

Conteúdo exclusivo para a classe médica

ALEF
EDITORA

EDITORES

Rogério Bonassi Machado
Luciano de Melo Pompei

EDITORES ASSOCIADOS

Lucia Helena Simões da Costa Paiva
Nilson Roberto de Melo
Maria Celeste Osório Wender
César Eduardo Fernandes

Consenso Brasileiro de
**Terapêutica
Hormonal do
Climatério**

2024

Realização



SOBRAC

Associação Brasileira de Climatério

EDITORES

Rogério Bonassi Machado
Luciano de Melo Pompei

EDITORES ASSOCIADOS

Lucia Helena Simões da Costa Paiva
Nilson Roberto de Melo
Maria Celeste Osório Wender
César Eduardo Fernandes

Consenso Brasileiro de
**Terapêutica
Hormonal do
Climatério**
2 0 2 4

Realização



Apoio



Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal do Climatério
Copyright © 2024 – Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC)

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra por qualquer meio ou sistema,
sem prévio consentimento da editora, ficando os infratores sujeitos às penas previstas em lei.

Todos os direitos desta edição reservados aos autores.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal do Climatério / editores Rogério Bonassi Machado, Luciano de Melo Pompei; editores associados Lucia Helena Simões da Costa Paiva et al. — 3. ed. — Barueri, SP : Alef Editora, 2024.

Vários colaboradores.

Bibliografia.

ISBN 978-65-81077-06-8

1. Climatério 2. Conselho Brasileiro de Terapêutica Hormonal do Climatério 3. Menopausa Terapêutica hormonal 4. Saúde da mulher 5. Terapia hormonal I. Machado, Rogério Bonassi. II. Pompei, Luciano de Melo. III. Paiva, Lucia Helena Simões da Costa. IV. Melo, Nilson Roberto de. V. Wender, Maria Celeste Osório. VI. Fernandes, César Eduardo.

24-201324

CDD-615.85

Índice para catálogo sistemático:

1. Climatério feminino : Terapêutica alternativa 615.85
Aline Grazielle Benitez – Bibliotecária – CRB-1/3129

Impresso no Brasil
2024

ALEF
EDITORA

Apresentação

Seis anos após o último Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa, apresentamos a nova edição, agora intitulada Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal do Climatério 2024 da SOBRAC.

A velocidade crescente do conhecimento sobre o assunto motivou as mudanças tanto na forma quanto no conteúdo dos capítulos contidos nesta obra, que visa fundamentalmente trazer orientações práticas, claras e objetivas para o dia a dia do profissional que atua nessa importante área do conhecimento, baseadas nas melhores evidências.

Revisamos os temas mais palpitantes, aprofundando-os e acrescentando novos enfoques sob a ótica crítica, além de agregar aspectos de pertinência em que o juízo clínico deve prevalecer. Ainda, novidades e tendências foram abordadas para que estejamos atualizados com o que estão por vir no manejo clínico das mulheres que atingem esse importante período de vida.

Cada capítulo foi preparado por um ou mais relatores, responsáveis pela elaboração do texto, valendo-se de minuciosa análise da literatura médica. Ao final de cada capítulo constam conclusões inicialmente propostas pelos autores.

Posteriormente, cada capítulo foi analisado de forma cega por revisores distribuídos aleatoriamente, que realizaram intervenções no texto e, ainda, classificaram cada conclusão com grau de concordância objetivo. Após o exaustivo trabalho, retornaram os capítulos para nova análise dos editores, responsáveis pela elaboração do documento final.

Dessa forma, não podemos deixar de ressaltar nossos mais profundos agradecimentos ao grupo de relatores e revisores, responsáveis pela garantia de qualidade desse tão esperado Consenso.

Por fim, conhecedores da enorme responsabilidade, reforçamos nosso compromisso na promoção, auxílio e orientação dos colegas na tomada de decisões apropriadas, seguras e baseadas nas melhores evidências para a atenção às mulheres brasileiras no climatério.

Rogério Bonassi Machado
Luciano de Melo Pompei
Lucia Helena Simões da Costa Paiva
Nilson Roberto de Melo
Maria Celeste Osório Wender
César Eduardo Fernandes

Editores

Rogério Bonassi Machado

- » Professor Associado Livre-docente da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ)
- » Presidente da SOBRAC

Luciano de Melo Pompei

- » Professor Associado Livre-docente da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC)
- » Diretor Científico da SOBRAC
- » Presidente da SOGESP

Editores associados

Lucia Helena Simões da Costa Paiva

- » Professora Titular de Ginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
- » Tesoureira da SOBRAC

Nilson Roberto de Melo

- » Professor Associado Livre-docente de Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)
- » Secretário-geral da SOBRAC

Maria Celeste Osório Wender

- » Professora Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)
- » Vice-presidente da SOBRAC

César Eduardo Fernandes

- » Professor Titular de Ginecologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC)
- » Presidente da Associação Médica Brasileira (AMB)

Relatores

Ana Lúcia Ribeiro Valadares

- » Doutorado e pós-doutorado em Tocoginecologia, FCM/UNICAMP, MS3
- » Professora colaboradora do curso de pós-graduação em Tocoginecologia, FCM/UNICAMP
- » Coordenadora do Ambulatório de Climatério da Santa Casa de Belo Horizonte
- » Membro do CNE de Climatério da FEBRASGO
- » Presidente do Comitê de Climatério da SOGIMIG

Ben Hur Albergaria

- » Professor de Epidemiologia Clínica da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)
- » Secretário da Comissão Nacional Especializada de Osteoporose da FEBRASGO
- » Responsável pelo Ambulatório de Osteoporose Pós-menopáusia do Hospital das Clínicas da UFES

Carlos Alberto Politano

- » Mestrado e Doutorado na UNICAMP
- » Coordenador do DGO da Sociedade de Medicina e Cirurgia de Campinas
- » Membro da CNE de Anticoncepção da FEBRASGO
- » Especialista em Endoscopia Ginecológica da FEBRASGO
- » Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões

César Eduardo Fernandes

- » Professor Titular de Ginecologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC)
- » Presidente da Associação Médica Brasileira (AMB)
- » Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões
- » Presidente da Academia Nacional de Ginecologia e Obstetrícia (ANAGO)
- » Membro da Academia de Medicina de São Paulo

Eliana Aguiar Petri Nahas

- » Professora Titular de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP
- » Membro da Comissão Especializada em Climatério da FEBRASGO

Jaime Kulak Junior

- » Professor Adjunto do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná
- » Doutor em Ginecologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; Universidade de São Paulo
- » Membro da CNE de Climatério da FEBRASGO
- » Membro da Diretoria da SOBRAC

Jorge Nahas Neto

- » Professor Livre-docente da Faculdade de Medicina de Botucatu-Unesp

Lucia Helena Simões da Costa Paiva

- » Professora Titular de Ginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
- » Tesoureira da SOBRAC

Luciano de Melo Pompei

- » Professor Associado Livre-docente da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC)
- » Diretor Científico da SOBRAC
- » Presidente da SOGESP

Luiz Francisco Cintra Baccaro

- » Professor Associado do Departamento de Tocoginecologia da FCM/UNICAMP

Marcelo Luís Steiner

- » Professor Associado do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Centro Universitário FMABC
- » Doutor em Ginecologia pela UNESP
- » Diretor de ensino e pesquisa do Mattergroup
- » Diretor financeiro da FEBRASGO E ABRASSO

Maria Celeste Osório Wender

- » Professora Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)
- » Vice-presidente da SOBRAC

Marisa Teresinha Patriarca

- » Médica Assistente Doutora do Departamento de Ginecologia da UNIFESP-EPM
- » Coordenadora do Setor de Climatério do Serviço de Ginecologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo - IAMSPE

Mona Lúcia Dall'Agno

- » Médica Ginecologista e Obstetra titulada pela FEBRASGO
- » Mestre e Doutora em Ginecologia e Obstetrícia (Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - PPGGO/UFRGS)
- » Professora do Curso de Medicina da Universidade de Caxias do Sul (UCS)

Nilson Roberto de Melo

- » Professor Associado e Livre-docente em Ginecologia pela Faculdade de Medicina da USP
- » Secretário da Sociedade Brasileira de Climatério
- » Presidente da Sociedade Brasileira de Ginecologia Endócrina
- » Membro do Executive Board da International Society of Gynecological Endocrinology

Poli Mara Spritzer

- » Professora Titular de Fisiologia e Endocrinologia, UFRGS
- » Coordenadora da Unidade de Endocrinologia Ginecológica, do Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- » Diretora do Departamento de Endocrinologia

Ginecológica, Andrologia e Transgeneridade da Sociedade Brasileira de Endocrinologia

- » Vice-Presidente da Associação Latino-americana de Endocrinologia Ginecológica (ALEG)
- » Coordenadora do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Hormônios e Saúde da Mulher

Rita de Cássia de Maio Dardes

- » Mestrado, Doutorado (parte na Northwestern University - Chicago) e pós-doutorado em Medicina pela UNIFESP
- » Professora Adjunta do Departamento de Ginecologia da UNIFESP
- » Vice-chefe da Disciplina de Ginecologia Endócrina e Climatério da Ginecologia da UNIFESP
- » Membro da Comissão Nacional Especializada do Climatério da FEBRASGO

Rodolfo Strufaldi

- » Professor Assistente da Disciplina de Ginecologia da FMABC
- » Membro do CNE de Climatério da FEBRASGO
- » Diretor Técnico do Hospital da Mulher de São Bernardo do Campo

Rogério Bonassi Machado

- » Professor Associado Livre-docente da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ)
- » Presidente da SOBRAC

Wallace George Viana e Silva

- » Graduação em Medicina pela Faculdade Evangélica do Paraná
- » Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia Hospital Universitário Evangélico de Curitiba

Revisores

Adriana Orcesi Pedro

- » Professora Livre-docente em Ginecologia - UNICAMP
- » Vice-presidente da Comissão Nacional Especializada em Osteoporose - FEBRASGO
- » Regional Advisory Board - International Osteoporosis Foundation
- » Membro do Comitê de Climatério - SBRH
- » NAMS Certified Menopause Practitioner - North American Menopause Society

Ana Lúcia Ribeiro Valadares

- » Doutorado e pós-doutorado em Tocoginecologia, FCM/UNICAMP, MS3
- » Professora colaboradora do curso de pós-graduação em Tocoginecologia, FCM/UNICAMP
- » Coordenadora do Ambulatório de Climatério da Santa Casa de Belo Horizonte
- » Membro do CNE de Climatério da FEBRASGO
- » Presidente do Comitê de Climatério da SOGIMIG

Anna Valéria Gueldini de Moraes

- » Médica Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FEBRASGO
- » Mestre e Doutora em Ciências da Saúde (área de concentração em Fisiopatologia Ginecológica) pela Faculdade de Ciências Médicas UNICAMP
- » Membro da Comissão de Mídias Sociais da SOBRAC

Célia Regina da Silva

- » Conselheira do CREMERJ ; Vice-presidente da SGORJ; Staff da ME -UFRJ;
- » Mestre em Ginecologia pela FCMSCMSP e Doutoranda na UERJ
- » Membro do Comitê Nacional de Ginecologia Endócrina da SBRH; Membro da CNE de Climatério e de Osteoporose da FEBRASGO e Membro da Comissão de Ética da SOBRAC

Dolores Pardini

- » Mestre e Doutora em Endocrinologia/Metabologia pela UNIFESP
- » Responsável pelo Ambulatório de Climatério da Disciplina de Endocrinologia da UNIFESP
- » Diretora do Depto. de Endocrinologia Feminina/ Andrologia e Transgêneros da Sociedade Brasileira de Endocrinologia & Metabologia (SBEM)

Edmund Chada Baracat

- » Professor Titular da Disciplina de Ginecologia da FMUSP
- » Diretor da Divisão de Ginecologia do Hospital das Clínicas da FMUSP
- » Professor Emérito do Departamento de Ginecologia da EPM-UNIFESP

Elizabeth Jehá Nasser

- » Mestre em Ciências da Saúde pela FMABC
- » Professora Assistente da Disciplina de Ginecologia da FMABC
- » Membro da CNE em Climatério da FEBRASGO

Everaldo Porto Cunha

- » Mestrado e Doutorado em Medicina pela Faculdade de Medicina do ABC (FMABC)
- » Professor Afiliado da Disciplina de Ginecologia da FMABC

Gabriela Pravatta Rezende

- » Médica Ginecologista com especialização em Ginecologia Endócrina, Mestrado e Doutorado pela UNICAMP
- » Membro da CNE de Ginecologia Endócrina da FEBRASGO
- » Professora Colaboradora de Ginecologia do CAISM UNICAMP
- » Professora Adjunta de Ginecologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ)

Gustavo Arantes Rosa Maciel

- » Professor Livre-docente da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)
- » Coordenador do Setor de Ginecologia Endócrina do Hospital das Clínicas da FMUSP
- » Membro da Comissão de Ginecologia Endócrina da FEBRASGO

José Maria Soares Júnior

- » Professor Associado da Disciplina de Ginecologia da FMUSP
- » Chefe do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP
- » Coordenador do Climatério do Hospital das Clínicas da FMUSP

José Mendes Aldrighi

- » Professor Titular Ginecologia/Obstetrícia e Pró-reitor da Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de SP
- » Professor de Pós-graduação, Associado/Livre-docente USP

Juliana Olivieri

- » Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro
- » Ginecologia e Obstetrícia pelo Instituto Fernandes Figueira - Fiocruz
- » Pós-graduação em Endocrinologia Feminina e Climatério no Instituto Fernandes Figueira - Fiocruz
- » Membro da Comissão de Mídias Sociais da SOBRAC

Lúcia Helena de Azevedo

- » Mestrado e Doutorado pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo
- » Professora colaboradora da Faculdade de Medicina do ABC

Márcio Alexandre Hipólito Rodrigues

- » Professor Associado do Departamento de Ginecologia da UFMG
- » Pós-doutorado na Unidade de Ginecologia Endócrina do Hospital Cochin, Universidade de Paris
- » Associate Editor Women & Health
- » Membro CNE Climatério da FEBRASGO

Marco Aurélio Albernaz

- » Coordenador da Residência Médica do Hospital Estadual da Mulher - Goiânia-Goiás
- » Ex-presidente e membro da diretoria da Associação Brasileira de Climatério-SOBRAAC
- » Membro da Comissão Especializada em Climatério da FEBRASGO

Marcos Felipe Silva de Sá

- » Professor Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
- » Editor da Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia

Maria Auxiliadora Budib

- » Médica graduada pela Universidade Federal do Mato Grosso do Sul em 1993
- » Mestre em Ginecologia pela Universidade Federal de São Paulo (Escola Paulista de Medicina)
- » Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da UFMS

Maria Célia Mendes

- » Mestrado e Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia pela FMRP-USP
- » Docente do Depto. de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP- USP- FAEPA
- » Coordenadora do Ambulatório de Climatério do HC-FMRP- USP
- » Coordenadora do Comitê de Climatério da SBRH
- » Membro da CNE de Climatério- FEBRASGO

Revisores

Mariana Sallim Morimoto Lussari

- » Mestre em Ciência da Saúde pela Faculdade de Medicina de Jundiaí
- » Professora do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Santo Amaro (UNISA)

Narayana Ravasio Franklin de Sant Ana

- » Médica pela Faculdade de Medicina de Jundiaí
- » Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FEBRASGO
- » Mestre e Doutora pela Faculdade de Med. de Jundiaí

Nathalia Gavros Palandri

- » Mestre em Ciências da Saúde pela FMJ
- » Professora Assistente da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina de Jundiaí

Ricardo Vasconcellos Bruno

- » Mestre e Doutor em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro
- » Chefe do Serviço de Reprodução Humana, Ginecologia Endócrina e Climatério do Instituto de Ginecologia da UFRJ
- » Diretor da SOBRAC, SGORJ e Membro da Comissão Nacional Especializada em Osteoporose da FEBRASGO

Rogério César Bocardo

- » Grad. em Medicina, Residência Médica e Mestrado pela Faculdade de Medicina de Jundiaí-SP (FMJ)
- » Residência Médica em Mastologia pelo Instituto Brasileiro de Controle do Câncer (IBCC)
- » Pres. da Regional SOGESP de Presidente Prudente

Sebastião Freitas de Medeiros

- » Professor Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFMT
- » Mestre USP-Ribeirão Preto;
- » Doutor pela Universidade de Adelaide, Austrália
- » Dir. do Instituto Tropical de Medicina Reprodutiva

Sônia Maria Rolim Rosa Lima

- » Professora Titular da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP)
- » Membro Eleito da Academia de Medicina de São Paulo Cadeira nº 107
- » Mestrado em Medicina - Tocoginecologia (FCMSCSP)
- » Doutorado em Medicina pela Universidade de São Paulo
- » Docente do Curso Pós-graduação em Pesquisa de Ciências da Saúde e Pesquisa em Cirurgia da FCMSCSP

Sostenes Postigo

- » Mestre em Tocoginecologia e Doutor em Medicina pela FCMSCSP
- » Coordenador do Setor de Climatério e Ginecologia Endócrina do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
- » Presidente da SOBRAFITO

Valter da Cunha Sales

- » Título de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FEBRASGO
- » Título de Especialista em Mastologia pela Sociedade Brasileira de Mastologia
- » Presidente do Conselho de Ética e Conduta da SOBRAC

Vanessa Heinrich

- » Ginecologista e Obstetra pela Universidade Federal do Amazonas
- » Ginecologia endócrina, infância e adolescência e reprodução assistida no HC FMUSP
- » Pós-graduanda e assistente no Centro de Reprodução Humana no HCFMUSP
- » Membro da Comissão de Mídias Sociais da SOBRAC

Metodologia

A estrutura dos capítulos, a ordem de apresentação e as regras para escrita foram propostas pelos editores. Foram então escolhidos e convidados relatores com comprovada experiência e atuação na área para que escrevessem

os textos de acordo com as prerrogativas para uniformização dos manuscritos. Aos relatores coube, no final de cada capítulo, a proposta de conclusões inerentes ao tema acrescidas do nível de evidência, categorizados como:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados)
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais

Os capítulos foram submetidos à apreciação de 29 revisores independentes, também com amplo conhecimento e atuação na área. Cada revisor recebeu o total de 7 capítulos para análise. Os revisores receberam os capítulos de forma aleatória e sem o conhecimento do nome dos relatores responsáveis por cada capítulo. Por meio de documento digital, cada revisor pode analisar os capítulos e, ao final, classificou cada conclusão de forma objetiva por meio de escala de concordância de Likert, com pontuações especificadas como:

- 1:** Discordo totalmente
- 2:** Discordo parcialmente
- 3:** Não concordo nem discordo
- 4:** Concordo parcialmente
- 5:** Concordo totalmente

Além de classificar as conclusões de cada capítulo, os revisores procederam a eventuais sugestões e críticas de forma livre, podendo ser incorporadas ao texto final.

Após o recebimento da análise de todos os revisores, além de adequações consideradas pertinentes para cada capítulo, foi realizado o cálculo do percentual de concordância, descrito após o nível de evidência para cada conclusão.

Considerou-se como “concordantes” as pontuações 4 e 5 da escala de Likert, e como “discordantes” as pontuações 1, 2 e 3 da mesma escala. Foram excluídas conclusões com percentual de concordância menor que 80%.

Sumário

1. BASES DA TERAPÊUTICA HORMONAL.....	16
Relatores: <i>Lucia Helena Costa Paiva, Luiz Francisco Cintra Baccaro, Ana Lúcia Ribeiro Valadares</i>	
Indicações e contraindicações	17
Propedêutica prévia à TH	17
Estrogênios: farmacologia, doses e vias de administração.....	18
Progestagênios: farmacologia, doses e vias de administração.....	20
2. ASPECTOS PRÁTICOS DA PRESCRIÇÃO DA TH	24
Relatores: <i>Rogério Bonassi Machado, Luciano de Melo Pompei</i>	
Regime terapêutico	25
Comunicação e explicação dos riscos da TH.....	25
3. INDICAÇÕES DEFINIDAS DA TH	28
Relatores: <i>Maria Celeste O. Wender, Ben Hur Albergaria, Mona Lúcia Dall'Agno</i>	
Sintomas vasomotores	29
Sintomas geniturinários	29
Prevenção e tratamento da osteoporose.....	30
Hipoestrogenismo prematuro	32
4. OUTROS EFEITOS DA TH	38
Relatores: <i>Eliana Nahas, Marcelo Luis Steiner, Marisa Teresinha Patriarca, Rita de Cássia de Maio Dardes</i>	
Sintomas emocionais e depressão.....	39
Distúrbios do sono.....	45
Função sexual.....	48
Dor articular.....	51
Pele e cabelos	54
Sarcopenia.....	60
Cognição.....	64
5. TH E QUALIDADE DE VIDA	68
Relator: <i>Jaime Kulak Júnior</i>	
Introdução	69
Sintomas vasomotores	69
Distúrbios do humor	70
Distúrbios do sono.....	70
Síndrome geniturinária da menopausa	70

6. TH E DOENÇA CARDIOVASCULAR 74

Relatores: César Eduardo Fernandes, Luciano de Melo Pompei, Poli Mara Spritzer, Marcelo Luis Steiner

Metanálise dos estudos clínicos.....	75
Estudo WHI – fase de intervenção.....	76
Estudo WHI – seguimento.....	77
Risco para mulheres com menos de 60 anos ou menos de 10 anos pós-menopausa.....	77
Síndrome metabólica, composição corporal e risco cardiovascular.....	78
Diabetes mellitus.....	79
Tromboembolismo venoso.....	79

7. TH E CÂNCER DE MAMA 84

Relatores: Luciano de Melo Pompei, Rogério Bonassi Machado, Wallace George Viana e Silva,
Nilson Roberto de Melo, César Eduardo Fernandes

Terapia estroprogestativa.....	85
Terapia estrogênica	85
Tibolona	86
Risco atribuível para câncer de mama.....	86
Uso de TH em mulheres com risco genético para câncer de mama	86
Efeitos da TH após o tratamento do câncer de mama	86
Efeitos da TH sobre a densidade mamária.....	87

8. TH E CÂNCERES DE ENDOMÉTRIO E OVÁRIO 90

Relatores: Eliana Aguiar Petri Nahas, Jorge Nahas Neto

Câncer de endométrio	91
Câncer de ovário	94

9. TH E CÂNCERES COLORRETAL E DE PULMÃO 98

Relator: Rogério Bonassi Machado

Câncer colorretal	99
Câncer de pulmão.....	100

10. INÍCIO OPORTUNO, DURAÇÃO E CONTINUIDADE DA TH 102

Relatores: Luiz Francisco Cintra Baccaro, Lucia Helena Simões da Costa Paiva

Conceito de janela de oportunidade.....	103
Duração da TH	104
Descontinuidade.....	105
Início da TH após 60 anos.....	105

11. USO DE ANDROGÊNIOS NA PÓS-MENOPAUSA..... 110

Relatores: *Rodolfo Strufaldi, Jaime Kulak Júnior*

Fisiologia e níveis de androgênios durante a vida feminina **111**

Concentração de androgênios e função sexual **112**

Terapia androgênica na pós-menopausa..... **112**

Uso de androgênios: eficácia e segurança **113**

Tempo de utilização **113**

12. ESTROGÊNIOS VERSUS DISPOSITIVOS BASEADOS EM ENERGIA NA SÍNDROME GENITURINÁRIA DA MENOPAUSA 116

Relatores: *Marcelo Luis Steiner, Carlos Alberto Politano*

13. TRATAMENTO DOS SINTOMAS CLIMATÉRICOS NAS CONTRAINDICAÇÕES DA TH.....122

Relatores: *Luciano de Melo Pompei, Wallace George Viana e Silva, Lucia Helena Simões da Costa Paiva, Rogério Bonassi Machado*

Terapias comportamentais..... **123**

Terapias farmacológicas..... **125**

14. POSICIONAMENTO DA SOBRAC SOBRE TERAPÊUTICA BIOIDÊNTICA E IMPLANTES HORMONAIS MANIPULADOS136

Relatores: *Maria Celeste Osório Wender, Luciano de Melo Pompei, Rogério Bonassi Machado, Mona Lúcia Dall'Agno*

1

BASES DA TERAPÊUTICA HORMONAL

Relatores:

Lucia Helena Costa Paiva

Luiz Francisco Cintra Baccaro

Ana Lúcia Ribeiro Valadares

Indicações e contraindicações

A terapêutica hormonal (TH) é o tratamento mais efetivo para sintomas da peri e pós-menopausa. Está indicada para tratamento dos sintomas vasomotores moderados a graves, prevenção da osteoporose e tratamento de sintomas vulvovaginais moderados a graves. É também indicada para o tratamento do hipoestrogenismo causado por hipogonadismo, ooforectomia bilateral ou insuficiência ovariana prematura (IOP)^{1,2}.

