-11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.07.045>
90. Hickey M, Banks E. NICE guidelines on menopause. BMJ. 2016;191:1-2.
91. Rueda C, Osorio AM, Avellaneda AC, Pinzón CE, Restrepo OI. The efficacy and safety of estriol to treat vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a systematic literature review. Climacteric [Internet]. 2017 Jul 4;20(4):321-30. Available from: <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1329291>
92. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, Chlebowski RT, Stefanick ML, Lane DS, et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. Menopause. 2018;25(1):11-20.
93. Schiavi MC, Di Pinto A, Sciuga V, Faiano P, Di Tucci C, D'oria O, et al. Prevention of recurrent lower urinary tract infections in postmenopausal women with genitourinary syndrome: outcome after 6 months of treatment with ospemifene. Gynecol Endocrinol [Internet]. 2018 Feb;34(2):140-3. Available from: <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1370645>
94. Bachmann G, Phillips N. Dehydroepiandrosterone use in postmenopausal women. Menopause [Internet]. 2017 Nov;24(11):1219-20. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00042192-201711000-00002>

95. Labrie F, Archer DF, Martel C, Vaillancourt M, Montesino M. Combined data of intravaginal prasterone against vulvovaginal atrophy of menopause. *Menopause* [Internet]. 2017 Nov;24(11):1246-56. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00042192-201711000-00005>
96. Sauer U, Talaulikar V, Davies MC. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) for symptomatic women in the peri- or postmenopausal phase. *Maturitas* [Internet]. 2018 Oct;116(July):79-82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.07.016>
97. Mueck AO, Ruan X, Prasauskas V, Grob P, Ortmann O. Treatment of vaginal atrophy with estriol and lactobacilli combination: a clinical review. *Climacteric* [Internet]. 2018 Mar 4;21(2):140-7. Available from: <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1421923>
98. Eden J. The endometrial and breast safety of menopausal hormone therapy containing micronised progesterone : A short review. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2017;12-5.

Terapia Hormonal de Substituição: *Onde estamos e aonde queremos chegar?*