As contraindicações para terapêutica hormonal oral e transdérmica incluem sangramento vaginal inexplicável, doença hepática, histórico de câncer sensível ao estrogênio (incluindo câncer de mama), doença coronariana (DC), acidente vascular cerebral (AVC), infarto do miocárdio (IAM), tromboembolismo venoso (TEV) prévio ou história pessoal ou alto risco de doença tromboembólica hereditária¹.

Propedêutica prévia à TH

O objetivo da solicitação de exames complementares previamente ao início da TH é excluir possíveis contraindicações e definir a melhor via de administração da medicação. A

avaliação da história clínica e a realização de exame físico completo são capazes de descartar a maioria das possíveis contraindicações. Dados suspeitos identificados durante a anamnese devem ser aprofundados por meio de exames complementares, como nos casos de sangramento vaginal inexplicado, em que a realização de ultrassonografia transvaginal deve ser indicada³.

O câncer de mama é considerado uma contraindicação ao uso de TH⁴. O exame clínico das mamas em mulheres assintomáticas apresenta sensibilidade limitada na detecção de lesões pequenas, aumentando o risco de resultados falso-negativos. O rastreamento com exames de imagem pode reduzir a mortalidade por câncer de mama, além de diminuir o risco de tumores em estágios avançados⁵. Mulheres que estão prestes a iniciar a TH devem ter o rastreamento do câncer de mama realizado como preconizado pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, Sociedade Brasileira de Mastologia e Colégio Brasileiro de Radiologia³. Para mulheres com risco habitual, o rastreamento do câncer de mama deve ser iniciado aos 40 anos. A mamografia

grafia é o exame recomendado, com periodicidade anual se estiver normal. A ultrassonografia de mamas não é recomendada como triagem complementar ou como método isolado para mulheres com risco habitual, entretanto, para mulheres com mamas densas é recomendado considerar a realização de ultrassonografia anual como método complementar à mamografia. Para mulheres com mamas extremamente densas, pode ser recomendada a realização de ressonância magnética a cada dois anos como um método complementar à mamografia⁵.

Alguns exames complementares contribuem para a escolha da melhor via de administração hormonal. Estudos observacionais indicam que o estrogênio administrado por via transdérmica está associado a menor risco de eventos tromboembólicos⁶. Identificar mulheres com maior propensão a desenvolver placas de aterosclerose é fundamental para determinar a abordagem ideal na administração da TH. Nos últimos anos, o uso de ferramentas de cálculo de risco cardiovascular como auxílio na decisão sobre a administração da TH tem sido sugerido^{7,8}. A Sociedade Brasileira de Cardiologia sugere o emprego do Escore Global de Risco de Framingham para mulheres brasileiras⁹. Possivelmente, mulheres com risco cardiovascular intermediário teriam maior benefício da utilização de TH por via transdérmica^{7,8}. Para mulheres com alto risco cardiovascular, sugere-se o uso inicial de terapias não hormonais para controle dos sintomas do hipoestrogenismo⁴. As ferramentas de cálculo de risco incorporam dados da anamnese, como histórico de diabetes e tabagismo, além de dados do exame físico, como os níveis de pressão arterial. Também são utilizados os valores de colesterol total e HDL. Portanto, recomenda-se, o rastreamento de diabetes (glicemia de jejum) e a avaliação do perfil lipídico antes de iniciar a TH³. É importante destacar que mesmo em mulheres com baixo risco cardiovascular, a via transdérmica é mais apropriada quando os valores de triglicérides ultrapassam 400mg/dl¹⁰.

Estrogênios: farmacologia, doses e vias de administração

A terapêutica hormonal da menopausa é baseada na prescrição de hormônios esteroides sexuais para tratar os sintomas da menopausa e prevenir alguns problemas de saúde futuros. Esta terapia envolve a administração de estrogênio isolado ou associado a um progestagênio em diferentes doses e regimes terapêuticos que devem ser individualizadas de acordo com as manifestações clínicas e riscos individuais de cada mulher¹.

O principal hormônio prescrito na TH é o estrogênio, que é o hormônio que de fato vai tratar os sintomas da peri e pós-menopausa. O estradiol é o estrogênio natural mais potente e eficaz na melhora dos sintomas da menopausa¹¹. As formulações prescritas de 17 β -estradiol micronizado são idênticas à estrutura do estradiol produzido pelos ovários.

No Brasil temos hoje disponível comercialmente para TH preparações contendo 17 β -estradiol ou valerato de estradiol, em doses orais que variam de 0,5 a 2mg/dia para uso oral, gel de estradiol 0,5, 0,75 e 1mg ou adesivos transdérmicos com 25 a 50mcg de estradiol. Atualmente, a recomendação é iniciar a prescrição com a menor dose efetiva capaz de aliviar os sintomas com menor risco de eventos adversos, entretanto, algumas mulheres podem precisar de doses maiores para controle dos sintomas¹. **(Tabela 1).**

Vias de administração

Com relação à via de administração, o estradiol sistêmico pode ser administrado por via oral ou transdérmica sob a forma de gel ou adesivo cutâneo^{13,14}. A escolha da via é baseada na preferência e também nos riscos individuais de cada mulher.

Quando o estrogênio é ingerido por via oral, ele é absorvido pelo trato gastrointestinal e através da circulação portal atinge o fígado, onde é metabolizado. Devido a essa primeira passagem hepática, altas concentrações de es-

trogênio chegam ao fígado e aumentam a produção hepática da maioria das proteínas produzidas pelo fígado, como a globulina carreadora de hormônios sexuais (SHBG), aumentam os triglicerídeos, porém, aumentam o colesterol de alta densidade (HDL) e diminuem o colesterol de baixa densidade (LDL), promovem maior ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e interferem nos fatores de coagulação

(fibrinogênio, proteína C, antitrombina III)^{15, 16} enquanto que essa produção é minimamente ou não é afetada pela administração transdérmica de estrogênio. Pela via transdérmica, o estrogênio atravessa a pele e atinge a circulação sanguínea sendo então transportado aos diferentes tecidos e órgãos e, assim, os efeitos negativos da primeira passagem hepática são minimizados^{13, 15, 16}.

Tabela 1. Tipos e doses de estrogênio em TH

Tipos	Ultrabaixa dose	Baixa	Convencional	Alta
17β-estradiol	0,5mg	1,0mg	2,0mg	> 2mg
Valerato de estradiol oral	—	1,0mg	2,0mg	>2mg
Estrogênios conjugados*	—	0,3/0,45mg	0,625mg	1,25mg
Estradiol transdérmico	14mcg*	25mcg	50mcg	100mcg
Estradiol gel	0,5mg	0,75mg - 1,0mg	1,5mg	3mg

Estrogênio vaginal	Formulação
Estriol	Creme (1mg)
Estradiol	Cp (10mcg)
Promestrieno	Óvulo ou Creme (10mg)

* Atualmente não disponível comercialmente no Brasil

Adaptado de Birkhauser MH et al., 2008¹²

Para mulheres saudáveis, qualquer via de administração é adequada, mas a via oral é a mais popularmente empregada pela facilidade de uso e menor custo. Já para mulheres que apresentam condições de riscos como hipertensão arterial, obesidade, hipertrigliceridemia, risco tromboembólico, riscos metabólicos ou cardiovasculares, a via transdérmica é a preferida pelo

menor risco decorrente de se evitar essa primeira passagem hepática^{1, 11, 15, 16}.

Para mulheres que apresentam apenas sintomas vaginais, não há necessidade da administração sistêmica de estrogênio, sendo indicado apenas o uso por via vaginal. O estrogênio vaginal tem um efeito apenas local, melhorando o trofismo da mucosa e, consequentemente,

os sintomas vaginais e urinários da síndrome geniturinária. Os estrogênios vaginais disponíveis comercialmente são o estradiol, o estriol, e o promestrieno. A absorção do estradiol e estriol vaginal é muito baixa apresentando níveis sistêmicos que variam em torno de 3 pg/ml a 11 pg/ml¹⁷. Com promestrieno a absorção é inferior a 1% sendo desprezível. Devido a baixa absorção vaginal, o estrogênio vaginal pode ser dado isoladamente sem a necessidade de se associar progestagênio mesmo para mulheres com útero¹⁷⁻¹⁹.

Em algumas situações especiais, como nos casos de mulheres com desejo sexual hipoativo que não melhoram com a terapêutica hormonal estrogênio/progestagênio, a testosterona transdérmica em doses baixas e controladas pode ser adicionada à TH²⁰.

Progestagênios: farmacologia, doses e vias de administração

A principal indicação, relacionada com a menopausa, para uso do progestagênio é antagonizar o risco de hiperplasia endometrial, que pode evoluir para carcinoma endometrial, a partir do uso sistêmico de terapia estrogênica (TE). Assim, em todas as mulheres com útero intacto que utilizam TE sistêmica deve ser prescrito o progestagênio para proteção endometrial²¹⁻²³.

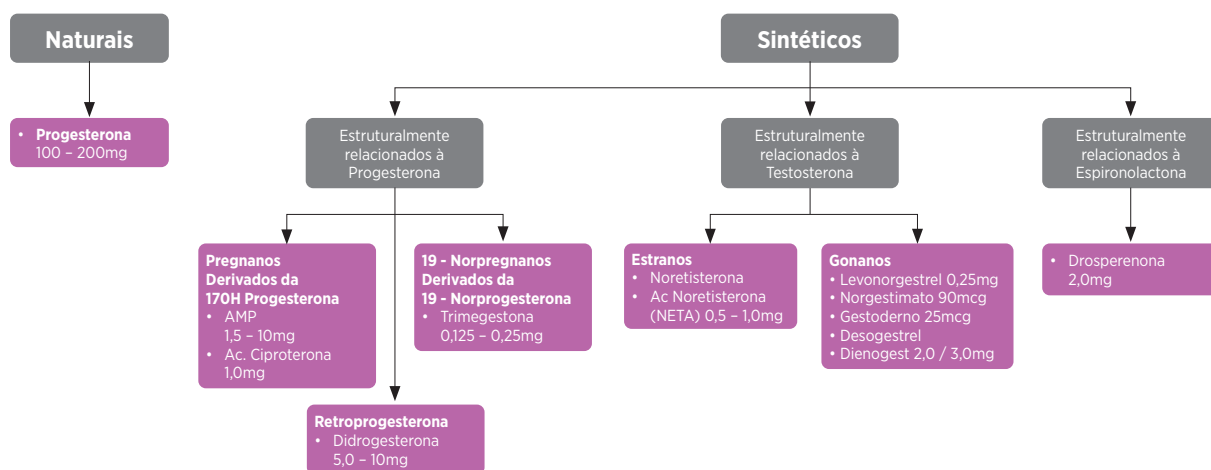
Com exceções pontuais (por exemplo, história de endometriose), nas mulheres na pós-menopausa e sem útero não deve ser prescrito progestagênio com estrogênio sistêmico²².

Farmacologia

Os progestagênios (PGs) são hormônios esteroides derivados do colesterol, que foram desenvolvidos para simular a ação biológica da progesterona (P). Geralmente são caracterizados por uma afinidade mais forte pelo receptor de P (RP) e/ou por um catabolismo mais lento que o da P. Podem induzir outros efeitos, possibilitando caracterizar cada molécula, pelas suas propriedades antiestrogênicas/estrogênicas, antiandrogênicas/androgênicas, antimineralocorticoide e glicocorticoides.

Existem várias classes farmacológicas de PGs, contudo o uso do termo “progesterona” implica na progesterona natural. Em relação à estrutura química, os PGs são classificados em três grupos: os relacionados estruturalmente à progesterona, os relacionados à testosterona e os derivados da espironolactona, dão origem a uma grande variedade deles (Figura 1). No entanto, pode haver diferenças dentro de cada grupo estrutural com base em fatores que irão influenciar a atividade biológica^{24, 25}.

Figura 1. Progestagênios disponíveis para TH



Adaptado de Schindler AE et al., 2008

A progesterona natural micronizada é considerada a alternativa mais segura. Tem resultados melhores em relação aos efeitos cardiovasculares, pressão arterial, tromboembolismo venoso (TEV), provavelmente acidente vascular cerebral (AVC) e câncer de mama, sendo especialmente indicada em mulheres com risco destas comorbidades. No entanto, em relação à potência progestogênica, os derivados da nortestosterona são mais potentes no endométrio do que o pregnano e a progesterona micronizada²².

Doses e vias de administração

Os PGs podem ser utilizados de forma sequencial ou contínua.

Estudos sugerem que mulheres que usam TH sequencial com menos de 10 dias de PG por mês apresentam risco aumentado de hiperplasia endometrial e câncer endometrial. Contudo, a ingestão de PG nas doses recomendadas durante¹²⁻¹⁴ dias por mês não parece estar associada a um aumento significativo no risco de hiperplasia endometrial durante até 5 anos de utilização²⁶. Além da duração, há um risco de hiperplasia em função da dose administrada. Tal risco aumenta

com os anos de uso da TH e persiste por mais de 10 anos após a cessação da TH²².

A TH combinada contínua envolve a administração de uma dose diária de PG com estrogênio, que leva à regulação negativa dos receptores de estrogênio endometriais resultando em um endométrio atrófico. Vários estudos demonstraram que a TH combinada consecutiva oferece proteção endometrial superior ao tratamento sequencial^{22, 25, 27}.

As doses usuais de progesterona e progestagênios administradas por via oral em TH, para proteção endometrial estão colocadas na **Tabela 2**²⁵.

A dose de PG deve ser adaptada em relação à dose do estrogênio e ao índice de massa corporal. Além disso, deve-se reforçar para as pacientes a importância do uso de PG quando se utiliza a TE²⁷.

Pode-se considerar o uso vaginal da progesterona natural micronizada em mulheres que apresentam efeitos colaterais com a via oral. Nestes casos, a dose e a duração devem ser as mesmas utilizadas na TH via oral²⁷.

Em relação ao uso de PG por via transdérmica, a única possibilidade é o uso da noretisterona²⁸ contínua ou sequencial, em apresentação combinada com adesivos de estradiol.

Tabela 2. Progestagênios via oral: doses na TH sequencial e contínua

Progestagênio	Esquema sequencial (mg/dia)	Esquema contínuo (mg/dia)
Progesterona micronizada	200-300	100-200
Didrogesterona	10-20	5-10
Acetato de Medroxiprogesterona	5-10	2,5
Acetato de Nomegestrol	5	2.5
Drospirenona	—	2
Noretisterona (NET) ou Acetato de Noretisterona (NETA)	1	0,5
Acetato de Clormadinona	10	5

Uma outra opção de uso de PG é o dispositivo intrauterino de levonorgestrel (DIU-LNG) que tem um forte efeito progestogênico no endométrio. Pode ser utilizado tanto na transição menopausal, com a vantagem de ser

contraceptivo, quanto na pós-menopausa. Em relação ao nível de risco de câncer de mama, apesar de dados controversos, parece inferior ou equivalente ao risco associado às outras TH combinadas²⁷.

Conclusões

- I. Antes de iniciar a terapêutica hormonal, é fundamental realizar anamnese completa e um exame físico detalhado. Essas etapas orientarão a realização de outros exames complementares caso haja suspeita de alguma contraindicação ao tratamento (A). **(concordância 100%)**
- II. Antes de iniciar a terapêutica hormonal, é fundamental realizar o rastreamento para o câncer de mama (A). **(concordância 100%)**
- III. Antes de iniciar a terapêutica hormonal, é recomendável avaliar a dosagem de colesterol total, HDL-colesterol, triglicérides e glicemia de jejum (B). **(concordância 100%)**
- IV. A terapêutica hormonal com estrogênios é o tratamento mais efetivo para os sintomas vasomotores de mulheres na peri e na pós-menopausa (A). **(concordância 100%)**
- V. A TH sistêmica deve ser prescrita na menor dose efetiva para tratar os sintomas e minimizar os riscos (D). **(concordância 93,3%)**
- VI. A escolha da melhor formulação, regime, doses e vias de administração devem ser individualizadas, considerando-se os benefícios e riscos de cada mulher (A). **(concordância 100%)**

Referências bibliográficas

1. Panel THTPSoTNAMSA. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2022;29(7):767-94.
2. Flores VA, Pal L, Manson JE. Hormone Therapy in Menopause: Concepts, Controversies, and Approach to Treatment. Endocr Rev. 2021;42(6):720-52.
3. Baccaro LFC, Paiva LHSD, Nasser EJ, Valadares ALR, Silva CRD, Nahas EAP, et al. Initial evaluation in the climacteric. Rev Bras Ginecol Obstet. 2022;44(5):548-56.
4. Davis SR, Taylor S, Hemachandra C, Magraith K, Ebeling PR, Jane F, et al. The 2023 Practitioner's Toolkit for Managing Menopause. Climacteric. 2023;26(6):517-36.
5. Urban LABD, Chala LF, Paula IB, Bauab SDP, Schaefer MB, Oliveira ALK, et al. Recommendations for the Screening of Breast Cancer of the Brazilian College of Radiology and Diagnostic Imaging, Brazilian Society of Mastology and Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Association. Rev Bras Ginecol Obstet. 2023;45(8):e480-e8.
6. Mohammed K, Abu Dabrh AM, Benkhadra K, Al Nofal A, Caranza Leon BG, Prokop LJ, et al. Oral vs Transdermal Estrogen Therapy and Vascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(11):4012-20.
7. Cho L, Kaunitz AM, Faubion SS, Hayes SN, Lau ES, Pristera N, et al. Rethinking Menopausal Hormone Therapy:

- For Whom, What, When, and How Long? *Circulation*. 2023;147(7):597-610.
8. Manson JE, Ames JM, Shapiro M, Gass ML, Shifren JL, Stuenkel CA, et al. Algorithm and mobile app for menopausal symptom management and hormonal/non-hormonal therapy decision making: a clinical decision-support tool from The North American Menopause Society. *Menopause*. 2015;22(3):247-53.
 9. Prêcoma DB, Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MCO, et al. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(4):787-891.
 10. Kaunitz AM, Manson JE. Management of Menopausal Symptoms. *Obstet Gynecol*. 2015;126(4):859-76.
 11. Lobo RA, Archer DF, Kagan R, Kaunitz AM, Constantine GD, Pickar JH, et al. A 17 β -Estradiol-Progesterone Oral Capsule for Vasomotor Symptoms in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2018;132(1):161-70.
 12. Birkhäuser MH, Panay N, Archer DF, Barlow D, Burger H, Gambacciani M, et al. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric*. 2008;11(2):108-23.
 13. Santoro N, Allshouse A, Neal-Perry G, Pal L, Lobo RA, Naftolin F, et al. Longitudinal changes in menopausal symptoms comparing women randomized to low-dose oral conjugated estrogens or transdermal estradiol plus micronized progesterone versus placebo: the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Menopause*. 2017;24(3):238-46.
 14. Sarri G, Pedder H, Dias S, Guo Y, Lumsden MA. Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause. *BJOG*. 2017;124(10):1514-23.
 15. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007;115(7):840-5.
 16. Rovinski D, Ramos RB, Figuera TM, Casanova GK, Spritzer PM. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2018;168:83-95.
 17. Archer DF, Constantine GD, Simon JA, Kushner H, Mayer P, Bernick B, et al. TX-004HR vaginal estradiol has negligible to very low systemic absorption of estradiol. *Menopause*. 2017;24(5):510-6.
 18. Constantine GD, Graham S, Lapane K, Ohleth K, Bernick B, Liu J, et al. Endometrial safety of low-dose vaginal estrogens in menopausal women: a systematic evidence review. *Menopause*. 2019;26(7):800-7.
 19. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(8):CD001500.
 20. Davis SR, Baber R, Panay N, Bitzer J, Perez SC, Islam RM, et al. Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(10):4660-6.
 21. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD004143.
 22. Vigneswaran K, Hamoda H. Hormone replacement therapy - Current recommendations. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2022;81:8-21.
 23. Jaakkola S, Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Endometrial cancer in postmenopausal women using estradiol-progestin therapy. *Obstet Gynecol*. 2009;114(6):1197-204.
 24. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2008;61(1-2):171-80.
 25. Hipolito Rodrigues MA, Gompel A. Micronized progesterone, progestins, and menopause hormone therapy. *Women Health*. 2021;61(1):3-14.
 26. Hamoda H, Panay N, Pedder H, Arya R, Savvas M. The British Menopause Society & Women's Health Concern 2020 recommendations on hormone replacement therapy in menopausal women. *Post Reprod Health*. 2020;26(4):181-209.
 27. Gompel A. Progesterone, progestins and the endometrium in perimenopause and in menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2018;21(4):321-5.
 28. Samsioe G, Dvorak V, Genazzani AR, Hamann B, Heikkinen J, Mueck AO, et al. One-year endometrial safety evaluation of a continuous combined transdermal matrix patch delivering low-dose estradiol-norethisterone acetate in postmenopausal women. *Maturitas*. 2007;57(2):171-81.

2

ASPECTOS PRÁTICOS DA PRESCRIÇÃO DA TH

Relatores:

Rogério Bonassi Machado

Luciano de Melo Pompei

Regime terapêutico

Os regimes terapêuticos empregados na TH incluem a terapêutica estrogênica isolada e a terapêutica estroprogestativa, também conhecida como terapêutica combinada. A terapêutica estrogênica isolada é empregada para mulheres histerectomizadas. Para mulheres não histerectomizadas utilizam-se estrogênios associados a progestagênios, ou seja, a terapêutica combinada¹.

A exposição endometrial crônica ao estrogênio sem oposição aumenta o risco de hiperplasia endometrial ou câncer^{1,2}. Dessa forma, a utilização do progestagênio é necessária para prevenir o crescimento excessivo do endométrio e o risco aumentado de câncer endometrial durante o uso da terapia estrogênica.

A dose de progestagênio e a duração do uso são importantes para garantir a proteção endometrial. Quando o progestagênio adequado é combinado com o estrogênio sistêmico, o risco de neoplasia endometrial não é maior do que em mulheres não tratadas. No WHI, o uso diário de estrogênios conjugados por oral contínuos associados ao acetato de medroxiprogesterona

foi associado a um risco de câncer endometrial semelhante ao placebo³ com redução significativa de risco após um acompanhamento cumulativo mediano de 13 anos (HR, 0,67; IC 95%, 0,49-0,91)⁴. O uso do sistema intrauterino de levonorgestrel na dose de 52mg foi efetiva para prevenir a hiperplasia endometrial em mulheres sob uso da terapêutica estrogênica⁵.

Comunicação e explicação dos riscos da TH

Os profissionais envolvidos no atendimento de mulheres no período climatérico devem compreender os conceitos básicos dos riscos relativo, absoluto e atribuível para comunicar os potenciais benefícios e riscos da TH e de outras terapias. O risco relativo é a razão entre as taxas de eventos em dois grupos, enquanto o risco absoluto refere-se à própria incidência do evento. Ainda, o risco atribuível corresponde ao excesso de risco, ou seja, retrata a incidência adicional de doença relacionada à exposição, levando-se em conta a incidência basal de doença presumivelmente devido a outros fatores⁶. O estudo WHI mostrou risco relativo de 1,26 para a

associação entre o câncer de mama e a TH, muitas vezes referido como risco 26% maior entre usuárias versus não usuárias dessa modalidade de tratamento⁷. Uma vez que o risco absoluto, representado pela incidência de câncer de mama na população geral norte-americana é de 30 novos casos a cada 10.000 mulheres por ano, o risco atribuível é de 8 casos (26%) a mais

sobre a incidência conhecida da doença, caso a mulher seja usuária da associação de estrogênios conjugados e medroxiprogesterona, de acordo com os resultados do estudo WHI. Dessa maneira, a informação e explicação dos riscos por meio dos riscos absoluto e atribuível são mais úteis para transmitir riscos e benefícios no ambiente clínico⁸.

Conclusões

- I. A terapêutica estrogênica isolada em doses adequadas é indicada para mulheres histerectomizadas (A). **(concordância 100%)**
- II. Em mulheres não histerectomizadas, o uso de progestagênio é necessário para atenuar os efeitos proliferativos do estrogênio sobre o endométrio (A). **(concordância 100%)**
- III. Os progestagênios em doses habituais utilizados por via oral ou transdérmica por meio de adesivos são efetivos para proteção endometrial em mulheres não histerectomizadas submetidas à estrogenerioterapia sistêmica (A). **(concordância 100%)**
- IV. Não existem evidências suficientes para o uso de progestagênios sob a forma de gel transdérmico (D). **(concordância 100%)**
- V. O sistema intrauterino de levonorgestrel na dose de 52mg é efetivo na proteção endometrial em mulheres na pós-menopausa que utilizam estrogênios (A). **(concordância 100%)**
- VI. A comunicação e explicação de riscos relacionados à terapêutica hormonal é mais efetivamente compreendida quando o risco é apresentado sob as formas de risco absoluto e risco atribuível (A). **(concordância 93,3%)**

Referências bibliográficas

1. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev 2012;CD000402.
2. Sjögren LL, Mørch LS, Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: a systematic review. Maturitas 2016;91:25-35.
3. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA 2003;290:1739-1748.
4. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. JAMA 2013; 310:1353-1368.
5. Somboonporn W, Panna S, Temtanakitpaisan T, Kaewrudee S, Soontrapa S. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system plus estrogen therapy in perimenopausal women. JAMA 2003;290:1739-1748.

- pausal and postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2011;18(10):1060-6.
6. Barratt A, Wyer PC, Hatala R, et al; Evidence-Based Medicine Teaching Tips Working Group. Tips for teachers of evidence-based medicine: 1. Relative risk reduction, absolute risk reduction and number needed to treat. *CMAJ* 2004;171:353-358.
 7. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321-33.
 8. Machado RB, Santana N, Arruda LF, Reggi N, Gandolpho AC, Siani de Moraes S. How can information on the risk of breast cancer and hormone therapy be better understood? *Climacteric*. 2015;18(4):545-50.

3

INDICAÇÕES DEFINIDAS DA TH

Relatores:

Maria Celeste O. Wender

Ben Hur Albergaria

Mona Lúcia Dall'Agno

Sintomas vasomotores

Englobando os episódios de fogachos e de sudorese noturna, os sintomas vasomotores (SVM) são os sintomas mais comumente relacionados à síndrome climatérica, sendo referido por até 80% das mulheres nessa fase¹. Manifestam-se como súbita sensação de calor intenso que se inicia na face, pescoço e parte superior do tronco, e em seguida se generaliza. Ocorrem devido a fatores hormonais, genéticos e alterações no sistema termorregulador². Persistem em média por 7,4 anos, podendo variar conforme a população estudada³.

A presença de SVM é associada à diminuição da qualidade do sono, irritabilidade, dificuldade de concentração e diminuição da qualidade de vida⁴, além de parecer aumentar os riscos cardiovasculares, de comprometimento ósseo e cognitivo⁵⁻⁹.

A terapêutica hormonal (TH) é o tratamento de escolha para SVM e sua eficácia está bem estabelecida por estudos de qualidade. Nenhum outro tipo de tratamento farmacológico ou alternativo foi mais efetivo¹⁰. Uma revisão sistemática incluindo 24 ensaios clínicos randomizados mos-

trou redução de 75% na frequência (95% IC: 64% a 82%) e 87% na intensidade (95%IC: 73% a 94%) dos fogachos¹¹. Outra metanálise incluindo 14 ensaios clínicos randomizados comparou o uso de diferentes tipos de terapia estrogênica para o alívio dos SVM e mostrou diminuição no número semanal de episódios de fogachos de -16,8 (IC95%: -23 a -10,2) com uso de 17 β -estradiol, -19,1 (IC95%: -33 a -5,1) com estrogênios equinos conjugados (EEC) e -22,4 (IC95%: -35,9 a -10,4) com estradiol transdérmico. Não houve diferença entre as modalidades terapêuticas estrogênicas ou com o acréscimo de progestagênios no tratamento¹². Regimes estrogênicos de baixa (EEC oral 0,3mg; 17 β -estradiol oral 0,5mg e estradiol transdérmico 0,025mg) e ultrabaixa dose (17 β -estradiol transdérmico 0,014mg) também foram efetivos na melhora dos SVM^{13,14}. Devido à manutenção dos efeitos sob os SVM, a dose, a via, a duração e o regime de administração da TH devem ser individualizados¹⁰.

Sintomas geniturinários

A síndrome geniturinária da menopausa (SGM) compreende sinais e sintomas vulva-

res, vaginais e do trato urinário baixo (uretra e bexiga) consequentes à deficiência estrogênica¹⁵. Os sintomas são progressivos quando não tratados e podem incluir ressecamento, ardência, irritação, atrofia, dispareunia, diminuição da lubrificação vaginal, urgência miccional, disúria e infecções vaginais e urinárias recorrentes¹⁵. Pelo menos metade das mulheres na pós-menopausa apresentarão alguma manifestação¹⁶ e o impacto negativo na vida sexual e qualidade de vida está bem estabelecido¹⁷⁻¹⁹.

A terapia estrogênica é efetiva para o tratamento dos sintomas da SGM, sendo a via vaginal a de escolha para mulheres que apresentam apenas queixas de hipoestrogenismo local^{10,20}. A estrogenerioterapia vaginal pode ser associada à TH sistêmica quando sintomas geniturinários persistirem apesar do tratamento, o que ocorre em 10-15% dos casos²⁰.

Uma revisão da Biblioteca Cochrane que incluiu 19 ensaios clínicos randomizados mostrou melhora dos sintomas de atrofia vaginal e dispareunia em mulheres na pós-menopausa que utilizaram diferentes preparações de estrogênios administrado por via vaginal controlados por placebo²¹. O tratamento durava ao menos 12 semanas. Não houve diferença entre os diferentes tipos de preparo do estrogênio vaginal em baixas doses²¹, apesar de algumas análises comparativas serem limitadas em razão da heterogeneidade dos estudos incluídos na revisão.

Outra revisão sistemática que incluiu 44 estudos de diferentes delineamentos demonstrou melhora dos sintomas de urgência miccional e infecções urinárias de repetição relacionadas ao hipoestrogenismo, apesar das evidências limitadas²².

Uma metanálise envolvendo 34 ensaios clínicos e aproximadamente 20 mil mulheres com incontinência urinária de diferentes etiologias, receberam terapia estrogênica em diferentes preparações e vias de administração. Concluiu-se que a terapia estrogênica vaginal foi associada com melhora do quadro de incontinência

urinária e bexiga hiperativa, enquanto a TH sistêmica se associou à piora do quadro de incontinência urinária de esforço²³. O tratamento com estrogênio tópico (vaginal) também foi associado à melhora do quadro de infecções urinárias de repetição^{24,25}.

Quanto à eficácia e segurança entre as diferentes formulações, parece não haver diferenças entre as opções disponíveis¹⁰. As preparações administradas pela via vaginal contêm estrogênios em baixas doses, a fim de garantir a mínima absorção sistêmica do produto e manter a eficácia no alívio dos sintomas¹⁰. O uso de estrogênio vaginal não exige a associação com progestágenios com vistas à proteção endometrial, já que as baixas doses das preparações refletem em absorção sistêmica mínima, mantendo os níveis de estrogênio sistêmico dentro dos níveis pós-menopáusicos, não sendo suficientes para a proliferação do endométrio²⁰. Apesar de esse conhecimento já ser bem consolidado, não há evidências de segurança de uso pelo período além de 12 meses. A efetividade do tratamento é garantida enquanto o uso da terapêutica for mantido¹⁰.

Não foram evidenciados aumento de risco cardiovascular, câncer de endométrio ou câncer de mama às usuárias de terapia estrogênica vaginal²⁰. Recente estudo de coorte envolvendo aproximadamente 50 mil mulheres com histórico pessoal de câncer de mama não evidenciou aumento de risco de mortalidade por recidiva da doença ao comparar usuárias e não usuárias de estrogênio tópico vaginal²⁶.

Prevenção e tratamento da osteoporose

A osteoporose é uma doença esquelética sistêmica caracterizada por uma diminuição da resistência óssea (integração entre quantidade e qualidade óssea) que predispõe a um risco aumentado de fraturas²⁷. Entre as inúmeras intervenções farmacológicas reconhecidas para a prevenção e o tratamento da

osteoporose pós-menopáusia, a TH, isolada (TE) ou com progestagênios (TEP), tem um papel importante pelas suas múltiplas ações esquelética e extraesqueléticas. Os estrogênios (E), usados isoladamente ou em combinação com os progestagênios (P), apresentam reconhecido efeito inibidor da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos, com repercussão importante na massa óssea e no risco de fraturas osteoporóticas²⁸. Com relação aos progestagênios isolados, seus efeitos na densidade mineral e no metabolismo ósseo em mulheres na pós-menopausa são mínimos²⁹, com exceção à tibolona – único progestagênio com eficácia antifratura comprovada³⁰.

Um corpo robusto de evidências tem demonstrado que uma variedade de regimes de TH exercem efeitos benéficos na densidade mineral óssea (DMO) em mulheres na pós-menopausa. No *Postmenopausal Estrogen-Progestin Intervention Trial* (Estudo PEPI) (N = 875), 0,625mg de estrogênios conjugados (EC), com ou sem progestagênio (acetato de medroxiprogesterona [AMP] ou progesterona micronizada [PM]), durante 3 anos, aumentou significativamente a DMO da coluna lombar em 3,5% a 5,0%, com um aumento de 1,7% na densidade óssea do quadril³¹. No estudo Women's Health Initiative (WHI), no braço estroprogestativo [WHI(E+P)], um ECR de 5 anos em mulheres na pós-menopausa com idade entre 50 e 79 anos (N = 16.608), doses diárias convencionais de E+P (0,625mg EC + 2,5mg AMP) aumentaram significativamente a densidade óssea da coluna lombar e do fêmur total em 4,5% e 3,7%, respectivamente, em relação ao placebo³². No WHI braço estrogênico isolado [WHI(E)], 10.739 mulheres menopausadas e histerectomizadas foram randomizadas para EC 0,625mg diariamente ou placebo. Após média de 7 anos, observou-se aumento de 7,1% na DMO da coluna lombar e de 1,9% no fêmur³³. Ganhos similares de DMO foram observados em estudos com doses convencionais de estradiol por via oral³⁴ ou não oral³⁵. Vários outros estudos

também demonstraram aumentos significativos, embora menores, na DMO com TE ou TEP em baixas doses, que incluem EC 0,3mg³⁶, 0,025mg de 17-beta estradiol transdérmico³⁷ e 0,5mg de estradiol oral³⁸ diários. Mesmo ultrabaixa dose de estradiol transdérmico isolado (0,014mg por dia) resultou em ganhos na DMO de 2,6% na coluna lombar e 0,4% no fêmur³⁹.

Uma metanálise que avaliou 57 ECRs comparando TH com pelo menos 1 ano de duração versus placebo em mulheres na pós-menopausa encontrou um aumento consistente na DMO em todos os sítios, com um ganho médio em 2 anos de 6,8% na coluna lombar e de 4,1% no colo femoral. A comparação entre os diversos estudos também demonstrou efeito dose-resposta⁴⁰.

A tibolona também apresenta sólida evidência de efeitos positivos na DMO. Um ECR confirmou aumento da DMO na coluna lombar (2,0% e 2,6% para 1,25 e 2,5mg/dia de tibolona, respectivamente) e no fêmur total (1,3% e 2,1% para 1,25 e 2,5mg/dia de tibolona), após 2 anos de acompanhamento em mulheres no início da pós-menopausa⁴¹. No estudo *Long-Term Intervention on Fractures with Tibolone* (LIFT), um ECR envolvendo 4.538 mulheres de 60 a 85 anos e que apresentavam T-score $\leq -2,5$ ou T-score $\leq -2,0$ associado à evidência radiológica de fratura vertebral, houve alocação para tibolona uma vez por dia (dose de 1,25mg) ou placebo. Em comparação com o grupo placebo, o grupo tibolona teve aumento significativo na DMO de 4,8% na coluna lombar e de 3,1% no colo do fêmur⁴².

No estudo WHI, TH (EC+AMP e EC isolado) demonstrou uma redução de 30% nas fraturas de quadril e fraturas vertebrais clínicas, além de 24% a 29% de redução em todas as fraturas osteoporóticas em mulheres na pós-menopausa com baixo risco de fratura em comparação ao placebo^{32,33}. Pelos resultados do WHI, estima-se uma redução de 5 fraturas de quadril por 10.000 mulheres por ano, 18 fraturas de punho/10.000 mulheres por ano e um total de 47 fraturas de fragilidade por 10.000 mulheres por ano³². De

forma semelhante, vários estudos utilizando 2mg de estradiol diariamente demonstraram uma redução do risco de fratura de 57% para novas fraturas não vertebrais e de 27–40% para qualquer fratura⁴³⁻⁴⁵.

Várias metanálises confirmam o efeito benéfico da TH na redução do risco de fraturas osteoporóticas. A metanálise de Wells e colaboradores, que avaliou 57 ECRs comparando TH com pelo menos 1 ano de duração versus placebo em mulheres na pós-menopausa demonstrou que a TH reduziu as fraturas vertebrais incidentes [risco relativo (RR) 0,66, IC 95% 0,41-1,07; cinco ensaios] e fraturas não vertebrais (RR=0,87; IC 95% 0,71-1,08; seis ensaios)⁴⁰. Da mesma forma, outra metanálise de Zhu e colaboradores avaliaram 28 ECRs com 33.426 participantes e descobriram que a TH reduziu fraturas totais (RR=0,74; IC 95% 0,69-0,80), de quadril (RR=0,72; IC 95% 0,53-0,98) e vertebrais (RR= 0,63; IC 95% 0,44-0,91)⁴⁶. Finalmente, em outra revisão sistemática e metanálise em rede, incluindo 107 estudos e avaliando mulheres na pós-menopausa com osteoporose primária ou osteopenia, Barrionuevo e colaboradores encontraram um risco reduzido de fratura de 35% na coluna, 28% no quadril, 22% de todas as fraturas não vertebrais⁴⁷.

Quanto à tibolona, o estudo LIFT foi delineado para avaliar definitivamente sua eficácia antifratura em mulheres na pós-menopausa com osteoporose. A tibolona reduziu a incidência de fraturas vertebrais em 45% e fraturas não vertebrais em 26%. Este estudo foi interrompido antes do término previsto para 3 anos porque a tibolona aumentou o risco de acidente vascular cerebral, embora o risco absoluto fosse pequeno³⁰.

Os efeitos benéficos da TH no esqueleto começam a diminuir alguns meses após a interrupção da terapia. A perda de densidade mineral óssea de 3% a 6% ocorre durante o primeiro ano após a interrupção da TE ou TEP e os marcadores de remodelação óssea retornam aos valores pré-tratamento dentro de alguns meses^{48,49}.

Dentro de 2 anos, a DMO cai para níveis observados em mulheres que nunca receberam TH⁵⁰. No WHI, a descontinuação da TH foi associada ao retorno do risco de fratura aos níveis observados em mulheres que receberam placebo, sem observação de risco excessivo de fratura pós-interrupção do tratamento⁵¹. Quanto à TH de baixa dose, ao contrário das doses convencionais, não há dados disponíveis que avaliem seu efeito na redução do risco de fraturas.

Hipoestrogenismo prematuro

Também conhecido como insuficiência ovariana prematura (IOP), é a perda da atividade ovariana e consequente hipoestrogenismo antes dos 40 anos de idade⁵². Sua etiologia engloba causas naturais (genética, autoimune e metabólica) e iatrogênicas (quimioterapia, radioterapia e cirurgias)^{53,54} e o impacto desse diagnóstico é significativo em termos de qualidade de vida, sintomas físicos da síndrome climatérica, saúde mental e sexual, risco cardiovascular, ósseo e cognitivo^{52,53-55}. Quando não tratadas, as mulheres com o diagnóstico de IOP têm sua expectativa de vida reduzida, principalmente devido ao aumento do risco cardiovascular^{53,54,56,57}. A diminuição abrupta de níveis séricos hormonais após ooforectomia bilateral, incluindo estrogênios, progestagênios e androgênios, resulta em sintomas mais intensos e mais frequentes quando comparados ao hipoestrogenismo natural, impactando de maneira mais importante a qualidade de vida⁵³. O hipoestrogenismo prematuro cirúrgico também está associado a aumento no risco cardiovascular, cognitivo, diagnóstico de demência, síndrome metabólica, diminuição da densidade óssea e distúrbios do sono^{53,58,59}.

O manejo inclui aconselhamento reprodutivo e de saúde mental, bem como incentivo a práticas que reduzam o risco cardiovascular (exercício físico e dieta), rastreamento para doenças crônicas, prevenção de fraturas com alguns tipos de suplementação e o TH em doses adequadas para tratar o hipoestrogenismo⁵². A escolha do tipo de

TH deve priorizar formulações que se assemelhem à produção hormonal ovariana em doses suficientes para reduzir os sintomas da síndrome climatérica, manter a densidade óssea, diminuir impactos psicológicos do hipoestrogenismo e garantir proteção cardiovascular e cognitiva^{60,61}. A dose de estrogênio usualmente é maior do que a prescrita na menopausa habitual^{60,61}. Se não houver contraindicações, a TH deve ser continuada desde o diagnóstico até a idade média da menopausa natural da população em questão (em torno dos 50 anos)^{53,54,60,61}. Nesse momento,

pode-se ajustar o regime de dose mais adequado para mulheres pós-menopáusicas ou suspender o tratamento, conforme desejo, possibilidade e necessidade de cada mulher⁶⁰.

Os anticoncepcionais combinados orais (ACO) podem ser uma alternativa para TH em mulheres jovens e sem desejo reprodutivo, já que existe a chance de gestação espontânea de até 5% em alguns casos de IOP²⁰. Outros métodos contraceptivos também podem e devem ter seu uso considerado em associação à TH em casos de necessidade de contracepção⁶⁰.

Conclusões

- I. A TH é a primeira escolha terapêutica no tratamento dos SVM, sendo o tratamento mais eficaz e indicado para mulheres na janela de oportunidade: até 60 anos de idade ou com menos de 10 anos de menopausa (A). **(concordância 100%)**
- II. A terapia estrogênica via vaginal é o tratamento preferencial para os sintomas vaginais e urinários da SGM (A). **(concordância 100%)**
- III. Estrogênio vaginal em baixa dose deve ser considerado para mulheres com histórico de câncer de mama apresentando sintomas de SGM comprometendo sua qualidade de vida e atividade sexual. A decisão terapêutica deve ser individualizada e compartilhada com a paciente e com oncologista/mastologista (A). **(concordância 100%)**
- IV. A dose, a via, a duração e o regime de administração da TH para o tratamento dos sintomas devem ser individualizados e as decisões terapêuticas devem ser compartilhadas com a paciente (A). **(concordância 100%)**
- V. A terapêutica hormonal previne a perda óssea em mulheres saudáveis na pós-menopausa, com efeitos dose-dependentes na densidade óssea (A). **(concordância 100%)**
- VI. A terapêutica hormonal em doses convencionais reduz o risco de fraturas em mulheres na pós-menopausa com baixo risco de fraturas (não selecionadas por baixa DMO e/ou fraturas prévias) (A). **(concordância 93,3%)**
- VII. A TH deve ser considerada como opção para prevenção e tratamento da osteoporose para mulheres com idade até 60 anos ou dentro dos primeiros 10 anos

da menopausa com sintomatologia climatérica, com alto risco de fratura que não toleram ou tenham contraindicações a outras terapias antiosteoporose, desde que os benefícios superem os riscos (D). **(concordância 86,6%)**

- VIII.** O uso prolongado de TH é uma opção para mulheres que têm baixa massa óssea, independentemente dos sintomas da menopausa, para prevenção de perda óssea adicional e/ou redução do risco de fratura quando terapias alternativas não são apropriadas ou quando os benefícios do uso prolongado excedam os riscos (D). **(concordância 93,3%)**
- IX.** A tibolona aumenta a DMO e reduz o risco de fraturas osteoporóticas em mulheres na pós-menopausa (A). **(concordância 93,3%)**
- X.** A interrupção da TH resulta em rápida perda óssea; entretanto, nenhum excesso de fraturas foi observado após a descontinuação (A). **(concordância 100%)**
- XI.** Mulheres com hipoestrogenismo prematuro apresentam maior morbidade e mortalidade em decorrência do hipoestrogenismo prolongado. Na ausência de contraindicações, TH está indicada desde o diagnóstico até, no mínimo, a idade média da menopausa natural para a população em questão (A). **(concordância 100%)**
- XII.** A dose de estrogênio da TH para mulheres com hipoestrogenismo prematuro deve ser suficiente para manter os níveis séricos desse hormônio similares aos do período do menacme (A). **(concordância 100%)**
- XIII.** No caso de não haver desejo reprodutivo, método contraceptivo deve ser associado ao uso da TH para mulheres com hipoestrogenismo prematuro (D). **(concordância 100%)**

Referências bibliográficas

1. Woods NF, Mitchell ES. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. *Am J Med* 2005; 118(Suppl 12B):14-24.
2. Thurston RC, Joffe H. Vasomotor Symptoms and Menopause: Findings from the Study of Women's Health across the Nation. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 2011; 38(3):489-501.
3. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):531-539.
4. Welton AJ, Vickers MR, Kim J, et al. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;337:a1190.
5. Thurston RC. Vasomotor symptoms: natural history, physiology, and links with cardiovascular health. *Climacteric*. 2018;21(2):96-100.
6. Armeni A, Anagnostis P, Armeni E, Mili N, Goulis D, Lambrinoudaki I. Vasomotor symptoms and risk of cardiovascular disease in peri- and postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2023;171:13-20.
7. Nappi RE, Chedraui P, Lambrinoudaki I, Simoncini T. Menopause: a cardiometabolic transition. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(6):442-456.
8. Biglia N, Cagnacci A, Gambacciani M, Lello S, Maffei S, Nappi R. Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases?. *Climacteric*. 2017;20(4):306-312.
9. Crandall CJ, Aragaki A, Cauley JA, et al. Associations of menopausal vasomotor symptoms with fracture incidence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:524-534.
10. The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society Advisory Panel. The

- 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767-794.
11. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD002978.
 12. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA*. 2004;291:1610-20.
 13. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, et al. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril*. 2001;75:1065-79.
 14. Bachmann GA, Schaefer M, Uddin A, et al. Lowest effective transdermal 17 β -estradiol dose for relief of hot flushes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007; 110:771-9.
 15. Portman DJ, Gass ML, Panel VATCC. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 2014;21(10):1063-8.
 16. Nappi RE, Palacios S. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. *Climacteric*. 2014;17(1):3-9.
 17. Pompei LM, Wender MCO, de Melo NR, Kulak J, Pardini D, Machado RB, Fernandes CE, Palacios S, Nappi RE. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes survey in Latin America (VIVA-LATAM): focus on Brazil. *Climacteric*. 2021;24(2):157-163.
 18. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal health: insights, views & attitudes (VIVA). Results from an international survey. *Climacteric*. 2012;15:36-44.
 19. Kingsberg SA, Wysocki S, Magnus L, et al. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (REal Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey. *J Sex Med*. 2013; 10(7):1790-9.
 20. The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Panel. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020;27(9):976-992.
 21. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(8):CD001500.
 22. Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, et al; Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2014;124: 1147-1156.
 23. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD001405.
 24. Ferrante KL, Asanda EJ, Jung CE, Adams-Piper ER, Lukacz ES. Vaginal estrogen for the prevention of recurrent urinary tract infection in postmenopausal women: a randomized clinical trial. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2021;27:112-117.
 25. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, et al. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;Apr 16;(2):CD005131.
 26. McVicker L, Labeit AM, Coupland CAC, et al. Vaginal Estrogen Therapy Use and Survival in Females With Breast Cancer. *JAMA Oncol*. Published online November 2, 2023.
 27. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-95.
 28. Wells G; Tugwell P; Shea B; Guyatt G; Peterson J; Zytaruk N; Robinson et al. The osteoporosis methodology group; the Osteoporosis Research Advisory Group. V. Meta-Analysis of the Efficacy of Hormone Replacement Therapy in Treating and Preventing Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Endocrine Reviews*. 23(4):529-539, August 2002.
 29. Liu JH, Muse KN. The effects of progestins on bone density and bone metabolism in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Apr;192(4):1316-23.
 30. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij et al. LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008;359(7):697-708
 31. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA*. 1996 Nov 6;276(17):1389-96
 32. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;290(13):1729-38
 33. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ et al. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the women's health initiative randomized trial. *J Bone Miner Res*. 2006;21(6):817-28.
 34. Greenwald MW, Gluck OS, Lang E, Rakov V. Oral hormone therapy with 17beta-estradiol and 17beta-estradiol in combination with norethindrone acetate in the prevention of bone loss in early postmenopausal women: dose-dependent effects. *Menopause*. 2005 Nov-Dec;12(6):741-8
 35. Hillard TC, Whitcroft SJ, Marsh MS, Ellerington MC, Lees B, Whitehead MI, Stevenson JC. Long-term effects of transdermal and oral hormone replacement therapy on postmenopausal bone loss. *Osteoporos Int*. 1994 Nov;4(6):341-8.
 36. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA*. 2002;287(20):2668-76
 37. Weiss SR, Ellman H, Dolker M. A randomized controlled trial of four doses of transdermal estradiol for preventing postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol* 1999; 94:330-336.
 38. Mizunuma H, Taketani Y, Ohta H, et al. Dose effects of oral estradiol on bone mineral density in Japanese women with osteoporosis. *Climacteric* 2010; 13:72-83.
 39. Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2004; 104:443-451.

40. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, Robinson et al. The osteoporosis methodology group; the Osteoporosis Research Advisory Group. V. Meta-Analysis of the Efficacy of Hormone Replacement Therapy in Treating and Preventing Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Endocrine Reviews*. 23(4):529-539, August 2002
41. Bjarnason N, Bjarnason J, Rosenquist C, Christiansen C. Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2419-22
42. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij et al. LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008;359(7):697-708.
43. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sørensen OH, et al. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women – results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *Maturitas* 2000;36:181-193
44. Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, et al. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360:2001-2008
45. Komulainen MH, Heikkinen AM, Alhava E, et al. HRT and Vit D in prevention of nonvertebral fractures in postmenopausal women; a 5 year randomized trial. *Maturitas* 2008; 61:85-94.
46. Zhu L, Jiang X, Sun Y, Shu W. Effect of hormone therapy on the risk of bone fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 2016; 23:461-470.
47. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104:1623-1630
48. Wasnich RD, Bagger YZ, Hosking DJ, et al. Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. Changes in bone density and turnover after alendronate or estrogen withdrawal. *Menopause* 2004;11: 622-630.
49. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al; WHI Investigators. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008;299:1036-1045.
50. Papadakis G, Hans D, Gonzalez-Rodriguez E, et al. The benefit of menopausal hormone therapy on bone density and microarchitecture persists after its withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:5004- 5011.
51. Watts NB, Cauley JA, Jackson RD, et al. Women's Health Initiative Investigators. No increase in fractures after stopping hormone therapy: results from the Women's Health Initiative. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:302-308.
52. Lambrinoudaki I, Paschou SA, Lumsden MA, et al. Premature ovarian insufficiency: A toolkit for the primary care physician. *Maturitas*. 2021;147:53-63.
53. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI; Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016;31:926-937.
54. Panay N, Anderson RA, Nappi RE, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society white paper. *Climacteric*. 2020;23:426-446.
55. Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, et al. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric*. 2015;18:483-91.
56. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause*. 2006;13:265-79.
57. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2016;1:767-76.
58. Georgakis MK, Beskou-Kontou T, Theodoridis I, Skalkidou A, Petridou ET. Surgical menopause in association with cognitive function and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2019;106:9-19.
59. Pu D, Tan R, Yu Q, Wu J. Metabolic syndrome in menopause and associated factors: a meta-analysis. *Climacteric* 2017;20:583-591.
60. Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril* 2016;106:1588-1599.
61. Burgos N, Cintron D, Latortue-Albino P, et al. Estrogen-based hormone therapy in women with primary insufficiency: a systematic review. *Endocrine*. 2017;58:413-425.

4

OUTROS EFEITOS DA TH

Relatores:

Eliana Aguiar Petri Nahas

Marcelo Luis Steiner

Marisa Patriarca

Rita Dardes

SINTOMAS EMOCIONAIS E DEPRESSÃO

Sabemos que as mulheres, na sua vasta maioria, sofrem de alterações emocionais durante o período do climatério¹. Além dos numerosos sintomas somáticos, uma em cada três mulheres irão experimentar mudanças psicológicas significativas durante a transição para a menopausa e perimenopausa^{2,3,4} decorrentes de alterações hormonais, bem como de mudanças corporais e metabólicas e até mesmo àquelas que ocorrem na vida pessoal⁵.

A perimenopausa é um período já conhecido pela maior propensão ao desenvolvimento de depressão^{6,7,8}, e alguns estudos sugerem que a transição menopausal possa ser uma “janela de vulnerabilidade” para as mulheres com maior sensibilidade às flutuações hormonais do ciclo menstrual. Apesar do enorme impacto da deficiência estrogênica na depressão, não há evidências conclusivas sobre seu manejo.

Segundo Leonhardt et al.⁹ um crescente corpo de pesquisas fornece evidências de que a depressão da perimenopausa é um subtipo de depressão do período reprodutivo. Mulheres

com história de depressão ou alterações de humor relacionadas aos hormônios, parecem ser particularmente sensíveis à variação do estradiol na transição menopausal e têm maior risco de desenvolver ansiedade e depressão. Uma anamnese completa da saúde mental da mulher é necessária e inclui perguntas sobre o ciclo menstrual, TPM, depressão pós-parto e efeitos colaterais da contracepção hormonal, que podem indicar um sinal de alerta. Os autores, entre outros, concordam que mulheres durante a perimenopausa que não têm contraindicações e não são diagnosticadas com depressão clínica, devem ser submetidas à terapêutica hormonal (TH) como tratamento de primeira linha para o estabilizar o humor, porém, não como prevenção da depressão, propriamente dita¹⁰. Em casos mais graves, uma combinação de antidepressivos e TH adjuvante pode ser considerada.

Por outro lado, outros autores sugerem que o tratamento dos sintomas depressivos na perimenopausa baseia-se no uso de antidepressivos e na psicoterapia como primeira opção². Em contraste, as evidências sobre a TH, em especial a terapia estrogênica (TE) são mais controversas, apesar

dos seus potenciais efeitos antidepressivos, particularmente nas mulheres com sintomas vasomotores concomitantes². Os estudos que apoiam o tratamento endocrinológico e farmacológico (isto é, antidepressivos, hormônios ou ambos) no climatério para a depressão ainda podem ser considerados empíricos devido ao número limitado de ensaios clínicos. A diretriz atual refere-se principalmente às mulheres durante a transição para a menopausa^{11,12,13} e não há consenso para abordagem dessas pacientes na pós-menopausa.

Já é reconhecido que o estrogênio atua sobre os sistemas de neurotransmissores, como as vias serotoninérgica e dopaminérgica, que regulam as manifestações emocionais^{14,15}. Entretanto, evidências de que a flutuação hormonal é diferente entre mulheres com e sem sintomas emocionais, ou mesmo que esse período de transição aumente o risco desses distúrbios ainda são conflitantes.

Embora os ensaios clínicos e observacionais mostrem resultados ambíguos com relação à TH e as alterações emocionais, as diferenças metodológicas entre eles devem ser consideradas. A formulação e dose da TH, a via de administração, o momento do início e a duração do tratamento, bem como a saúde das participantes, contribuem para inconsistências nos resultados. O estradiol transdérmico e a progesterona micronizada administrados na época da menopausa parecem estar associados a benefícios cognitivos e afetivos¹⁶.

Por outro lado, o estudo controlado randomizado (ECR) *Keeps* cognitivo e afetivo¹⁷ avaliou 693 mulheres de perimenopausa ou pós-menopausa precoce durante quatro anos, das quais 220 e 211 recebiam diariamente 0,45mg de estrogênio equinos conjugados orais (EEC- o) ou estradiol transdérmico (E2t), respectivamente, associados a 200mg de progesterona micronizada (PM) durante os primeiros 12 dias de cada mês. O grupo controle com 262 mulheres, recebiam pílulas ou adesivos como placebo. Os autores observaram que o grupo que utilizou TH por via

oral apresentou melhora dos sintomas de depressão e ansiedade ao longo dos 48 meses de tratamento em comparação ao grupo placebo, resultado não observado no grupo que recebeu a terapia transdérmica.

Além dos efeitos protetores contra o declínio cognitivo, o estrogênio demonstrou ser eficaz no tratamento de condições psicológicas em mulheres^{18,19,20}. Schmidt et al.²¹ avaliaram o papel da TE em mulheres na perimenopausa com depressão maior ou menor tratadas com 17 β -estradiol transdérmico 0,5mg/dia ou adesivos placebo por 3 semanas. As pontuações da escala de avaliação de depressão foram significativamente mais baixas no grupo de tratamento em comparação aos controles no final das 3 semanas iniciais²¹. Durante análise secundária tanto o grupo de tratamento como o grupo placebo receberam mais 3 semanas de 17 β -estradiol transdérmico 0,5mg/dia. Ao final das 6 semanas, o grupo de tratamento manteve as pontuações reduzidas em comparação com a linha de base²¹. As pacientes do grupo placebo que posteriormente receberam estradiol, apresentaram pontuações de classificação de depressão significativamente melhores no final das 6 semanas em comparação com as 3 semanas iniciais sem tratamento ativo²¹. Corroborando com esses achados, outro estudo duplo-cego controlado com placebo avaliou mulheres da perimenopausa durante 12 semanas em uso de 100 μ g de 17 β -estradiol transdérmico e os resultados demonstraram remissão completa dos sintomas depressivos, porém com efeitos adversos desprezíveis, comparáveis aos do grupo placebo¹⁸.

Outros estudos, por sua vez, demonstraram que a terapia com antidepressivos tradicionais combinados com estrogênio é mais eficaz no tratamento da depressão durante o climatério quando comparado ao uso hormonal isolado^{22,23}.

Nessa linha de pensamento, Nagata et al.²² comparou, durante oito semanas o uso de TE isolada, com estrogênios equinos

conjugados (0,3125mg/dia) ou associado à fluvoxamina, um inibidor seletivo de recaptação de serotonina (ISRS), em mulheres ooforectomizadas²². Ao final do tratamento, as participantes que receberam a combinação TE mais ISRS melhoraram significativamente dos sintomas depressivos em comparação àquelas que receberam apenas TE²². Outros autores, em estudo semelhante, também observaram que a combinação de TE mais fluoxetina (20mg por dia) tiveram pontuações de avaliação de depressão significativamente melhoradas em comparação às que receberam fluoxetina isoladamente^{23,24}.

Estudos longitudinais, realizados em todo o mundo e em populações distintas, confirmam que as mulheres têm 2 a 5 vezes mais probabilidade de sofrer de transtorno depressivo durante os anos da perimenopausa, quando comparadas a mulheres no menacme. A triagem de sintomas ou transtornos depressivos no ambiente de cuidados primários é recomendada e pode ser realizada facilmente com escalas padronizadas aplicadas às pacientes. Os autores sugerem que o tratamento para depressão durante a peri e pós-menopausa precoce inclui o uso de antidepressivos, TH e modificações comportamentais como higiene do sono e exercícios²⁵. Ademais, enfatizam que os fatores estressores/adversidades atuais e iniciais são frequentemente contribuintes e muitas mulheres podem se beneficiar de psicoterapia ou terapia cognitivo-comportamental.

Segundo revisão de Toffol et al.²⁶, a TH pode contribuir para aliviar os sintomas depressivos relacionados à menopausa e deve ser acompanhada ao longo do tempo e individualizada. Consideram que casos de quadros depressivos mais graves impõem a combinação de antidepressivos e TH e que, esta última, quando isolada pode mostrar efeito positivo, embora limitado, no transtorno afetivo durante a transição da menopausa. Além disso, pontua que as mulheres com melhora dos sintomas por meio da TH,

podem facilmente piorar quando o tratamento é interrompido. Concluem, por fim, que faltam evidências clínicas que apoiem o uso da TH no tratamento da depressão.

Corroborando com a revisão acima mencionada, a “Academic Committee of the Korean Society of Menopause”²⁷ se posicionou afirmando que: a TH pode mostrar efeito positivo, embora limitado, no transtorno afetivo durante a transição da menopausa; mulheres que apresentam melhora dos sintomas depressivos por meio da TH podem facilmente piorar quando o tratamento é interrompido; e que faltam evidências clínicas que apoiem o uso da TH no tratamento da depressão.

Estudo transversal²⁸ com 6.602 mulheres brancas com 71 anos ou mais buscou avaliar a associação da TE na pós-menopausa com a menor prevalência de sintomas depressivos em idosas. O uso e o tipo de TH (isolada ou combinada) foi determinado por entrevista. As participantes preenchiem o formulário abreviado da Escala de Depressão Geriátrica e eram considerados deprimidas se relatassem 6 ou mais de 15 possíveis sintomas. Dentre as mulheres que apresentavam depressão, 6,3% delas (72/1.150) eram usuárias atuais de TE, 7,2% (142/1.964) eram usuárias anteriores de estrogênio e 9,0% (313/3.488) nunca havia utilizado TH. As usuárias atuais de estrogênio mostraram risco reduzido de apresentar seis ou mais sintomas depressivos, em comparação às usuárias não atuais e as que nunca fizeram uso, (odds ratio [OR], 0,7; IC 95%, 0,5 a 0,9; P 5,01]. Os resultados foram ajustados para fatores diversos, entre eles: morar sozinha, ooforectomia, tabagismo, prática de atividade física, uso de rede social, autopercepção de saúde, função cognitiva, estado funcional e uso de antidepressivos. Este estudo notou que as usuárias idosas atuais de estrogênio sem oposição com progestagênios mostraram diminuição do risco de sintomas depressivos. Porém, estudos adicionais são necessários para compreender o efeito da terapia

combinada na prevalência desses sintomas em mulheres mais velhas²⁸.

Metanálise robusta, de meados de 2023, compilando 75 ECRs, que envolveram 19.048 mulheres²⁹ com sintomas de depressão, concluiu que apenas algumas das intervenções foram associadas a efeitos terapêuticos significativamente melhores para o alívio dos sintomas depressivos comparados aos grupos placebo/controle. Uma amostra mista de mulheres na peri e pós-menopausa, incluindo uso de antidepressivos mais terapia combinada estro-progestativa, estradiol transdérmico, tibolona ou terapia oral com estrogênio mostrou superioridade da TH na perimenopausa que não se manteve na pós-menopausa, em consonância com as recomendações das diretrizes clínicas de pesquisadores canadenses³⁰. Dentre os 27 braços de tratamento ativo, regimes que associavam TH aos antidepressivos mostraram tendência à maior efetividade do que aqueles que utilizavam a TH isolada ou apenas os antidepressivos, considerando-se a falta de diferenças estatisticamente significativas. Além disso, os resultados não evidenciaram que a tolerabilidade, refletida pela taxa de abandono, era menor em regimes de TH e antidepressivos do que nos grupos placebo/controle. Tendo em conta o efeito serotoninérgico sinérgico da TH, em especial, do estrogênio para o tratamento dos sintomas depressivos³¹, alguns autores consideram que o estrogênio proporciona benefícios terapêuticos adicionais quando combinados aos inibidores da recaptação da serotonina (ISRS). No entanto, tais evidências vieram apenas de dois estudos da metanálise^{32,33} e requerem interpretação criteriosa.

O mesmo estudo, ao avaliar diferentes regimes de administração da TH, observou que tanto o estrogênio transdérmico quanto o oral determinam melhora dos sintomas depressivos, significativamente mais evidentes aos do grupo placebo/controle. Contudo, o efeito favorável da TH foi mais expressivo na perimenopausa. Já

os benefícios dos androgênios nesta metanálise, só foi percebido em um único estudo, limitado pela alta taxa de evasão e somente quando associados à venlafaxina³⁴. A constatação vai ao encontro dos resultados de uma metanálise anterior, com maior número de estudos, que também mostrou que o androgênio, sozinho ou em combinação com estrogênio, promoveu melhora mais pronunciada no humor deprimido em comparação ao do grupo placebo/controle³⁵. Pesquisas anteriores, entretanto, apoiam a reposição de testosterona para o controle dos sintomas depressivos, especialmente em mulheres com disfunção sexual^{36,37}. Ainda considerando a ação dos androgênios no tratamento da depressão, o presente estudo também forneceu evidências de que os regimes associados à tibolona, foram superiores ao placebo/controle no alívio dos sintomas depressivos em mulheres na menopausa.

Por fim, resumindo e corroborando o último consenso do NAMS publicado em 2022³⁸ há algumas evidências de que a TE apresenta efeitos semelhantes aos agentes antidepressivos, quando administrado em mulheres com depressão na perimenopausa com ou sem sintomas vasomotores. A TE é ineficaz como tratamento para depressão em mulheres na pós-menopausa, fora da janela de oportunidade. Existem algumas evidências de que a TE melhora o humor e melhora o bem-estar em mulheres na perimenopausa não deprimidas. O estradiol transdérmico com progesterona micronizada intermitente pode prevenir o início de sintomas depressivos em mulheres eutímicas na perimenopausa, as terapias com estrogênio podem aumentar a resposta clínica aos antidepressivos em mulheres de meia-idade e mais velhas, de preferência quando também indicado para outros sintomas da menopausa (fogachos). A maioria dos estudos, porém, avalia os efeitos do estrogênio sem oposição e os dados sobre TH combinada ou para diferentes progestágenos são escassos e inconclusivos.

Conclusões

- I. O estradiol apresenta propriedades farmacológicas (vias serotoninérgica e dopaminérgica) compatíveis com melhora dos sintomas emocionais e depressão na mulher da perimenopausa (B). **(concordância 93,3%)**
- II. A TH não apresenta boa resposta como tratamento isolado de depressão na mulher da pós-menopausa tardia, conferindo o conceito de janela de oportunidade da TH como momento ideal de tratamento na mulher da transição menopausal (B). **(concordância 100%)**
- III. A TH associada aos antidepressivos parece ter um efeito sinérgico para o tratamento da depressão em mulheres na menopausa (B). **(concordância 93,3%)**
- IV. Os antidepressivos e a terapia cognitiva são considerados como primeira opção em pacientes com depressão maior na pós-menopausa (B). **(concordância 100%)**

Referências bibliográficas

1. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(4):385-90.
2. Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, Bromberger JT, Freeman EW, Athappilly G, et al. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: Summary and recommendations. *J Women's Health*. 2019;28(2):117-134.
3. Mosconi L, Berti V, Dyke J, Schelbaum E, Jett S, Loughlin L, et al. Menopause impacts human brain structure, connectivity, energy metabolism, and amyloid-beta deposition. *Sci Rep*. 2021;11(1):10867.
4. Herson M, Kulkarni J. Hormonal Agents for the Treatment of Depression Associated with the Menopause. *Drugs Aging*. 2022 Aug;39(8):607-618.
5. Talaulikar V. Menopause transition: Physiology and symptoms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2022 May;81:3-7.
6. Kessler RC. Epidemiology of women and depression. *J Affect Disord*. 2003 Mar;74(1):5-13.
7. Michaud, C.M., Murray, C.J., Bloom, B.R., 2001. Burden of disease-implications for future research. *JAMA* 285 (5), 535-539.
8. Mishra, G.D., Kuh, D., 2012. Health symptoms during midlife in relation to menopausal transition: British prospective cohort study. *BMJ* 344, e 402.
9. Leonhardt M. Low mood and depressive symptoms during perimenopause - Should General Practitioners prescribe hormone replacement therapy or antidepressants as the first-line treatment? *Post Reprod Health*. 2019 Sep;25(3):124-130.
10. Gava G, Orsili I, Alvisi S, Mancini I, Seracchioli R, Meriggiola MC. Cognition, Mood and Sleep in Menopausal Transition: The Role of Menopause Hormone Therapy. *Medicine (Kaunas)*. 2019 Oct 1;55(10):668.
11. Sarri, G., Davies, M., Lumsden, M.A., 2015. Diagnosis and management of menopause:summary of NICE guidance. *BMJ* 351, h5746.
12. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, Santen RJ. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Nov;100(11):3975-4011.
13. Gordon JL, Girdler SS. Hormone replacement therapy in the treatment of perimenopausal depression. *Curr Psychiatry Rep*. 2014 Dec;16(12):517.
14. Amin Z, Canli T, Epperson CN. Effect of estrogen-serotonin interactions on mood and cognition. *Behav Cogn Neurosci Rev*. 2005;4(1):43-58.
15. Daniel JM, Sulzer JK, Hulst JL. Estrogen increases the sensitivity of ovariectomized rats to the disruptive effects produced by antagonism of D2 but not D1 dopamine receptors during performance of a response learning task. *Horm Behav*. 2006;49(1):38-44.
16. Fischer B, Gleason C, Asthana S. Effects of hormone therapy on cognition and mood. *Fertil Steril*. 2014 Apr;101(4):898-904.
17. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, Manson JE, Miller VM, Atwood CS, Brinton EA, Cedars MI, Lobo RA, Merriam GR, Neal-Perry G, Santoro NF, Taylor HS, Black DM, Budoff MJ, Hodis HN, Naftolin F, Harman SM, Asthana S. Effects

- of Hormone Therapy on Cognition and Mood in Recently Postmenopausal Women: Findings from the Randomized, Controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. *PLoS Med.* 2015 Jun 2;12(6):e1001833; discussion e1001833.
18. De Novaes SC, Almeida OP, Jofe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(6):529–34.
19. Lascurain MB, Camuñas-Palacín A, Thomas N, Breadon C, Gavrilidis E, Hudaib AR, et al. Improvement in depression with oestrogen treatment in women with schizophrenia. *Arch Womens Ment Health.* 2020;23(2):149–54.
20. Kulkarni J, Gavrilidis E, Wang W, Worsley R, Fitzgerald PB, Gurvich C, et al. Estradiol for treatment-resistant schizophrenia: a large-scale randomized-controlled trial in women of child-bearing age. *Mol Psychiatry.* 2015;20(6):695–702.
21. Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, Tobin MB, Roca CA, Murphy JH, et al. Estrogen replacement in perimenopausal depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(2):414–20.
22. Nagata H, Nozaki M, Nakano H. Short-term combinational therapy of low-dose estrogen with selective serotonin re-uptake inhibitor (fluvoxamine) for oophorectomized women with hot flashes and depressive tendencies. *J Obstet Gynaecol Res.* 2005;31(2):107–14.
23. Schneider LS, Small GW, Hamilton SH, Bystritsky A, Nemeroff CB, Meyers BS. Estrogen replacement and response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial. *Am J Geriatr Psychiatry Spring.* 1997;5(2):97–106.
24. Tollefson GD, Bosomworth JC, Heiligenstein JH, Potvin JH, Holman S. A double-blind, placebo-controlled clinical trial of fluoxetine in geriatric patients with major depression. *Int Psychogeriatrics Spring.* 1995;7(1):89–104.
25. Bromberger JT, Epperson CN. Depression During and After the Perimenopause: Impact of Hormones, Genetics, and Environmental Determinants of Disease. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018 Dec;45(4):663–678.
26. Toffol E, Heikinheimo O, Partonen T. Hormone therapy and mood in perimenopausal and postmenopausal women: a narrative review. *Menopause.* 2015 May;22(5):564–78.
27. Academic Committee of the Korean Society of Menopause; Lee SR, Cho MK, Cho YJ, Chun S, Hong SH, Hwang KR, Jeon GH, Joo JK, Kim SK, Lee DO, Lee DY, Lee ES, Song JY, Yi KW, Yun BH, Shin JH, Chae HD, Kim T. The 2020 Menopausal Hormone Therapy Guidelines. *J Menopausal Med.* 2020 Aug;26(2):69–98.
28. Whooley MA, Grady D, Cauley JA. Postmenopausal estrogen therapy and depressive symptoms in older women. *J Gen Intern Med.* 2000 Aug;15(8):535–41.
29. Tseng PT, Chiu HJ, Suen MW, Zeng BS, Wu MK, Tu YK, Hung KC, Wu YC, Su KP, Li DJ, Chen TY, Stubbs B, Carvalho AF, Solmi M, Thompson T, Caruso MG, Matsuo YJ, Chen YW, Lin PY, Sun CK, Cheng YS, Shiue YL. Pharmacological interventions and hormonal therapies for depressive symptoms in peri- and post-menopausal women: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res.* 2023 Aug;326:115316.
30. MacQueen, G.M., Frey, B.N., Ismail, Z., Jaworska, N., Steiner, M., Lieshout, R.J., Kennedy, S.H., Lam, R.W., Milev, R.V., Parikh, S.V., Ravindran, A.V., Group, C.D.W., 2016. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 6. Special populations: youth, women, and the elderly. *Can. J. Psychiatry* 61 (9), 588–603.
31. Shors, T.J., Leuner, B., 2003. Estrogen-mediated effects on depression and memory formation in females. *J. Affect. Disord.* 74 (1), 85–96.
32. Liu, P., He, F.F., Bai, W.P., Yu, Q., Shi, W., Wu, Y.Y., He, D.J., Xiao, J.H., Zheng, Y., Liao, Q.P., 2004. Menopausal depression: comparison of hormone replacement therapy and hormone replacement therapy plus fluoxetine. *Chin. Med. J. (Engl.)* 117 (2), 189–194.
33. Yu, Q., Yin, C.X., Hui, Y., Yu, J., He, F.F., Wei, J., Wu, Y.Y., 2004. Comparison of the effect of fluoxetine combined with hormone replacement therapy (HRT) and single HRT in treating menopausal depression. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 39 (7), 461–464.
34. Dias, R.S., Kerr-Correa, F., Moreno, R.A., Trinca, L.A., Pontes, A., Halbe, H.W., Gianfaldoni, A., Dalben, I.S., 2006. Efficacy of hormone therapy with and without methyltestosterone augmentation of venlafaxine in the treatment of postmenopausal depression: a double-blind controlled pilot study. *Menopause* 13 (2), 202–211.
35. Zweifel, J.E., O'Brien, W.H., 1997. A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. *Psychoneuroendocrinology* 22 (3), 189–212.
36. Rohr, U.D., 2002. The impact of testosterone imbalance on depression and women' health. *Maturitas* 41 (Suppl 1), S25–S46.
37. Sherwin, B.B., Gelfand, M.M., Brender, W., 1985. Androgen enhances sexual motivation in females: a prospective, crossover study of sex steroid administration in the surgical menopause. *Psychosom. Med.* 47 (4), 339–351.
38. “The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2022 Jul 1;29(7):767–794.

DISTÚRBIOS DO SONO

Os distúrbios do sono apresentam-se como queixas das mulheres na abordagem da menopausa¹, com impacto negativo na qualidade de vida, no humor, na produtividade e na saúde física e mental, especialmente entre aquelas em que os distúrbios do sono são graves e estão associados a prejuízos funcionais². Queixas referentes à pior qualidade do sono são reportadas por 39 a 47% das mulheres na perimenopausa e 35 a 60% das mulheres pós-menopausa, principalmente por aquelas que apresentam sintomas vasomotores (SVM)³. Em 26% os distúrbios do sono são graves e afetam o funcionamento diurno da mulher, qualificando um diagnóstico de insônia². Esta representa dificuldade persistente de adormecer e manter o sono, mesmo que todas as condições para um bom sono sejam resolvidas, resultando em prejuízo durante o dia¹. O sono é essencial para múltiplos processos cerebrais, como aprendizagem e consolidação da memória, e contribui também para regulações metabólicas e hormonais¹. Assim, o sono insatisfatório pode afetar a cognição, aumentar o risco de depressão e de distúrbios cardiometabólicos⁴. A duração curta (ou muito longa) do sono, a má qualidade do sono e a insônia têm sido associadas com maior risco de doenças cardiovasculares⁵.

Estudos longitudinais de base populacional demonstraram que as dificuldades do sono estão ligadas à fase da menopausa². Dados do *The Study of Women's Health Across the Nation* (SWAN) mostraram que os distúrbios do sono autorrelatados aumentaram durante a transição menopausal e estão fortemente associados à SVM⁶. Freeman et al.⁷, em coorte prospectiva do *Penn Ovarian Aging Study*, estimaram a prevalência de distúrbios do sono em relação à menopausa em 255 mulheres na pré-menopausa e que atingiram a menopausa natural durante o acompanhamento de 16 anos. A prevalência de sono insatisfatório moderado a grave variou amplamente entre cerca de 28% e 35%, sem dife-

renças significativas em qualquer ano em relação a data da menopausa. As ondas de calor foram significativamente associadas ao sono insatisfatório (OR 1.79, IC 95% 1.44-2.21, $p < .0001$, na análise ajustada), mas não tiveram interação com a gravidade dos distúrbios do sono, indicando que as dificuldades de sono na transição menopausal em mulheres saudáveis não estão simplesmente associadas ao declínio ovariano⁷. Apesar da alta prevalência no climatério, os distúrbios do sono são multifatoriais, tendo influências não apenas hormonais⁴.

Os distúrbios do sono podem ser medidos objetivamente (por exemplo, polissonografia) ou subjetivamente (por exemplo, questionário, escala de gravidade ou diário). Em 2018, Baker et al.² revisaram as evidências pelo autorrelato e pela polissonografia dos distúrbios do sono no contexto da menopausa. Um dos principais contribuintes para as queixas de sono no contexto da menopausa são os SVM, embora nem todos estejam associados a despertares definidos pela polissonografia. Os distúrbios do sono podem estar relacionados aos transtornos depressivos ou à apneia respiratória do sono, cuja prevalência aumenta especialmente após a menopausa. Considerando a base multifatorial dos distúrbios do sono em mulheres na peri e pós-menopausa, as abordagens incluem tratamentos combinados, com terapia cognitiva-comportamental para insônia e opções farmacológicas hormonais e não hormonais².

O manejo dos distúrbios do sono implica avaliação cuidadosa dos sintomas psicológicos e somáticos de cada mulher na menopausa por uma equipe multidisciplinar. A terapia cognitiva-comportamental representa o tratamento de primeira linha da insônia, independentemente da presença de transtornos de humor e/ou SVM. No entanto, quando os SVM estão presentes, a TH da menopausa deve ser considerada no tratamento dos distúrbios do sono¹. Recente revisão sistemática avaliou a influência hormonal sobre o sono em mulheres na perimenopausa e

as implicações da abordagem terapêutica nos distúrbios do sono no contexto da menopausa. Foram incluídos 86 estudos de boa qualidade. O declínio de estrogênio e da progesterona na pós-menopausa contribuiu para distúrbios do sono e o tratamento com estrogênio isolado ou em combinação com progestagênios melhorou a qualidade geral do sono. Os efeitos diretos da TH no sistema nervoso central e os secundários no alívio dos SVM podem contribuir para melhorias na qualidade do sono⁸.

A TH na forma de estrogênio isolado ou associado a progestagênio em baixas doses pode melhorar os distúrbios do sono em mulheres na transição menopausal e pós-menopausa inicial menopausa⁹. Contudo, os dados são controversos devido à heterogeneidade dos estudos, principalmente no que diz respeito a escalas e forma objetiva de avaliação do sono. Revisão sistemática e metanálise avaliou a eficácia da TH da menopausa na qualidade do sono autorreferida. Foram incluídos 42 ensaios clínicos randomizados envolvendo 15.468 mulheres. A TH melhorou a qualidade do sono em mulheres que apresentavam SVM (evidência de qualidade moderada). Nenhuma diferença foi observada quando as mulheres sem SVM foram analisadas separadamente ou combinadas. Heterogeneidade dos ensaios em relação à população do estudo, TH e escalas de sono limitaram as evidências¹⁰. Para as mulheres na pós-menopausa tardia, entende-se que os distúrbios do sono são resultantes de outros fatores que não a oscilação hormonal, e nesses casos, a TH não parece ser efetiva¹¹.

Em 2022, revisão sistemática e metanálise avaliou os efeitos de diferentes regimes de TH na qualidade do sono na menopausa, avaliada com

medidas objetivas. Foram incluídos 15 ensaios clínicos randomizados. Em comparação ao placebo, a TH melhorou os resultados de sono autorrelatados (OR -0.13, IC 95% -0.18 a -0.08, $p < .0001$), mas não os parâmetros do sono medidos pela polissonografia. Análises de subgrupos de acordo com o regime de TH mostraram que 17 β -estradiol (E2) melhorou a qualidade do sono, sendo a via transdérmica mais benéfica que a oral. A combinação de E2 com a progesterona micronizada teve efeito positivo nos distúrbios do sono (OR 0.10, IC 95% 0.13-0.07, $p < .0001$)¹². Os metabólitos da progesterona melhoram os parâmetros do sono por meio da modulação positiva agonista do receptor tipo A do ácido γ -aminobutírico (GABA)¹³.

A progesterona oral micronizada (PM) tem efeitos levemente sedativos, reduzindo a vigília sem afetar as funções cognitivas diurnas, podendo ser administrada à noite¹⁴. Recente revisão sistemática e metanálise avaliou o tratamento com PM sobre o sono. Foram incluídos nove ensaios clínicos randomizados com 388 participantes (oito estudos com mulheres na pós-menopausa). Em relação ao placebo, entre os parâmetros do sono medidos pela polissonografia, a PM melhorou a latência do início do sono (OR 7.10, IC 95% 1.30-12.91), mas não o tempo total de sono (OR 20.72, IC 95% -0.16-41.59) ou eficiência do sono (OR 1.31, IC 95% -2.09-4.70). Os resultados do sono autorrelatados melhoraram na maioria dos ensaios, contudo, a administração concomitante de estradiol e a melhora dos SVM limitaram as conclusões de alguns estudos. Mais pesquisas poderiam avaliar a eficácia da monoterapia com PM usando polissonografia ou questionários validados em coortes maiores¹³.

Conclusões

- I. Durante a transição da menopausa, as mulheres com sintomas vasomotores têm maior probabilidade de relatar distúrbios do sono (A). **(concordância 100%)**
- II. A terapêutica hormonal melhora o sono em mulheres com sintomas vasomotores, reduzindo os despertares noturnos. O estrogênio pode ainda ter algum efeito no sono, independentemente dos sintomas vasomotores (B). **(concordância 100%)**

Referências bibliográficas

1. Proserpio P, Marra S, Campana C, Agostoni EC, Palagini L, Nobili L, Nappi RE. Insomnia and menopause: a narrative review on mechanisms and treatments. *Climacteric*. 2020;23(6):539-549.
2. Baker FC, de Zambotti M, Colrain IM, Bei B. Sleep problems during the menopausal transition: prevalence, impact, and management challenges. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:73-95.
3. Kravitz HM, Joffe H. Sleep during the perimenopause: a SWAN story. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38(3):567-86.
4. Kravitz HM, Janssen I, Bromberger JT, Matthews KA, Hall MH, Ruppert K, Joffe H. Sleep Trajectories Before and After the Final Menstrual Period in The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Curr Sleep Med Rep*. 2017 Sep;3(3):235-250.
5. The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society Advisory Panel. NAMS Position Statement. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2022;29(7):767-794.

FUNÇÃO SEXUAL

Entre os fatores que influenciam a qualidade de vida, a *World Health Organization* (WHO) reconhece satisfação sexual como um aspecto essencial do bem-estar do ser humano¹. Estudo de revisão acerca do impacto da sexualidade na qualidade de vida de mulheres na pós-menopausa concluiu que as disfunções sexuais são mais prevalentes durante o período de transição menopausal, consequentes às alterações hormonais². Queixas comuns desta fase, como ressecamento vaginal, dispareunia, diminuição do desejo sexual e dificuldades em atingir o orgasmo devem ser avaliadas e tratadas na prática clínica a fim de preservar a qualidade de vida³.

Entre os sintomas vaginais da síndrome geniturinária da menopausa (SGM), a diminuição da lubrificação, o desconforto, a dor e a dispareunia podem levar à disfunção sexual^{4,5}. A SGM afeta grande porcentagem de mulheres na pós-menopausa com impacto negativo sobre a qualidade de vida e a função sexual⁶. Mulheres entrevistadas relataram que sintomas de ressecamento vaginal decorrentes da SGM trouxeram consequências negativas sobre a vida sexual em 80%, visto que 68% sentem-se menos sensuais, com interferência no relacionamento em 40%, e piora da qualidade de vida em 25%^{6,7}. O estudo CLOSER (*CLarifying Vaginal Atrophy's Impact On SEx and Relationships*), realizado no Brasil, investigou como a SGM afeta os relacionamentos entre 360 mulheres na pós-menopausa e seus parceiros. Em 70% dos casos, sintomas de atrofia vaginal fizeram com que as mulheres evitassem a intimidade sexual, resultando em sexo menos satisfatório, com impacto negativo nos sentimentos e na autoestima. Mulheres (76%) e homens (70%) relataram que o tratamento com estrogênio vaginal melhorou o relacionamento sexual, principalmente por aliviar a dispareunia⁸.

A terapia estrogênica vaginal em baixas doses fornece tratamento eficaz da SGM, melhorando a disfunção sexual ao aumentar a lubrificação, o fluxo sanguíneo e a sensação nos tecidos vagi-

nais⁴. Estudo de revisão da Cochrane comparou a eficácia e a segurança de preparações estrogênicas intravaginais no alívio dos sintomas de atrofia vaginal em mulheres na pós-menopausa. Foram incluídos 30 ensaios clínicos randomizados (6.235 mulheres) comparando diferentes preparações estrogênicas intravaginais. Proporção significativamente maior de mulheres tratadas com estrogênio relatou melhora nos sintomas em comparação ao grupo placebo. Não houve evidência de diferença na eficácia entre as várias preparações estrogênicas intravaginais⁹. As doses de estrogênio via vaginal são suficientes para aliviar a SGM com absorção mínima e é preferível quando apenas os sintomas geniturinários estão presentes⁴. A TH sistêmica apresenta efeitos positivos sobre o trofismo genital, lubrificação e sensibilidade, indicado para mulheres com sintomas climatéricos sistêmicos concomitantes. Embora estrogênio via vaginal em baixas doses possa ser associado à TH sistêmica, se necessário⁴. Entretanto, não há evidências de efeito significativo da terapia estrogênica no interesse sexual, na excitação e na resposta orgástica, independentemente do seu papel no tratamento dos sintomas da menopausa^{10,11}.

Se TH sistêmica for indicada em mulheres com diminuição da libido, as formulações transdérmicas podem ser preferidas às orais, pelo aumento da SHBG (globulina carreadora dos hormônios sexuais) e redução na biodisponibilidade da testosterona com estrogênio terapia oral^{12,13}. Taylor et al.¹³ determinaram os efeitos da TH com estrogênio oral ou transdérmico versus placebo na função sexual em mulheres na pós-menopausa. A partir de dados do *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS), estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo de 4 anos, com 670 mulheres na pós-menopausa (42 a 58 anos). As mulheres foram randomizadas para EEC 0,45mg/d ou 50 µg/d de 17β-E2 transdérmico associados à progesterona micronizada oral 200mg/12dias/mês ou placebo. O tratamento com E2 transdérmico foi associado a melhora significativa, porém moderada, na pon-

tuação geral do índice de função sexual feminina (IFSF) em comparação ao placebo (eficácia média 2.6, IC 95% 1.11-4.10, p ajustado = 0,002). E não houve diferença na pontuação geral do FSFI entre os grupos E2 e EEC, em média, ao longo de 48 meses (p ajustado = 0,22). O tratamento com E2 transdérmico melhorou modestamente a função sexual em mulheres na pós-menopausa¹³.

Em 2023, uma revisão da Cochrane avaliou o efeito da TH sobre a função sexual de mulheres na pós-menopausa. Foram incluídos 36 ensaios clínicos randomizados, com 23.299 mulheres (12.225 grupo de intervenção e 11.074 grupo de controle), sendo 10 estudos com mulheres apresentando sintomas da menopausa, e 26 com mulheres independentemente dos sintomas da menopausa. Nenhum estudo incluiu apenas mulheres com disfunção sexual e apenas sete estudos avaliaram a função sexual como desfecho primário. A terapia estrogênica isolada versus controle melhorou pouco o escore de função sexual em mulheres com sintomas climatéricos (SMD 0.50, IC 95% 0.04-0.96, evidência de qualidade moderada), com nenhuma diferença no escore da função sexual em mulheres sem sintomas (SMD 0.64, IC 95% -0.12 a 1.41, evidência de qualidade moderada). Nessa revisão, na avaliação de cinco estudos sobre os efeitos da tibolona versus controle, a evidência foi considera-

da de qualidade muito baixa (SMD 1.32, IC 95% 1.18 a 1.47). Em conclusão, a TH apenas com estrogênio provavelmente melhora a função sexual em mulheres com sintomas da menopausa, especialmente nos domínios de lubrificação, dor e satisfação¹⁴.

A diminuição dos esteroides sexuais desempenha importante papel no comprometimento da função sexual. No entanto, as alterações psicológicas e relacionais associadas ao envelhecimento e ao aumento das morbidades metabólicas e cardiovasculares devem ser consideradas na abordagem da mulher na peri e pós-menopausa¹⁵. O tratamento das queixas vaginais da SGM continua sendo a indicação mais pertinente para a terapia com estrogênio via vaginal com repercussões sobre a função sexual. A TH sistêmica é indicada para mulheres que necessitam de tratamento para SVM e/ou outros sintomas de deficiência sistêmica de estrogênio. A melhoria no bem-estar alcançada pelo alívio dos SVM pode melhorar a função sexual em algumas mulheres¹¹. Assim, embora as estratégias terapêuticas de primeira linha para a disfunção sexual relacionada à menopausa visem abordar fatores modificáveis do estilo de vida, muitas opções de tratamento hormonal local e sistêmico estão disponíveis. O tratamento deve ser individualizado, considerando a intensidade dos sintomas e preferências pessoais¹⁵.

Conclusões

- I. Tanto a terapêutica hormonal sistêmica quanto a terapia estrogênica vaginal em baixas doses aumentam a lubrificação, o fluxo sanguíneo e a sensibilidade dos tecidos vaginais (A). **(concordância 100%)**
- II. A terapêutica hormonal sistêmica geralmente não melhora a função sexual, o interesse sexual, a excitação ou a resposta orgástica, independentemente do seu efeito na SGM (A). **(concordância 80%)**
- III. A terapia estrogênica vaginal em baixas doses melhora a função sexual em mulheres pós-menopáusicas com SGM (A). **(concordância 100%)**

Referências bibliográficas

1. Skarłacka K, Gerymski R. Sexual activity and life satisfaction in older adults. *Psychogeriatrics*. 2019;19(3):195-201.
2. Nappi RE, Lachowsky M. Menopause and sexuality: prevalence of symptoms and impact on quality of life. *Maturitas*. 2009;63(2):138-41.
3. Nappi RE, Martini E, Cucinella L, Martella S, Tiranini L, Inzoli A, Brambilla E, Bosoni D, Cassani C, Gardella B. Addressing Vulvovaginal Atrophy (VVA)/Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) for Healthy Aging in Women. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:561.
4. NAMS -The North American Menopause Society (NAMS). The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020;27(9):976-992.
5. Phillips NA, Bachmann GA. The genitourinary syndrome of menopause. *Menopause* 2021;28(5):579-588.
6. Nappi R, Palacios S, Panay N, Particco M, Krychman M. Vulvar and vaginal atrophy in four European countries: evidence from the European REVIVE Survey. *Climacteric* 2016; 19(2):188-197.
7. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) – results from an international survey. *Climacteric* 2012;15:36-44
8. Pompei LM, Wender MCO, Kulak J Jr, Pires I, Suvarna Y, Nappi RE. Impact of postmenopausal vaginal discomfort on sex and relationships in Brazil: the CLOSER survey. *Climacteric*. 2021;26:1-7.
9. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug 31;2016(8):CD001500.
10. Wierman ME, Nappi RE, Avis N, Davis SR, Labrie F, Rosner W, Shifren JL. Endocrine aspects of women's sexual function. *J Sex Med*. 2010;7(1 Pt 2):561-85.
11. Santoro N, Worsley R, Miller KK, Parish SJ, Davis SR. Role of estrogens and estrogen-like compounds in female sexual function and dysfunction. *J Sex Med* 2016;13:305-316.
12. Shifren JL, Desindes S, McIlwain M, Doros G, Mazer NA. A randomized, open-label crossover study comparing the effects of oral versus transdermal estrogen therapy on serum androgens, thyroid hormones, and adrenal hormones in naturally menopausal women. *Menopause* 2007;14:985-994.
13. Taylor HS, Tal A, Pal L, Li F, Black DM, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, Du W, Hodis HN, Lobo RA, Manson JE, Merriam GR, Miller VM, Naftolin F, Neal-Perry G, Santoro NF, Harman SM. Effects of oral vs transdermal estrogen therapy on sexual function in early postmenopause: ancillary study of the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *JAMA Intern Med* 2017;177:1471-1479.
14. Lara LA, Cartagena-Ramos D, Figueiredo JB, Rosa-E-Silva ACJ, Ferriani RA, Martins WP, Fuentealba-Torres M. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Aug 24;8(8):CD009672.
15. Scavellio I, Maseroli E, Di Stasi V, Vignozzi L. Sexual Health in Menopause. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Sep 2;55(9):559.

DOR ARTICULAR

Os sintomas relacionados ao hipoestrogênio impactam a qualidade de vida de muitas mulheres durante o período da transição menopausal e dos primeiros anos de pós-menopausa. Dentre estes, as dores musculoesqueléticas possuem uma prevalência superior a 50%^{1,2}. Apesar de ser uma queixa que ocorre em todos os momentos de vida da mulher, quando ajustamos para a idade, ela aumenta em duas vezes entre a faixa dos 45 e 55 anos. Além disso, para 21% das mulheres é o sintoma relacionado a menopausa mais desconfortável^{3,4}.

Há diversas doenças do sistema musculoesquelético que se manifestam por dor articular e podem acometer mulheres na peri e pós-menopausa. Doenças reumáticas inflamatórias como artrite reumatoide e espondiloartrites; condições degenerativas como osteoartrite; condições de fragilidade como a osteoporose e síndromes de dores regionais como dor lombar, dor no pescoço e de dores generalizadas, como fibromialgia, são exemplos conhecidos⁵. Portanto, é fundamental ao médico assistente fazer o diagnóstico diferencial para o tratamento e seguimento corretos.

Diferente da osteoporose, no qual o papel do estrogênio no desenvolvimento da doença é consagrada, nas dores articulares a atuação biológica e relação clínica é menos evidente. Entretanto, tanto estudos pré-clínicos como clínicos demonstram algum envolvimento do estradiol na preservação de estruturas articulares como discos intervertebrais, cartilagem articular, membrana sinovial e ligamentos⁶⁻⁸, ao reduzir marcadores de inflamação (proteases e citocinas pró-inflamatórias) e o “turnover” da cartilagem⁹⁻¹¹.

Estudo de avaliação *post hoc* de banco de dados de ensaio clínico evidencia o impacto da terapêutica hormonal nas articulações. Nele foi observado que após 2 anos de tratamento, as usuárias de 1 e 2mg de estradiol associado à didrogesterona tiveram aumento da altura do disco vertebral, 0.16 ± 0.65 cm ($p=0.015$) e $0.21 \pm$

0.86 cm ($p=0.006$) respectivamente, enquanto no grupo placebo o crescimento não alcançou significância estatística com 0.13 ± 0.65 cm ($p=0.096$). Os autores concluem que o estrogênio tem efeito benéfico nos discos vertebrais, podendo ser o motivo de menor risco de artroalgia e fraturas vertebrais¹². Outra evidência que corrobora com o envolvimento do estrogênio na saúde articular é a alta prevalência de artroalgia nas usuárias de inibidores de aromatase, medicamento que determina uma diminuição efetiva dos níveis séricos do estrogênio¹³.

No tratamento das dores articulares é fundamental orientar melhoria de hábitos de vida relacionados à atividade física, dieta adequada, boa qualidade de sono, perda de peso e diminuição do consumo de álcool. Os medicamentos utilizados objetivam alívio da dor e conforto e as evidências demonstram que terapia de reposição hormonal pode ser uma opção efetiva naquelas que possuem indicação ao seu uso^{2,4}.

Estudo transversal avaliando população coreana demonstrou que usuárias de terapêutica hormonal tinham menor chance (OR 0.70; IC 95% 0.5 – 0.99) de referir osteoartrite de joelho em relação a não usuárias¹⁴. Já ensaio clínico randomizado avaliando diversos desfechos por meio de questionários específicos observou que as usuárias de terapêutica hormonal [estrogênio equino conjugado associado (EEC) à medroxiprogesterona] queixaram-se menos de dores articulares e musculares em relação às não usuárias (57% versus 63% respectivamente, $P=0.001$)¹⁵. Estudo avaliando impacto da TH nos sintomas relacionados à menopausa em população do WHI é concordante com esse resultado. Na comparação com placebo, houve maior percentual de mulheres utilizando EEC associado a acetato de medroxiprogesterona referiram alívio de dores ou rigidez articular (38.4% versus 47.1%; OR 1.43; IC 95% 1.24-1.64)¹⁶.

No ano de 2013 foi publicado estudo de análise *post hoc* que avaliou a frequência e a

intensidade de dores e inchaços articulares de mulheres participantes do grupo que utilizou estrógeno equino conjugado isolado no estudo *Women's Health Initiative* (WHI). Foram avaliadas as repostas sobre sintomas articulares contidas em questionário do estudo no momento basal, 1, 3 e 6 anos. No momento inicial do estudo, as frequências de queixas eram comparáveis entre o grupo tratado e o placebo (próximo de 70% para dores articulares e 40% para

inchaço articular). Após um ano, a frequência de dores se mostrou menor no grupo de usuárias de estrogênio quando comparadas ao placebo (76,3% versus 79,2% $p=0.001$), algo que persistiu no terceiro ano. Contudo, de maneira diversa, as usuárias de estrogênio tiveram maior queixa de inchaço articular (42.1% versus 39.7%, $P = 0.02$). A conclusão é que o estrogênio isolado demonstra melhora discreta, mas de forma persistente na dor articular¹⁷.

Conclusões

- I. A TH exerce efeitos benéficos no tecido ósseo, muscular, sinovial e na cartilagem, podendo melhorar a saúde das articulações (A). **(concordância 100%)**
- II. De maneira geral a TH demonstra ter efeito de alívio nos sintomas de dores articulares de suas usuárias, quando comparada ao placebo. Há pouca evidência científica para determinar a potência do estrogênio, assim como o impacto da dose e da via neste benefício (D). **(concordância 100%)**

Referências bibliográficas

1. Szoek CE, Cicuttini FM, Guthrie JR, et al. The relationship of reports of aches and joint pains to the menopausal transition: a longitudinal study. *Climacteric* 2008; 11: 55–62.
2. Watt FE. Musculoskeletal pain and menopause. *Post Reprod Health* 2018 Mar;24(1):34–43.
3. Prieto-Alhambra D, Judge A, Javaid MK, et al. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1659–1664.
4. Magliano M. Menopausal arthralgia: Fact or fiction. *Maturitas* 67 (2010) 29–33
5. Duffield SJ, Ellis BM, Goodson N et al. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2017 31(2): 129–144
6. Pang H, Chen S, Klyne DM et al. Low back pain and osteoarthritis pain: a perspective of estrogen. *Bone Res.* 2023 Aug 4;11(1):42.
7. Hao Chen e cols. Estrogen deficiency accelerates lumbar facet joints arthritis. *Scientific Reports* volume 7, Article number:1379 (2017)
8. X Jin, B H Wang, X Wang et al. Associations between endogenous sex hormones and MRI structural changes in patients with symptomatic knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilag.* 2017 Jul;25(7):1100–1106.
9. Jochems C, Islander U, Erlandsson M. Osteoporosis in experimental postmenopausal polyarthritis: the relative contributions of estrogen deficiency and inflammation. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R837–R843
10. Mouritzen U, Christgau S, Lehmann HJ, Tanko LB, Christiansen C. Cartilage. Anovel. The influence of age, gender, menopause, hormone replacement therapy and bone mass index. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:332–36.
11. Park JH, Hong JH, Han K, Han SW, Chun EM. Relationship between hormone replacement therapy and spinal osteoarthritis: a nationwide health survey analysis of the elderly Korean population. *BMJ Open* 2017;7(11):e018063.
12. Stevenson TEJ, Brincat MP e Pollacco J et al. Effect of hormone replacement therapy on intervertebral disc height. *Climacteric.* 2023 Apr;26(2):110–113.
13. Tara Hyder, Christopher C Marino, Sasha Ahmad, Azadeh Nasrazadani, Adam M Brufsky. Aromatase Inhibitor-Associated Musculoskeletal Syndrome: Understanding Mechanisms and Management *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jul 27;12:713700.

14. Jung JH, Bang CH, Song GG et al. Knee osteoarthritis and menopausal hormone therapy in postmenopausal women: a nationwide cross-sectional study. *Menopause*. 2018 Dec 21;26(6):598-602.
15. Welton AJ, Vickers MR, Kim J, et al. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 337: a1190.
16. Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, et al. Women's Health Initiative Investigators. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol* 2005;105:1063-1073.
17. Chlebowski RT, Cirillo DJ, Eaton CB, Stefanick M, Pettinger MS, Carbone LD, Johnson KC, Simon MS, Woods NF, Wactawski-Wende J. Estrogen alone and joint symptoms in the Women's Health Initiative randomized trial. *Menopause* 2013;20(6):600-608

PELE E CABELOS

A pele é fundamental no controle da homeostase corpórea e possui interações com os sistemas nervoso central, endócrino e imunológico. É um órgão complexo e um dos indicadores da saúde geral com múltiplas funções essenciais. Atua como barreira contra agressões externas de natureza química ou biológica, impede a perda de água para o exterior, age como órgão sensorial e no controle da temperatura, além da ação imunológica e metabólica. Em vista disso, atenuar o seu envelhecimento, ou seja, a perda de suas funções, transcende o objetivo puramente estético^{1,2}.

O envelhecimento cutâneo resulta de fatores intrínsecos, geneticamente programados e de outros extrínsecos, como o sol, que é o mais devastador deles, além do tabaco, do álcool da alimentação inadequada, do estresse e de algumas doenças. Na mulher climatérica é implacavelmente acentuado pelas consequências do hipoestrogenismo, afetando, sobremaneira, a autoestima e a saúde integral feminina^{1,4}.

Há algumas décadas, a descoberta dos receptores estrínicos em todos os componentes do tegumento forneceu a base molecular para estudos que sinalizam que a terapêutica hormonal (TH) pode atenuar as alterações cutâneas da pós-menopausa e a perda das suas funções⁵.

Já foi vastamente descrito que a reposição estrogênica produz modificações morfológicas na pele ao estimular a renovação das células epidérmicas, a proliferação de fibroblastos, o aumento do colágeno dérmico e a espessura cutânea. Ao mesmo tempo, promove aumento da vascularização e do conteúdo de glicosaminoglicanos (polímeros solúveis com propriedades hidrofílicas, cujo principal representante é o ácido hialurônico), auxiliando a retenção hídrica e preservando o extrato córneo. O efeito restaurador da barreira, bem como a manutenção da homeostase cutânea, pode contribuir para a prevenção de várias dermatoses e favorecer a cicatrização das feridas, a prevenção das suas complicações e a saúde integral da mulher^{1,6-12}.

Brincat et al., há mais de 30 anos, foram os primeiros a evidenciar a relação inversa entre o conteúdo de colágeno da pele e o tempo de menopausa. Observaram que nos primeiros cinco anos, o declínio anual é de cerca de 2% e nos cinco anos seguintes, a perda pode chegar aos 30%¹⁴. Desde então, várias pesquisas têm mostrado que a terapêutica hormonal sistêmica e/ou tópica, em vários esquemas de administração, pode aumentar o conteúdo de colágeno dérmico de forma significativa e atenuar o envelhecimento cutâneo^{6,7,8,12,14}.

O declínio do colágeno dérmico, em especial os tipos I e III, é o grande responsável pela diminuição progressiva da espessura da pele e determina grande prejuízo à barreira epidérmica e maior propensão aos traumas e às dermatoses^{1,2}. Em meados do século passado, Albright et al. foram os pioneiros na observação de que mulheres na pós-menopausa com osteoporose apresentavam menor espessura cutânea¹⁵. Alguns estudos clínicos controlados mostram aumento da espessura cutânea no climatério com o uso da terapêutica hormonal^{16,17}.

Há poucos anos, revisão de 23 ensaios clínicos com 584 mulheres na pós-menopausa envolvendo o uso tópico de estrogênios em diversas áreas corporais, como abdômen, braços, nádegas e em especial a face, demonstrou melhora significativa da espessura, do ressecamento, da textura, da elasticidade da pele, além da redução de rugas¹⁸. Alguns estudos, ao avaliarem a citologia hormonal, a ultrassonografia transvaginal e/ou a dosagem do estradiol sérico, após o uso facial de gel de estradiol (0.01%) não mostraram efeitos sistêmicos significantes desde que utilizados por curto período (4 a 6 meses) em área corpórea limitada - face, por exemplo^{14,18,19,20}.

Por outro lado, outros pesquisadores demonstraram melhora das ondas de calor ao avaliarem 79 mulheres na pós-menopausa em uso de gel de estradiol (0.06%) nos braços durante 24 semanas²¹. Embora a maioria dos estudos não tenha mostrado absorção sistêmica significativa

com o uso de estrogênioterapia tópica, ainda são necessárias pesquisas adicionais com maior força de evidência para que se comprovem os benefícios e principalmente a segurança da aplicação de estrogênios na pele facial e/ou corporal na prevenção e no tratamento da perda das funções cutâneas da mulher climatérica¹⁸.

Os resultados da TH para atenuação das rugas ainda não são claros. Enquanto alguns estudos demonstram melhor elasticidade cutânea e menor número das rugas após o uso da TH sistêmica, outros não mostraram melhora significativa. Dados do US *National Health and Nutrition Examination (NHANES I)*, demonstram melhora significativa da hidratação cutânea e das rugas faciais em 3875 mulheres submetidas à estrogênioterapia sistêmica na pós-menopausa²². Por outro lado, estudo randomizado e controlado com placebo ao avaliar a rigidez cutânea (medida inversa em relação ao conteúdo de colágeno e elasticidade) e as rugas da face e do pescoço de 116 mulheres na pós-menopausa precoce, tratadas por 4 anos com TH (EEC oral ou estradiol transdérmico associados à progesterona micronizada), não mostrou melhora significativa das rugas ou da rigidez da pele da face e do pescoço nesse grupo de mulheres²³. Ao mesmo tempo, os autores também observaram que a raça foi o preditor mais forte do avanço do envelhecimento da pele nos 4 primeiros anos após a menopausa e as negras tiveram menos rugas em comparação às brancas²³.

As duas isoformas de receptores nucleares de estrogênio (REs), α e β , estão presentes em todos os componentes do tegumento e têm expressão diminuída com o início da queda da produção de estrogênios pelos ovários²⁴. Ambos os Res se ligam ao estradiol com afinidade semelhante. No entanto, os perfis de expressão de ER- α e ER- β são específicos de cada tecido, com ER- β mais amplamente expresso na pele. A ativação do ER- α é o principal promotor dos cânceres do aparelho reprodutivo feminino, inclusive o mamário, o que torna a busca

por agentes com atuação seletiva no ER- β um caminho promissor e mais seguro na busca de intervenções que visem minimizar o impacto da deficiência estrogênica sobre o envelhecimento cutâneo¹⁸.

Os fitoestrogênios são substâncias de origem vegetal não esteroides que apresentam compostos heterocíclicos com similaridades estruturais aos estrogênios e por isso atuam como moduladores seletivos dos receptores de estrogênios (SERMs)²⁵. Apresentam maior afinidade pelos receptores β e alguns estudos mostram sua capacidade em inibir as metaloproteinases dérmicas que degradam as fibras da matriz extracelular, principalmente colágeno e elastina. Além disso, parecem estimular a síntese de glicosaminoglicanas, em especial do ácido hialurônico, contribuindo para a manutenção da hidratação da pele^{25,26}.

A isoflavona e seus derivados, em especial a genisteína e o S equol, são os fitoestrogênios mais utilizados topicamente com a proposta de prevenção e tratamento do envelhecimento cutâneo, porém sem comprovação científica até o momento²⁷. Há poucos anos, entre nós, avaliou-se por meio de estudo comparativo duplo-cego, o efeito do estradiol (0,01%) e da genisteína (4%) sobre a pele facial de mulheres após a menopausa. Em ambos os grupos houve aumento expressivo da espessura da epiderme e do número de vasos dérmicos. Já os fibroblastos e as papilas dérmicas só aumentaram de forma significativa no grupo que utilizou o estradiol¹⁹. Estudos semelhantes também mostraram aumento do conteúdo de ácido hialurônico e de colágeno dérmicos após o uso facial tanto do estradiol a 0,01% como da genisteína a 4 %, embora a ação do estradiol tenha sido mais evidente^{14,20}.

Embora ainda não exista na literatura nenhuma recomendação formal para o uso da reposição hormonal na prevenção do envelhecimento cutâneo, é inquestionável seu efeito benéfico na homeostase e na reparação da pele, além da atenuação da perda de várias proprie-

dades biomecânicas decorrentes do hipoes-trogenismo, o que possivelmente propicia um envelhecimento menos sintomático²⁸.

Evidências sugerem que o sexo masculino é fator de risco para ulceração venosa, enquanto a utilização de terapêutica hormonal na pós-menopausa parece reduzir o risco e favorecer a cicatrização das feridas^{28,29,30,31}. Além disso, polimorfismos no gene do receptor β de estrogênio estão associados à ulceração venosa³¹. Assim, é possível que a privação de estrogênio possa contribuir para a deficiência de cicatrização e cronicidade das feridas em idosos^{28,30}.

Estudo britânico com uma coorte com 44.195 mulheres com idade ≥ 65 anos mostrou que aquelas que usaram TH, no total de 4.944 (11.2%), apresentam 30 a 40% menos chance de desenvolverem úlceras venosas ou de pressão quando comparadas com as não usuárias³².

Estudos experimentais já mostraram que o estrogênio parece favorecer a cicatrização das feridas por meio de estímulo à secreção do TGF β_1 pelos fibroblastos e do fluxo capilar cutâneo^{33,34}. Sua expressão mostra-se diminuída em mulheres na pós-menopausa e pode ser revertida pela reposição de estrogênio, sugerindo que o esteroide pode influenciar indiretamente a formação do tecido de granulação, alterando os perfis das citocinas inflamatórias nas feridas em cicatrização^{28,33}.

Um estudo controlado randomizou 18 mulheres na pós-menopausa que utilizaram estrogênio transdérmico ou placebo no antebraço. Biópsias eram feitas pelos patches que eram removidos da ferida após 24 horas. O grupo que utilizou estrogênio mostrou melhor reepitelização e mais rápida deposição de colágeno do que o grupo placebo¹¹. Estudos preliminares sugerem, porém, que a utilização dos estrogênios para acelerar a cicatrização pode tornar a cicatriz mais evidente (hipertrófica), talvez pela maior produção do TGF β_1 pelos fibroblastos. De fato, a utilização de anticorpos anti-TGF β_1 torna a cicatriz menos perceptível³⁴.

Nas últimas décadas, foram descritas muitas correlações moleculares e celulares, além de ensaios clínicos, mostrando a ação favorável dos estrogênios e dos SERMs na homeostase normal da pele e na cicatrização de feridas envolvendo, sobretudo, proliferação celular, angiogênese, modulação da inflamação e do estresse oxidativo²⁸. No entanto, ainda há controvérsias em relação aos reais benefícios da TH na biologia cutânea. Tal fato impõe a necessidade de estudos com maior força de evidência com padronização do tipo, da dose e da via de administração hormonal que possam comprovar tais efeitos, além de trazer novas terapêuticas dirigidas aos receptores de estrogênio da pele na tentativa de manter a homeostase local adequada, minimizar os riscos e as consequências do envelhecimento cutâneo na saúde integral da mulher durante o climatério^{3,4,28}.

Os cabelos não têm função semelhante à da pele no controle da homeostase, no entanto, é inegável sua importância para a autoestima e para a saúde integral da mulher^{35,36}. Durante o climatério, as modificações hormonais e o envelhecimento podem impactar a saúde capilar, levando ao afinamento, perda de volume e alterações na textura do fio. Essas alterações são comumente atribuídas à diminuição nos níveis de estrogênio. No entanto, nem todas as mulheres nessa fase da vida apresentam alterações capilares significativas e a extensão das transformações podem variar individualmente, uma vez que também são influenciadas por fatores genéticos e alimentares, estresse, doenças crônicas, uso de medicamentos, além do próprio microbioma local^{35,36}.

Não obstante, o papel dos esteroides sexuais no crescimento do cabelo está bem documentado^{35,36,37,38}. Apesar da escassez de estudos com evidências robustas sobre os efeitos da TH na saúde dos cabelos, é amplamente descrito que o estrogênio prolonga a fase anágena do ciclo capilar, aumenta a vascularização cutânea, estimula a síntese de fatores de crescimento

e a proliferação dos ceratinócitos foliculares que, em conjunto, levam ao crescimento dos fios. Esses mecanismos podem justificar, em parte, a redução da renovação, do crescimento e a rarefação do cabelo observada durante o climatério^{35,37,38}.

A queda de cabelo de padrão feminino (também conhecida como androgenética), caracterizada pela rarefação e afinamento dos fios na parte central do couro cabeludo é mais prevalente durante o climatério, o que reforça o efeito benéfico do estrogênio no crescimento capilar. No entanto, ainda não existem dados de alta qualidade para confirmar a associação entre perda de cabelo e a insuficiência estrogênica, bem como a manutenção da qualidade e da quantidade capilar durante a TH³⁵.

Os andrógenos são importantes reguladores do crescimento normal do cabelo humano e a sua ação depende da localização do cabelo no corpo. Os folículos capilares da face, axila, púbis e tórax estão sujeitos ao efeito estimulador dos andrógenos. Por outro lado, a maior atividade androgênica no couro cabeludo resulta em perda capilar, que pode ser amenizada pela ação estrogênica ao aumentar a atividade da enzima aromatase, responsável pela conversão local dos androgênios em estrogênios^{35,37,38,39}.

O hiperandrogenismo relativo, comum à insuficiência estrogênica da peri e da pós-menopausa, pode levar à diminuição do ciclo de crescimento dos cabelos e contribuir para o eflúvio difuso. Em predispostas, é alta a prevalência de rarefação folicular e/ou queda de cabelo de padrão feminino, além do crescimento de pelos em áreas indesejáveis, em especial na face^{36,37,38}.

O componente progestacional da TH também pode influenciar a queda capilar, pois são conhecidos os efeitos androgênicos de alguns progestagênios, principalmente os derivados da testosterona. Em contrapartida, a progesterona natural micronizada (P), pode inibir a enzima 5 α redutase no folículo piloso e diminuir a conversão da testosterona em dihidrotestosterona, seu metabólito biologicamente ativo e mais potente e dessa forma, atuar como protetor da perda dos fios³⁸. Metanálise recente buscou avaliar o impacto da P na pele e nos cabelos de mulheres na pós-menopausa, porém não encontrou estudos que mostrassem efeitos benéficos do hormônio na saúde capilar e enfatizou a necessidade de pesquisas mais robustas com essa finalidade⁴⁰.

Por fim, apesar da reconhecida influência dos esteroides sexuais na saúde capilar, as evidências científicas sobre os reais benefícios da terapêutica hormonal sobre os cabelos ainda são escassas^{36,38,39,40}.

Conclusões

- I. O envelhecimento da pele e dos cabelos se torna mais pronunciado na pós-menopausa e afeta, sobremaneira, a autoestima, a qualidade de vida e a saúde integral feminina (A). **(concordância 100%)**
- II. São conhecidos os efeitos do estrogênio na manutenção da saúde da pele, porém, não há consenso, até o momento, sobre o real papel da TH no resgate das alterações cutâneas e capilares decorrentes da deficiência estrogênica (D). **(concordância 100%)**
- III. Os dados existentes não permitem concluir se há diferença na resposta terapêutica em relação ao tipo e ao tempo de TH, bem como a dose e a via de administração empregadas (B). **(concordância 100%)**
- IV. Embora a diminuição da textura e do volume, bem como a queda dos cabelos de padrão feminino sejam mais prevalentes após a menopausa, ainda não existem evidências robustas que comprovem a eficácia da TH para amenizar essas alterações (B). **(concordância 100%)**
- V. Não há dados suficientes para indicar a prescrição de estrogênios tópicos com finalidade cosmética (D). **(concordância 100%)**

Referências bibliográficas

1. Wilkinson HN, Hardman MJ. A role for estrogen in skin ageing and dermal biomechanics. *Mech Ageing Dev.* 2021; 197:111513.
2. Jin R, Luo L, Zheng J. The Trinity of Skin: Skin Homeostasis as a Neuro-Endocrine-Immune Organ. *Life (Basel).* 2022;12(5):725.
3. Mellody KT, Kendall AC, Wray JR, Foster AR, Langton AK, Costello P, Newton VL, Bell M, Griffiths CEM, Nicolaou A, Watson REB, Pilkington SM. Influence of menopause and hormone replacement therapy on epidermal ageing and skin biomechanical function. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(7): e 576-e580.
4. Wilkinson HN, Hardman MJ. The role of estrogen in cutaneous ageing and repair. *Maturitas.* 2017;103:60-64.
5. Jemec GB, Wojnarowska F – The distribution of P₂₉ protein in normal human skin. *Br j Dermatol.* 1987; 117 (2): 217-24.
6. Brincat M, Moniz CJ, Studd JW, Darby A, Magos A, Emburey G, Versi E. Long-term effects of the menopause and sex hormones on skin thickness. *Br J Obstet Gynecol.* 1985; 92:256-59.
7. Brincat M Versi E, Moniz CF, Magos A, de Trafford J, Studd JW. Skin collagen changes in postmenopausal women receiving different regimens of estrogen therapy. *Obstet Gynecol.* 1987;70:123-27.
8. Castelo-Branco C, Duran M, González-Merlo J. Skin collagen changes related to age and hormone replacement therapy. *Maturitas.* 1992; 15: 113-19.
9. Callens A, Vaillant L, Lecomte P, Berson M, Gall Y, Lorette G. Does hormonal skin age aging exist? A study of the influence of different hormone therapy regimens on the skin of postmenopausal women using non-invasive techniques. *Dermatology.* 1996; 193:289-94.
10. Schmidt JB, Binder M, Demschik G, Bielmayer C, Reiner A. Treatment of skin aging with topical estrogens. *Int J Dermatol.* 1996; 35:669-74.
11. Ashcroft GS, Greenwell-Wild T, Horan MA, Wahl SM, Ferguson MW. Topical estrogen accelerates cutaneous wound healing in aged humans associated with an altered inflammatory response. *Am J Pathol.* 1999;155:1137-1146.
12. Patriarca MT, Goldman KZ, Santos JM, Petri V, Simões RS, Soares Jr JM, Baracat EC. Effects of topical estradiol on the facial skin collagen of postmenopausal women under oral hormone therapy on facial skin. A pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol.* 2007;130:202-05.

13. Brincat M, Moniz CF, Studd JW, Darby AJ, Magos A, Cooper D. Sex hormones and skin collagen content in postmenopausal women. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;227:1337-8.
14. Silva LA, Carbonel AAF, Barbosa de Moraes AR, Simões RS, Sasso GRS, Goes L, Nunes W, Simões MJ, Patriarca MT. Collagen concentration on the facial skin of postmenopausal women after topical treatment with estradiol and genistein: a randomized double-blind controlled trial. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(11):845-8.
15. Albright F, Bloomberg E, Smith PH. Postmenopausal osteoporosis. *Trans Assoc Am Phys*. 1940;55:298-305.
16. Callens A, Vaillant L, Lecomte P, Berson M, Gall Y, Lorette G. Does hormonal skin age aging exist? A study of the influence of different hormone therapy regimens on the skin of postmenopausal women using non-invasive techniques. *Dermatology*. 1996; 193:289-94.
17. Maheux R, Naud F, Rioux M. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of conjugated estrogens on skin thickness. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 170: 642-9.
18. Rzepecki AK, Murase JE, Juran R, Fabi SG, McLellan BN. Estrogen-deficient skin: The role of topical therapy. *Int J Womens Dermatol*. 2019;5(2):85-90.
19. Moraes ARB, Haidar MA, Soares-Jr JM, Simões MJ, Baracat EC, Patriarca MT. The effects of topical isoflavones on postmenopausal skin: Double-blind and randomized clinical trial of efficacy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;146(2):188-92.
20. Patriarca MT, Barbosa de Moraes AR, Nader HB, Petri V, Martins JR, Gomes RC, Soares JM Jr. Hyaluronic acid concentration in postmenopausal facial skin after topical estradiol and genistein treatment: A Double-blind, randomized clinical Trial of efficacy. *Menopause*. 2013;20(3):336-41.
21. Masuda Y, Hirao T, Mizunuma H. Improvement of skin surface texture by topical estradiol treatment in climacteric women. *J Dermatolog Treat*. 2013;24(4):312-7.
22. Dunn LB, Damesyn M, Moore AA, Reuben DB, Greendale GA. Does estrogen prevent skin aging? Results from the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). *Arch Dermatol*. 1997; 133:339-42.
23. Owen CM, Pal L, Mumford SL, Freeman R, Isaac B, McDonald L, Santoro N, Taylor HS, Wolff EF. Effects of hormones on skin wrinkles and rigidity vary by race/ethnicity: four-year follow-up from the ancillary skin study of the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Fertil Steril*. 2016;106(5):1170-1175.e3.
24. Nelson L.R., Bulun S.E. Estrogen production and action. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(3 Suppl): S116-S124.
25. Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and actions of estrogens. *New Engl. J. Med*. 2002;346(5):340-352.
26. Sator PG, Schmidt JB, Rabe T, Zouboulis CC. Skin aging and sex hormones in women -- clinical perspectives for intervention by hormone replacement therapy. *Exp Dermatol*. 2004;13(4) 4:36-40.
27. Lephart, E.D., Naftolin, F. Menopause and the Skin: Old Favorites and New Innovations in Cosmeceuticals for Estrogen-Deficient Skin. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(1): 53-69.
28. Zomer HD, Cooke PS. Targeting estrogen signaling and biosynthesis for aged skin repair. *Front Physiol*. 2023; 31; 14:1281071.
29. Bérard A, Kahn SR, Abenham L. Is hormone replacement therapy protective for venous ulcer of the lower limbs? *Pharmacoevidemiol Drug Saf*. 2001;10:245-251.
30. El Mohtadi M, Whitehead K, Dempsey-Hibbert N, Belboul A, Ashworth J. Estrogen deficiency - a central paradigm in age-related impaired healing? *EXCLI J*. 2021;11; 20:99-116.
31. Ashworth JJ, Smyth JV, Pendleton N, Horan M, Payton A, Worthington J, et al. Polymorphisms spanning the ON exon and promoter of the estrogen receptor-beta (ERβ) gene ESR2 are associated with venous ulceration. *Clin Genet*. 2008;73:55-61.
32. Margolis DJ, Knauss J, Bilker W. Hormone replacement therapy and prevention of pressure ulcers and venous leg ulcers. *Lancet*. 2002; 23;359(9307):675-7.
33. Ashcroft GS, Dodsworth J, van Boxtel E, Tarnuzzer RW, Horan MA, Schultz GS, Ferguson MW. Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an increase in TGF-beta1 levels. *Nat Med*. 1997;3(11):1209-15.
34. Shah M, Foreman DM, Ferguson MW. Control of scarring in adult wounds by neutralising antibody to transforming growth factor beta. *Lancet*. 1992; 25;339(8787):213-4.
35. Zouboulis CC, Blume-Peytavi U, Kosmadaki M, Roó E, Vexiau-Robert D, Kerob D, Goldstein SR. Skin, hair and beyond: the impact of menopause. *Climacteric*. 2022;25(5):434-442.
36. Chaikittisilpa S, Rattanasirisin N, Panchaprateep R, Orprayoon N, Phutrakul P, Suwan A, Jaisamrarn U. Prevalence of female pattern hair loss in postmenopausal women: a cross-sectional study. *Menopause*. 2022; 14;29(4):415-420.
37. Rinaldi F, Trink A, Mondadori G, Giuliani G, Pinto D. The Menopausal Transition: Is the Hair Follicle "Going through Menopause"? *Biomedicines*. 2023; 11(11):3041.
38. Grymowicz, M., Rudnicka, E., Podfigurna, A., Napierala, P., Smolarczyk, R., Smolarczyk, K., & Meczakalski, B. Hormonal effects on hair follicles. *Int J. Mol Sci*. 2022; 21(15), 5342.
39. Desai K, Almeida B, Miteva M. Understanding Hormonal Therapies: Overview for the Dermatologist Focused on Hair. *Dermatology*. 2021;237(5):786-791.
40. Gasser S, Heidemeyer K, von Wolff M, Stute P. Impact of progesterone on skin and hair in menopause - a comprehensive review. *Climacteric*. 2021;24(3):229-235.

SARCOPENIA

A sarcopenia é uma síndrome intimamente relacionada ao envelhecimento, caracterizada pelo declínio progressivo da massa e principalmente da força e da função muscular esquelética que contribui, sobremaneira, para o aumento do risco de quedas e fraturas, incapacidade física e distúrbios de mobilidade, doenças cardiorrespiratórias, comprometimento cognitivo, perda da independência e da qualidade de vida e por fim, da mortalidade¹. Tem atraído cada vez mais a atenção da comunidade científica, pois com o aumento crescente da longevidade, em especial do sexo feminino, se tornou importante problema de saúde pública^{1,2}.

Apesar de afetar milhões de idosos ao redor do mundo ainda é pouco reconhecida pela maioria dos profissionais de saúde e os critérios para diagnóstico na prática clínica ainda não estão bem definidos, dificultando a identificação precoce e o tratamento^{1,3,4,5}.

A síndrome tem origem multifatorial e envolve uma complexa interação de fatores, entre eles, o próprio envelhecimento, doenças crônicas, deficiências nutricionais, inatividade física, bem como alterações hormonais. Dessa forma, compreender a sua fisiopatologia e identificar a causa subjacente é crucial para o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção e tratamento².

Após os 30 anos a massa muscular diminui cerca de 3 a 8% por década e, na mulher, a perda é mais acentuada após a menopausa, coincidindo com a diminuição dos níveis séricos de estradiol^{3,4}. Receptores de estrogênios estão amplamente distribuídos na musculatura esquelética e apesar da controvérsia sobre o exato mecanismo de ação desses esteroides na preservação da massa muscular, já foi descrita sua capacidade de estimular a atividade proliferativa das células musculares satélites (células precursoras miogênicas) e de alterar o metabolismo local de carboidratos e lipídeos com menor depósito de gordura, preservando a composição

da musculatura. Ademais, o estrogênio parece inibir a liberação de citocinas inflamatórias, em especial do fator de necrose tumoral- α (TNF α) e das interleucinas, que degradam as proteínas musculares e diminuem a capacidade regenerativa do músculo^{6,7}.

O hipoestrogenismo, comum ao climatério, parece facilitar a perda da massa e da força muscular, além de favorecer o aumento da adiposidade visceral e a diminuição da densidade óssea, que, em conjunto, contribuem para o desenvolvimento da obesidade sarcopênica, uma condição distinta, caracterizada pela infiltração de gordura nos músculos associada à diminuição da função física com consequências funestas para a saúde feminina^{1,5,6,7}.

Considerando-se que a massa muscular esquelética é o principal componente da massa corporal magra (MCM), ou massa livre de gordura, os dados de mulheres participantes da avaliação da MCM por meio de impedância bioelétrica do *The Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) apoiam o maior ritmo de perda com o passar dos anos da pós-menopausa. No estudo, a prevalência de normalidade da MCM diminuiu 20% quando comparadas às faixas etárias de 40–49 anos e 50–59 anos. Entre os 60 e 69 anos diminuiu mais 11% e depois permaneceu estável até os 80 anos ou mais⁸.

Embora a sarcopenia seja altamente prevalente em mulheres durante o climatério, não está determinado o real papel do declínio do estrogênio no seu desenvolvimento³. Tal fato impõe a necessidade de avaliar o possível efeito da TH na preservação da massa muscular esquelética nos primeiros anos da pós-menopausa, na tentativa de diminuir sua prevalência e maior gravidade em idade mais avançada^{3,6}.

Até o momento, o tema ainda é contestável, considerando-se que a maior parte das evidências sobre os efeitos da TH nos parâmetros musculares origina-se de estudos em animais e de ensaios clínicos limitados cujos resultados são heterogêneos e diferem nos critérios e mé-

todos diagnósticos, nas características clínicas, antropométricas e nutricionais, no tempo de observação e de início da TH desde a menopausa, no tipo de terapia utilizada, bem como na prática de atividade física concomitante⁹.

Durante o estudo *Women's Health Initiative* (WHI), randomizado e controlado por placebo, um subgrupo de participantes, dentre elas, 453 do grupo que recebeu terapia estrogênica isolada (TE) e outras 543 recebendo a associação estroprogestagênica (EP), foram submetidas à avaliação da massa corporal magra por meio da absorciometria de raios X de dupla energia (DXA) aos três e seis anos de TH. Observou-se que a perda da MCM foi menor com o tratamento ET ou EP aos 3 anos em comparação com o placebo. No entanto, o resultado precoce favorável não se manteve aos 6 anos, sem diferenças entre os grupos que receberam placebo ou TH. Houve um pequeno atraso na perda de massa com a terapêutica hormonal, mas o benefício não persistiu a longo prazo¹⁰. Este estudo, entretanto, tem algumas limitações e não permitiu conclusões sobre o impacto da terapêutica hormonal na MCM em mulheres mais jovens (na janela de oportunidade), além de ter avaliado a massa magra corporal e não a massa muscular propriamente dita.

Em contrapartida, um estudo transversal com 4233 mulheres coreanas na pós-menopausa mostrou maior massa muscular esquelética apendicular e menor prevalência de sarcopenia em usuárias de TH por mais de 13 meses com menos de 65 anos e índice de massa corpórea (IMC) menor que 25 kg/mm². Esses resultados sugerem que os efeitos benéficos do uso de TH na manutenção da massa muscular esquelética podem ser mais proeminentes em mulheres pós-menopáusicas mais jovens e com IMC dentro da normalidade. Após ajuste para fatores reprodutivos e nutricionais, além da história médica e social, a associação da TH com a menor prevalência da doença ainda se manteve significativa¹¹.

Não obstante, uma metanálise envolvendo 4.474 mulheres na pós-menopausa um uso de terapêutica hormonal com estrogênios isolados ou associados aos progestagênios e acompanhadas, em média, por dois anos, não encontrou alteração significativa da massa muscular nas usuárias de TH quando comparadas ao placebo. Os autores, entre outros, sugerem que a presença de sarcopenia na pós-menopausa estaria mais associada à inatividade física, à redução da ingestão de proteínas e ao aumento do estresse oxidativo e não diretamente ao hipoestrogenismo comum ao período^{12, 13, 14}.

Análise secundária do estudo WHI, durante avaliação da MCM, também observou o número anual de quedas, grande responsável pelo maior risco de fraturas. Não verificou, porém, relação entre a preservação da massa magra apendicular até o 3º ano e o menor risco de quedas e fraturas durante os seis anos de acompanhamento¹⁰. Os autores sugeriram, embora não confirmado no estudo, o potencial da TH em reduzir o risco de quedas e enfatizaram a necessidade de mais pesquisas para avaliar o seu real benefício na preservação da massa magra na pós-menopausa, incluindo manutenção da força muscular, ambas responsáveis pela diminuição do risco de quedas e fraturas, com ou sem terapêutica hormonal¹⁰.

Segundo esses achados, um grande estudo observacional (*The Study of Osteoporotic Fractures*), não mostrou redução significativa no risco de quedas com o uso de TH na pós-menopausa¹⁵. No entanto, há evidências de que o treinamento físico associado possa melhorar a função muscular e reduzir o risco^{13, 14, 16}.

Até poucos anos atrás, acreditava-se que a diminuição da massa muscular estaria associada à redução da força e da função muscular. Recentemente, porém, o Grupo de Trabalho Europeu sobre Sarcopenia em Pessoas Idosas (EWGSOP 2)¹ em seu último consenso, ressaltou que a síndrome não deve ser definida apenas como a perda de massa muscular esquelética e propôs

a força muscular como medida primária para o diagnóstico, com base no seu maior potencial, quando comprometida, de determinar incapacidade funcional e maior risco de quedas, hospitalização e mortalidade^{16,17}. Os autores pontuaram ainda que, quando são detectadas baixa força muscular, baixa qualidade ou quantidade muscular associadas ao baixo desempenho físico, a sarcopenia deve ser considerada grave¹.

As evidências sobre o efeito da TH na força muscular permanecem inconsistentes, alguns estudos mostrando benefícios da TH, enquanto outros não mostram o mesmo resultado^{18,19,20}. Sob esse ponto de vista, revisão sistemática recente e metanálise de nove ensaios clínicos randomizados envolvendo 2.476 mulheres na pós-menopausa, não encontrou associação entre TH e ganho de força muscular e os resultados permaneceram inalterados quando estratificados por tipo e duração do tratamento, bem como por grupo muscular²⁰.

No início de 2023, um estudo transversal canadense abrangendo 10.834 mulheres na pós-menopausa, avaliou a associação entre o uso de TH, a prática de atividade física e a diminuição da massa e da força muscular, definida, pelos autores, como sarcodinapenia. Concluiu-se que a terapêutica hormonal por até 5 anos

estava associada a uma menor prevalência de sarcodinapenia entre mulheres fisicamente ativas, mas foi maior naquelas menos ativas. Os autores enfatizam, por fim, que a saúde musculoesquelética na pós-menopausa pode exigir estratégias para promover um estilo de vida ativo em todas as mulheres, incluindo as usuárias de TH²¹.

Muitos pesquisadores têm demonstrado que o treinamento resistido e/ou aeróbico pode alterar a composição corporal e atenuar a perda muscular associada à menopausa, bem como em idosos com obesidade sarcopênica^{22,23}. Entretanto, mais estudos são necessários para determinar os protocolos de exercício ideais, em relação à sua natureza e intensidade, para melhorar a massa e a função muscular esquelética em mulheres na pós-menopausa²⁴.

As evidências atuais, corroborando o último consenso da NAMS de 2022, nos mostram que a manutenção da saúde muscular na pós-menopausa é crucial para prevenir efeitos adversos tardios. No entanto, os reais benefícios da terapêutica hormonal isolada sobre a prevalência da sarcopenia, sem mudanças no estilo de vida, permanecem duvidosos, e o tema ainda deve inspirar a realização de estudos mais robustos e com maior força de evidência²⁵.

Conclusões

- I. A prevalência de sarcopenia aumenta com o envelhecimento e compromete, sobremaneira, a saúde integral da mulher (A). **(concordância 93,3%)**
- II. A maior prevalência da sarcopenia está relacionada ao hipoestrogenismo da transição para a menopausa e da pós-menopausa (B). **(concordância 86,6%)**
- III. Ainda não é possível afirmar os benefícios da TH isolada na prevenção da sarcopenia. No entanto, as evidências atuais, embora limitadas, sugerem que a TH associada aos exercícios musculares pode atenuar a perda de massa e da força muscular, além de melhorar o desempenho físico (B). **(concordância 100%)**

Referências bibliográficas

1. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Vissier M, Zamboni M; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31.
2. Park WT, Shon OJ, Kim GB. Multidisciplinary approach to sarcopenia: a narrative review. *J Yeungnam Med Sci*. 2023;40(4):352-363.
3. Buckinx F, Aubertin-Leheudre M. Sarcopenia in Menopausal Women: Current Perspectives. *Int J Womens Health*. 2022;14:805-819.
4. Evans WJ, Guralnik J, Cawthon P, Appleby J, Landi F, Clarke L, Vellas B, Ferrucci L, Roubenoff R. Sarcopenia: no consensus, no diagnostic criteria, and no approved indication-How did we get here? *Geroscience*. 2023 Nov 24. doi: 10.1007/s11357-023-01016-9. Epub ahead of print. PMID: 37996722.
5. Maeda SS, Albergaria BH, Szejnfeld VL, Lazaretti-Castro M, Arantes HP, Ushida M, Domiciano DS, Pereira RMR, Marin-Mio RV, de Oliveira ML, de Mendonça LMC, do Prado M, de Souza GC, Palchetti CZ, Sarni ROS, Terreri MT, de Castro LCG, Arttoni SMB, Amoroso L, Karcher DE, Prado CM, Gonzalez MC, de Medeiros Pinheiro M. Official Position of the Brazilian Association of Bone Assessment and Metabolism (ABRASSO) on the evaluation of body composition by densitometry-part II (clinical aspects): interpretation, reporting, and special situations. *Adv Rheumatol*. 2022 ;62(1):11.
6. Geraci A, Calvani R, Ferri E, Marzetti E, Arosio B, Cesari M. Sarcopenia and Menopause: The Role of Estradiol. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:682012.
7. La Colla A, Pronsato L, Milanese L, Vasconsuelo A. 17 β -Estradiol and testosterone in sarcopenia: Role of satellite cells. *Ageing Res Rev*. 2015 Nov;24(Pt B):166-77.
8. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(5):889-96.
9. Greising SM, Baltgalvis KA, Lowe DA, Warren GL. Hormone therapy and skeletal muscle strength: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009; 64:1071-108.
10. Bea JW, Zhao Q, Cauley JA, LaCroix AZ, Bassford T, Lewis CE, Jackson RD, Tylavsky FA, Chen Z. Effect of hormone therapy on lean body mass, falls, and fractures: 6-year results from the Women's Health Initiative hormone trials. *Menopause*. 2011;18(1):44-52.
11. Kim SW, Kim R. The association between hormone therapy and sarcopenia in postmenopausal women: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2008-2011. *Menopause*. 2020;27(5):506-511.
12. Javed AA, Mayhew AJ, Shea AK, Raina P. Association Between Hormone Therapy and Muscle Mass in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(8): e1910154.
13. Maltais ML, Desroches J, Dionne JJ. Changes in muscle mass and strength after menopause. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2009;9(4):186-97.
14. Sipilä S, Poutamo J. Muscle performance, sex hormones and training in peri-menopausal and post-menopausal women. *Scand J Med Sci Sports*. 2003;13(1):19-25.
15. Seeley DG, Cauley JA, Grady D, Browner WS, Nevitt MC, Cummings SR. Is postmenopausal estrogen therapy associated with neuromuscular function or falling in elderly women? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med*. 1995;155(3):293-9.
16. Nedergaard A, Henriksen K, Karsdal MA, Christiansen C. Menopause, estrogens and frailty. *Gynecol Endocrinol*. 2013; 29:418-423.
17. Cawthon PM, Fox KM, Gandra SR, Delmonico MJ, Chiou CF, Anthony MS, Sewall A, Goodpaster B, Satterfield S, Cummings SR, Harris TB; Health, Aging and Body Composition Study. Do muscle mass, muscle density, strength, and physical function similarly influence risk of hospitalization in older adults? *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(8):1411-9.
18. Skelton DA, Phillips SK, Bruce SA, Naylor CH, Woledge RC. Hormone replacement therapy increases isometric muscle strength of adductor pollicis in post-menopausal women. *Clin Sci (Lond)*. 1999; 96:357-364.
19. Sipilä S, Taaffe DR, Cheng S, Puolakka J, Toivanen J, Suominen H. Effects of hormone replacement therapy and high-impact physical exercise on skeletal muscle in post-menopausal women: a randomized placebo-controlled study. *Clin Sci (Lond)*. 2001; 101:147-157.
20. Xu, Yang BS; Deng, Kai-Li BMS; Xing, Tian-Fang BMS; Mei, Ya-Qing BMS; Xiao, Su-Mei PhD. Effect of hormone therapy on muscle strength in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. 2020; 27(7): 827-835.
21. Câmara, Saionara M. A. PhD; Macêdo, Pedro R. S. MSc; Velez, Maria P. MD, PhD. Menopause hormone therapy and sarcopenia: the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Menopause*. 2023 30(3): 254-259.
22. Orsatti FL, Nahas EA, Maesta N, Nahas-Neto J, Buriñi RC. Plasma hormones, muscle mass and strength in resistance-trained postmenopausal women. *Maturitas*. 2008;59(4):394-404.
23. Chen HT, Chung YC, Chen YJ, Ho SY, Wu HJ. Effects of Different Types of Exercise on Body Composition, Muscle Strength, and IGF-1 in the Elderly with Sarcopenic Obesity. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(4):827-832.
24. Cho EJ, Choi Y, Jung SJ, Kwak HB. Role of exercise in estrogen deficiency-induced sarcopenia. *J Exerc Rehabil*. 2022;18(1):2-9.
25. The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;1;29(7):767-794.

COGNIÇÃO

As doenças neurodegenerativas associadas ao envelhecimento impactam a qualidade de saúde e de vida dos indivíduos acometidos, principalmente pela diminuição progressiva do desempenho cognitivo. Estratégias capazes de diminuir a ocorrência ou a progressão dessas doenças são motivo de intensas pesquisas e estudos. A terapia de reposição hormonal da menopausa (TH) atua sobre o tecido cerebral e, há muito tempo, pesquisadores tentam determinar seu impacto no desempenho cognitivo e na prevenção do desenvolvimento de demências.

Estudos experimentais realizados em animais e culturas celulares demonstram resultados favoráveis à ação estrogênica no tecido cerebral, concluindo que o estrogênio tem efeito protetor no cérebro^{1,2,3}. Da mesma forma, ensaio clínico demonstrou uma resposta proeminente e benéfica em marcadores da doença de Alzheimer em mulheres utilizando estradiol associado ou não à progesterona, sendo mais pronunciada em mulheres de maior risco (que carregavam o alelo APOE e4)⁴.

Diversos ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais prospectivos avaliaram o efeito da TH sobre a cognição e o risco de demência. Os resultados são heterogêneos e não permitem uma conclusão definitiva. Há diferença na metodologia em relação à idade das pacientes, aos tipos de testes de cognição aplicados, no tempo de observação, no tempo de menopausa em que se iniciou a TH e o tipo de terapia realizada.

Publicação recente de uma revisão sistemática e metanálise sobre o impacto da terapia de reposição hormonal da menopausa no risco de doença de Alzheimer e demência demonstra essa realidade. Na análise dos seis ensaios clínicos randomizados incluídos foi observado que, em mulheres com idade igual ou superior a 65 anos, a TH, quando comparada ao placebo, aumentou o risco de demência (RR = 1.38, IC 95%:

1.16–1.64, $p < 0.001$). Mas, esse risco foi maior nas usuárias de terapia estroprogestativa (RR = 1.64, IC 95%: 1.20–2.25, $p = 0.002$) e nulo para as usuárias de estrogênio isolado (RR = 1.19, IC 95%: 0.92–1.54, $p = 0.18$)⁵.

Já a compilação de dados dos 45 estudos observacionais incluídos na mesma publicação demonstrou que, utilizar TH determinou uma redução do risco de doença de Alzheimer (RR = 0.78, IC 95%: 0.64–0.95, $p = 0.013$) e de todas as causas de demência (RR = .81, IC 95%, 0.70–0.94, $p = 0.007$). Interessante que o efeito protetor ocorreu nas usuárias de terapia estrogênica isolada (RR = 0.86, IC 95%: 0.77–0.95, $p = 0.002$), mas foi nulo naquelas utilizando terapia estroprogestativa (RR = 0.910, IC 95%: 0.775–1.069, $p = 0.251$). Análises estratificadas do conjunto dos resultados indicaram ainda, que o início precoce de estrogênio isolado diminui o risco de demência em 32% e o início tardio demonstrou aumento de risco (apesar de não significante), independentemente do tipo de terapia⁵. Tais resultados endossam o último consenso publicado em 2018, que avaliou detalhadamente tais ensaios clínicos e concluiu que a TH, objetivando melhor desempenho cognitivo ou prevenção de demência em mulheres com idade superior a 65 anos não é recomendada.

A observação, principalmente nos estudos observacionais, de um melhor desempenho cognitivo nas mulheres que iniciaram TH nos primeiros anos, sugere haver uma “janela de oportunidade” para esse benefício. Entretanto, ensaios clínicos abordaram essa questão e demonstraram um efeito neutro da TH na cognição. Espeland MA e cols realizaram o Women Health Initiative Memory Study of Younger Women (WHIMSY) para avaliar o uso de estrógeno equino conjugado (EEC) associado ou não a acetato de medroxiprogesterona (AMP) em mulheres com idades entre 50 e 55 anos na cognição⁶. Os resultados não mostraram diferença entre o grupo tratado e o grupo

placebo na cognição global ($p=0,66$) e em nenhum domínio específico.

De maneira semelhante, o estudo Kronos Early Estrogen Prevention Study – Cognitive and Affective Study (KEEPS-Cog), um estudo auxiliar do Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) avaliou mulheres com idade média foi de 52,6 anos e tempo médio de pós-menopausa de 1,4 anos. Todos os tratamentos (EEC oral e estradiol transdérmico associados à progesterona micronizada) apresentaram impacto nulo na cognição, não demonstrando diferença entre os grupos para os desfechos avaliados⁷. (Nível de Evidência A)

Por fim, o *Early versus Late Intervention Trial with Estradiol cognitive endpoints* (ELITE-Cog),

estudo auxiliar do *Early versus Late Intervention Trial with Estradiol* (ELITE) comparou o uso de estradiol com placebo em mulheres com até seis (pós-menopausa inicial) ou com mais de 10 anos de pós-menopausa (pós-menopausa tardia). Não foram observadas diferenças entre os grupos, e os autores concluíram que o estradiol não acrescenta benefícios ou malefícios às habilidades cognitivas independentemente do tempo de menopausa⁸.

Vale citar que dois ensaios clínicos, apesar de pequenos, demonstraram um efeito protetor da TH naquelas mulheres que iniciaram seu uso logo após serem submetidas a histerectomia associada à ooforectomia bilateral^{9,10}.

Conclusões

- I. O uso de TH objetivando melhor desempenho cognitivo ou para prevenção de demência em mulheres com idade superior a 65 anos não é recomendado (A). **(concordância 100%)**
- II. Estudos observacionais são controversos quanto aos benefícios da TH na cognição. Muitos contribuem para a “janela de oportunidade” quando demonstram que mulheres sintomáticas e mais jovens possuem benefício cognitivo(B). **(concordância 100%)**
- III. Ensaios clínicos demonstraram efeito nulo na cognição quando iniciado em mulheres saudáveis e nos primeiros anos de pós-menopausa (A). **(concordância 80%)**
- IV. Existe a hipótese de que a TH proporciona benefício para domínios cognitivos específicos, de acordo com a região cerebral de melhor ação estrogênica (hipocampo). Isso pode ser um motivo para alguns resultados discordantes dos estudos (B). **(concordância 100%)**

Referências bibliográficas

1. Hogervorst E, Henderson VW, Brinton-Diaz RD, Gibbs R. Hormones, cognition and dementia. Cambridge: Cambridge University Press; 2009
2. Rossetti MF, Cambiasso MJ, Holschbach MA, Cabrera R. Oestrogens and Progestagens: Synthesis and Action in the Brain. J Neuroendocrinol. 2016 Jul;28(7).
3. Sherwin BB, Henry JF. Brain aging modulates the neuroprotective effects of estrogen on selective aspects of cognition in women: a critical review. Front Neuroendocrinol 2008;29:88-113.
4. Depypere H, Vergallo A, Lemerrier P, et al. Menopause hormone therapy significantly alters pathophysiological

- biomarkers of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2023; 19: 1320–1330.
5. Nerattini M, Jett S, Andy C, Carlton C, Zarate C et al. Systematic review and meta-analysis of the effects of menopause hormone therapy on risk of Alzheimer's disease and dementia. *Front. Aging Neurosci.* 2023, 15:1260427
 6. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA et al. Conjugated equine estrogens on Global Cognitive Function in Postmenopausal Women: the Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS). *JAMA.* 2004; 291:2959–68.
 7. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W. et al. Effects of Hormone Therapy on Cognition and Mood in Recently Postmenopausal Women: Findings from the Randomized, Controlled KEEPS–Cognitive and Affective Study. 2015 *PLoS Med* 12(6)
 8. Victor W, Henderson VW, St. John JA, Hodis HN et al. Cognitive effects of estradiol after menopause A randomized trial of the timing hypothesis *Neurology* 2016;87:699–708
 9. Phillips SM, Sherwin BB. Effects of estrogen on memory function in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1992;17:485–495.
 10. Sherwin BB. Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1988;13:345–357.

5

TH E QUALIDADE DE VIDA

Relator:

Jaime Kulak Júnior

Introdução

Existe uma certa complexidade da literatura a respeito da avaliação da qualidade de vida e terapêutica hormonal da menopausa (THM) entre mulheres na transição menopausal e pós-menopausa. Alguns dos instrumentos de avaliação mais utilizados são: qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), qualidade de vida específica da menopausa (QVEP) e qualidade de vida global (QVG). De modo geral, as mulheres mais severamente sintomáticas apresentam uma melhoria significativa na QVRS e QVEM, embora esta melhoria não seja significativa entre as mulheres assintomáticas ou com sintomatologia leve nas avaliações iniciais dos ensaios clínicos.

O objetivo primordial da terapêutica hormonal (TH) é o tratamento dos sintomas associados ao hipoestrogenismo. Entre eles podemos incluir: Sintomas vasomotores (como indicação primária de tratamento), distúrbios do humor e do sono e síndrome geniturinária da menopausa.

Sintomas vasomotores

Certamente os sintomas mais frequentes experimentados durante a menopausa incluem

as ondas de calor e/ou suores noturnos, conhecidos como sintomas vasomotores (SVM)^{1,2}. Até 80% das mulheres sofrem com os SVM durante transição menopausal e menopausa^{3,4} e são considerados os mais incômodos da fase do climatério, podendo persistir por 3-10 anos em média⁴. Estes sintomas vivenciados durante a perimenopausa e menopausa afetam a qualidade de vida das mulheres no climatério. As ondas de calor afetam as atividades diárias da maioria das mulheres, especialmente aquelas com sintomas mais frequentes/intensos³. Em uma coorte europeia que teve como objetivo determinar a prevalência e também o impacto na qualidade de vida relacionada com os SVM moderados a graves em mulheres na pós-menopausa e que não estavam fazendo terapêutica hormonal (THM)⁵. Este estudo demonstrou que a prevalência de VMS moderada a grave variou entre 31% na França e 52% na Itália. A maioria estava no grupo de mulheres que não queria usar tratamento hormonal, apesar de serem elegíveis. As ondas de calor e os suores noturnos tiveram um impacto maior nos afazeres da vida diária do que nas atividades de trabalho, e uma elevada

proporção de mulheres europeias relatou ter SVM moderada a grave, com sintomas que influenciam importantemente a qualidade de vida.

Terapêutica hormonal da menopausa (THM), contendo estrogênios isoladamente ou estrogênios juntamente com progestagênios num regime cíclico ou contínuo, é frequentemente recomendado para o alívio dos SVM. Em uma revisão da Cochrane que buscou comparar o uso de THM com placebo, foram encontrados 24 estudos somando mais de 3.300 participantes. Houve uma redução significativa na frequência semanal de ondas de calor para THM em comparação com placebo (-17,92, IC 95% -22,86 a -12,99). Isto foi equivalente a uma redução de 75% na frequência (IC 95% 64,3 a 82,3) para THM em relação ao placebo. A intensidade dos sintomas também foi significativamente reduzida em comparação ao placebo (OR 0,13, IC 95% 0,07 a 0,23) resultando em importante melhora da qualidade de vida. O abandono por falta de eficácia ocorreu significativamente mais frequentemente em terapia com placebo (OR 10,51, IC 95% 5,00 a 22,09).

Distúrbios do humor

Sabe-se que o risco de desenvolvimento de depressão em mulheres na transição menopausal é de 1,5 a 3 vezes maior do que em mulheres na pré-menopausa ou pós-menopausa tardia⁷. Apesar disso, o impacto da TH sobre o humor no climatério ainda é controverso. Duas revisões sistemáticas envolveram estudos que demonstraram tanto resultados positivos quanto negativos no que diz respeito à TH e depressão, não obtendo conclusões estatisticamente significativas⁸. Mesmo assim, parece que a TH pode ajudar a aliviar os sintomas depressivos associados à transição da menopausa^{8,9}, mas não nas mulheres na pós-menopausa tardia. No caso de condições depressivas mais graves, especialmente em mulheres na pós-menopausa, deve-se considerar a associação de antidepressivos ao tratamento hormonal⁸. Mulheres pós-menopá-

sicas com história de depressão e que obtiveram melhora com a TH podem apresentar recidiva dos sintomas após a suspensão do estrogênio⁷. Dessa forma, as evidências são inconsistentes para indicar o uso de THM no tratamento dos sintomas depressivos no climatério.

Distúrbios do sono

Queixas referentes à qualidade do sono são reportadas por 39 a 47% das mulheres perimenopáusicas e 35 a 60% das mulheres pós-menopáusicas, principalmente por aquelas que apresentam sintomas vasomotores¹⁰. A má qualidade de sono está relacionada com o aumento do risco cardiovascular, desenvolvimento de *diabetes mellitus* tipo 2, diminuição no rendimento diurno e piora significativamente a qualidade de vida¹¹. Apesar da alta prevalência no climatério, os distúrbios do sono são multifatoriais, tendo influências não apenas hormonais¹². Um ensaio clínico piloto comparou o uso de THM com placebo em mulheres na transição menopausal e com insônia, evidenciando melhora na qualidade do sono avaliado pela polissonografia e o Índice da Qualidade do Sono de Pittsburgh após 28 dias de tratamento¹³. Uma metanálise incluindo 15.468 mulheres concluiu que há melhora da qualidade do sono com o uso da TH naquelas mulheres que concomitantemente apresentam fogachos¹¹. Não houve diferença estatística quando mulheres sem essa queixa foram analisadas. Para as mulheres na pós-menopausa tardia, entende-se que os distúrbios do sono são resultantes de outros fatores que não a oscilação hormonal, e nesses casos, a TH não parece ser efetiva¹².

Síndrome geniturinária da menopausa

A síndrome geniturinária da menopausa (SGM) ocorre como consequência do hipoestrogenismo, característico do período peri e pós-menopáusico e é caracterizada por alterações histológicas e funcionais dos órgãos genituriná-

rios, levando à atrofia, ressecamento e ardência genital, diminuição da lubrificação vaginal e dispareunia, além de sintomas urinários como incontinência de urgência, disúria e infecções urinárias de repetição¹⁴. O tratamento mais efetivo para as alterações atróficas da SGM é o uso de terapia estrogênica sistêmica ou vaginal em baixas doses. A via vaginal é a preferencial quando os sintomas são apenas geniturinários. Pesquisas internacionais como os estudos VIVA e REVIVE exploraram ainda mais a dimensão afetada pela SGM e que demonstram influência negativa no trabalho, na atividade social e outros aspectos

do bem-estar pessoal^{15,16}. Além disso, outros dados indicaram que a SGM está associada a um impacto clinicamente significativo na qualidade de vida que pode ser comparável ao visto em condições graves, como artrite, obstrução crônica doença pulmonar, asma e síndrome do intestino irritável. Vários tratamentos locais com estrogênio são igualmente eficazes na reversão dos sintomas de SGM, incluindo dispareunia e outra disfunção sexual associada, isoladamente ou mesmo combinada com TH sistêmica, e serão discutidos em capítulo específico dentro deste consenso.

Conclusões

- I. Os sintomas climatéricos estão associados à piora da qualidade de vida na menopausa (B). **(concordância 100%)**
- II. A THM pode melhorar sintomas específicos da menopausa e qualidade de vida em mulheres sintomáticas no climatério (B). **(concordância 100%)**
- III. A THM reduz de forma significativa a intensidade e frequência dos sintomas vasomotores com impacto positivo na qualidade de vida em mulheres no climatério (A). **(concordância 100%)**
- IV. Existem evidências de que a THM melhora o humor e bem-estar em mulheres na perimenopausa não deprimidas (B). **(concordância 80%)**
- V. A THM melhora a qualidade do sono em mulheres com problemas SVM, reduzindo os despertares noturnos. Estrogênio pode ter algum efeito no sono, independentemente dos SVM (B). **(concordância 100%)**
- VI. Estrogênio utilizado por via vaginal são eficazes e geralmente seguros para o tratamento da SGM, com absorção sistêmica mínima, e são preferidos às terapias sistêmicas quando o TE é usado apenas para sintomas geniturinários. (A). **(concordância 100%)**

Referências bibliográficas

1. E.W. Freeman, M.D. Sammel, H. Lin, Temporal associations of hot flashes and depression in the transition to menopause, *Menopause* 16 (4) (2009) 728-734,
2. R.E. Williams, K.B. Levine, L. Kalilani, J. Lewis, R.V. Clark, Menopause-specific questionnaire assessment in US population-based study shows negative impact on health-related quality of life, *Maturitas* 62 (2) (2009) 153-159,
3. E.W. Freeman, M.D. Sammel, H. Lin, Z. Liu, C.R. Gracia, Duration of menopausal hot flashes and associated risk factors, *Obstet. Gynecol.* 117 (5) (2011) 1095-1104,
4. E.W. Freeman, M.D. Sammel, R.J. Sanders, Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn ovarian aging study cohort, *Menopause* 21 (9) (2014) 924-932,
5. Prevalence and quality-of-life burden of vasomotor symptoms associated with menopause: A European cross-sectional survey. Rossella E. Nappi, Emad Siddiqui, Lora Todorova, Carol Rea, Eric Gemmen, Neil M. Schultz. *Maturitas* 167 (2023) 66-74
6. MacLennan_AH, Broadbent_JL, Lester_S, Moore_V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flashes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD002978.
7. Schmidt PJ, Ben Dor R, Martinez PE, Guerrieri GM, Harsh VL, Thompson K, et al. Effects of Estradiol Withdrawal on Mood in Women With Past Perimenopausal Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(7):714-26.
8. Toffol E, Heikinheimo O, Partonen T. Hormone therapy and mood in perimenopausal and postmenopausal women: a narrative review. *Menopause*. 2015;22(5):564-78.
9. Rubinow DR, Johnson SL, Schmidt PJ, Girdler S, Gaynes B. efficacy of estradiol in perimenopausal depression: so much promise and so few answers. *Depress Anxiety*. 2015;32(8):539-49.
10. Kravitz HM, Joffe H. Sleep during the perimenopause: a SWAN story. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38(3):567-86.
11. Cintron D, Lipford M, Larrea-Mantilla L, Spencer-Bonilla G, Lloyd R, Gionfriddo MR, et al. Efficacy of menopausal hormone therapy on sleep quality: systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;55(3):702-11
12. Jehan S, Jean-Louis G, Zizi F, Auguste E, Pandi-Perumal SR, Gupta R, et al. Sleep, Melatonin, and the Menopausal Transition: What Are the Links? *Sleep Sci*. 2017;10(1):11-8.
13. Silva BH, Martinez D, Wender MC. A randomized, controlled pilot trial of hormone therapy for menopausal insomnia. *Arch Womens Ment Health*. 2011;14(6):505-8.
14. Portman DJ, Gass ML, Panel VATCC. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 2014;21(10):1063-8.
15. Nappi RE, Palacios S, Panay N, Particco M, Krychman ML. Vulvar and vaginal atrophy in four European countries: evidence from the European REVIVE Survey. *Climacteric*. (2016) 19:188-97.
16. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA)—results from an international survey. *Climacteric*. (2012) 15:36-44.

6

TH E DOENÇA CARDIOVASCULAR

Relatores:

César Eduardo Fernandes

Luciano de Melo Pompei

Poli Mara Spritzer

Marcelo Luis Steiner

Metanálise dos estudos clínicos

No ano de 2015, a *Cochrane* atualizou sua revisão sobre o efeito da terapêutica hormonal da menopausa (TH) na prevenção de doenças cardiovasculares em mulheres na pós-menopausa¹. Foram avaliados resultados de 19 ensaios clínicos com seguimento mínimo de 6 meses. A análise combinada dos estudos demonstrou que a TH possui efeito nulo na prevenção primária e secundária de mortalidade por qualquer causa, morte por doença cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, angina ou revascularização. Por outro lado, foi observado aumento no risco de evento de tromboembolismo venoso (RR 1.92, IC 95% 1.36 a 2.69), tromboembolismo pulmonar (RR 1.81, IC 95% 1.32 a 2.48) e acidente vascular cerebral (RR 1.24, IC 95% 1.10 a 1.41). Entretanto, análise dos resultados referentes apenas a população que iniciou TH antes de completar 10 de pós-menopausa, demonstrou que as usuárias do tratamento apresentaram menor mortalidade (RR 0.70, IC 95% 0.52 a 0.95) e doença cardíaca coronariana (RR 0.52, IC 95% CI 0.29 a 0.96), apesar de manter o risco para eventos tromboembólicos¹.

Em 2020, um grupo coreano publicou revisão sistemática e metanálise sobre terapêutica hormonal e doença cardiovascular. Foram incluídos na análise final 26 ensaios clínicos randomizados e 47 estudos observacionais. O aumento do risco de eventos tromboembólicos foi consistente em ambos os tipos de estudos [Estimativa resumida (ER) - ensaios clínicos, 1.70, IC 95% 1.33–2.16; estudos observacionais, 1.32, IC 95% 1.13–1.54]. De maneira semelhante à publicação da *Cochrane*, os resultados da análise conjunta dos ensaios clínicos e estudos observacionais mostram efeito nulo para doenças cardiovasculares em todos os desfechos avaliados e a análise exclusiva dos estudos observacionais demonstrou proteção para infarto do miocárdio (ER - 0.79, IC 95% 0.75 –0.84)².

Os resultados da análise conjunta dos estudos observacionais demonstraram também que a diminuição do risco para infarto do miocárdio foi independente do regime utilizado (estrogênio isolado ou estroprogestativo), do tempo de início (precoce ou tardio) e da ocorrência ou não de doenças prévias. A via não oral e a utilização por mais de 5 anos também foram protetoras².

Na análise dos resultados destas metanálises, algumas características dos ensaios clínicos incluídos precisam ser ponderadas. A maioria delas incluiu mulheres com idade superior a 60 anos, não foi feita avaliação de acordo com o tipo de estrogênio ou progestagênios utilizados, tipo de via (oral ou não oral) e o tempo médio de acompanhamento foi inferior a 4 anos. Além disso, os ensaios referentes ao estudo *Women's Health Initiative* (WHI), com todas as considerações metodológicas discutidas neste capítulo, contribuem com mais de 60% para o resultado agrupado final em todos os desfechos avaliados nestas metanálises. Já os estudos observacionais possuem limitações metodológicas e têm menor força de evidência, entretanto, possuem maior tempo de seguimento e são conduzidos num contexto mais próximo da assistência prática real.

Estudo WHI – fase de intervenção

O *Women's Health Initiative* (WHI) foi um grande estudo randomizado, o único até hoje com esta dimensão, controlado por placebo, com o objetivo de avaliar os efeitos da TH no risco cardiovascular e de cânceres, em especial, de mama, além da saúde óssea, entre outros. Este estudo foi realizado nos Estados Unidos e a inclusão de participantes se iniciou em 1993. Houve dois braços – em um deles, as mulheres com útero intacto receberam estrogênios conjugados (EC) 0,625mg/dia associado a acetato de medroxiprogesterona (AMP) 2,5mg/dia ou placebo; no outro braço, as mulheres histerectomizadas receberam EC 0,625mg/dia isolado ou placebo³.

A comissão independente para monitorização de segurança do estudo recomendou interromper o braço estroprogestativo antes do prazo previsto de duração do estudo. Dois anos depois, o *National Institutes of Health*, dos Estados Unidos, decidiu interromper também o braço estrogênico isolado⁴.

Dessa forma, segundo as primeiras publicações, o braço estroprogestativo teve uma dura-

ção média de 5,2 anos e o estrogênico isolado, 6,8 anos^{3,4}.

No braço estroprogestativo, foram encontrados risco relativo (RR) associados à TH de 1,29 com intervalo de confiança de 95% (IC95) de 1,02 a 1,63 para doença coronariana, RR de 1,41 (IC95: 1,07 – 1,85) para acidente vascular cerebral (AVC) e 2,14 (IC95: 1,58 – 2,82) para doença tromboembólica venosa (DTEV). O índice global contemplando todos os desfechos de saúde analisados no estudo obteve RR 1,15 (IC95: 1,03 – 1,28). Todos os RR apresentados obtiveram significância estatística³.

Já no braço estrogênico isolado, o RR para doença coronariana foi 0,91 (0,75 – 1,12); para AVC, 1,39 (1,10 – 1,77); e para DTEV, 1,33 (0,99 – 1,79). Para o índice global, o RR foi 1,01 (0,91 – 1,12). Todos os RR apresentados sem significância estatística, exceto o de AVC⁴.

A principal crítica que recai sobre o estudo WHI se deve ao fato do longo tempo decorrido entre a menopausa e o início da TH. No braço combinado, mais de dois terços das mulheres apresentavam 60 anos ou mais no momento da randomização e mais de 20% tinham 70 anos ou mais³. Algo muito similar foi observado no braço estrogênico isolado⁴. A grande maioria tinha apresentado sua menopausa mais de 10 anos antes do início do tratamento hormonal⁵.

No estudo *Nurses' Health Study* (NHS), um grande estudo observacional de relevância, que havia mostrado resultados discrepantes em relação ao WHI, as mulheres eram mais jovens na inclusão, tinham menos tempo de pós-menopausa e eram mais propensas a apresentarem sintomas vasomotores^{6,7}.

Considerando o tempo decorrido de pós-menopausa, no próprio estudo WHI, mulheres com 10 anos ou menos de pós-menopausa não tiveram acréscimo de risco, enquanto aquelas com mais de 20 anos tiveram⁸.

Essas informações reforçam a ideia de um momento propício para início da TH, período este que tem sido denominado de janela de oportunidade^{9,10}.

Estudo WHI- seguimento

Após a interrupção do tratamento hormonal, período conhecido como fase de intervenção do estudo WHI, as participantes continuaram sendo seguidas, período conhecido como fase pós-intervenção⁵.

Em publicação contemplando mediana de 8,2 anos de pós-intervenção e 13,2 anos no total para as mulheres do braço estroprogestativo, e 6,6 anos pós-intervenção e 13,0 anos no total para aquelas do braço estrogênico isolado, o RR para doença coronariana foi 1,09 (IC95: 0,96 – 1,24) no braço estroprogestativo e 0,94 (IC95: 0,82 – 1,09) no estrogênico isolado. Para todos os eventos cardiovasculares agrupados, o RR foi 1,08 (1,00 – 1,15) e 1,06 (0,98 – 1,15), respectivamente. Para mortalidade cardiovascular, os riscos foram, respectivamente, 0,97 (0,83 – 1,14) e 0,97 (0,82 – 1,16). Ao se analisar a mortalidade por todas as causas juntas, os RRs foram 0,99 (0,91 – 1,08) e 0,99 (0,90 – 1,10), respectivamente para braços estroprogestativo e estrogênico isolado⁵.

Em publicação posterior, agora com 18 anos de seguimento cumulativo, o RR para mortalidade cardiovascular (dois braços associados) foi de 1,00 (0,92 – 1,08) e a mortalidade por todas as causas agrupadas foi de 0,99 (0,94 – 1,03)⁵.

Para a faixa etária de 50-59 anos (quando da inclusão no estudo), houve tendência de associação entre a TH e redução de risco de mortalidade por todas as causas, com RR de 0,89 (0,79 – 1,01, com $p=0,06$), enquanto para as de 70-79 o RR foi 1,03 (0,96 – 1,10)¹¹.

Risco para mulheres com menos de 60 anos ou menos de 10 anos de pós-menopausa

De maneira geral, as evidências sugerem que a terapêutica hormonal iniciada entre a transição menopausal e até os primeiros 10 anos da menopausa – período considerado como janela de oportunidade – oferece efeitos favoráveis ao risco de doença coronariana e mortalidade por

todas as causas^{12,13}. O racional biológico desta observação está no fato de mulheres na perimenopausa ou nos primeiros anos de pós-menopausa terem maior possibilidade de possuir endotélio vascular sadio, no qual o estrogênio teria uma atuação anti-inflamatória e inibitória ao desenvolvimento de uma doença aterosclerótica. De maneira diversa, num endotélio comprometido, normalmente mais comum em mulheres mais idosas e com longo tempo de pós-menopausa, ele teria uma atuação inflamatória, favorecendo a desestabilização da placa de ateroma e levando a um desfecho cardiovascular aterotrombótico¹⁴.

No ano de 2006, Salpeter SR e cols publicaram uma metanálise cujo objetivo era avaliar o efeito da TH na doença coronariana em mulheres na pós-menopausa “recente” (< 10 anos de tempo de menopausa ou < 60 anos de idade) ou “tardia” ($\geq$ a 10 anos de pós-menopausa ou $\geq$ 60 anos). Foram incluídos 23 ensaios clínicos e na análise agrupada dos resultados foi observado que a TH diminuiu os eventos coronarianos nas mulheres de menopausa “recente” (OR 0.68; IC 95% - 0.48 a 0.96), mas foi nulo nas “tardias” (OR 1.03; IC 95% - 0.91 a 1.16)¹⁵.

Análise dos resultados restritos à população que iniciou TH antes de completar 10 de pós-menopausa demonstrou, em revisão sistemática realizada pela Cochrane, que as usuárias da terapia apresentaram menor mortalidade (RR 0.70, IC 95% 0.52 a 0.95) e doença cardíaca coronariana (RR 0.52, IC 95% CI 0.29 a 0.96), mas mantiveram o risco aumentado para eventos tromboembólicos¹. Outra revisão sistemática e metanálise avaliando terapêutica hormonal e mortalidade fez uma subanálise de 5 ensaios clínicos, 2 com população de idade média inferior a 60 anos no momento da inclusão e 3 com tratamento iniciando antes de 10 anos de pós-menopausa. Foi observado que a terapêutica hormonal reduziu a mortalidade em 30% (RR 0.70; IC 95% 0.52 – 0.95)¹⁶.

No ano de 2019, Nudy M e cols realizaram revisão sistemática e metanálise com objetivo

de avaliar o impacto da “janela de oportunidade” da terapêutica hormonal na mortalidade, doença cardíaca coronariana e acidente vascular cerebral. Foram incluídos 31 ensaios clínicos. Os autores observaram que, apesar da grande heterogeneidade dos resultados, o uso de TH reduziu mortalidade por qualquer causa e por doença cardíaca nas mulheres que iniciaram o tratamento mais precoce, mas não naquelas que iniciaram mais tardiamente. Vale citar que o risco de acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório e embolismo sistêmico manteve-se alto, independentemente da idade de início e aumentou conforme a idade média aumentava¹⁷.

Síndrome metabólica, composição corporal e risco cardiovascular

As doenças cardiovasculares (DCV) são as doenças não transmissíveis mais comuns no Brasil e no mundo, aumentam sua prevalência com o envelhecimento e são responsáveis por aproximadamente um terço de todas as mortes globalmente¹⁸.

A partir da transição menopáusica com frequência, o perfil lipídico torna-se mais desfavorável, ocorre aumento da pressão arterial e da adiposidade abdominal, bem como redução da massa magra, que são atribuídos à queda da produção ovariana de estrogênio e ao próprio envelhecimento^{19,20}. O aumento na adiposidade central, principalmente na gordura visceral, em comparação a mulheres na pré-menopausa é independente da idade²¹, enquanto que o aumento de peso ao longo dos anos pode ser relacionado mais com o envelhecimento do que com as alterações hormonais da menopausa. Neste sentido, alterações no estilo de vida, como o sedentarismo neste período, podem exercer influência negativa sobre estas alterações de composição corporal. Orientações quanto à dieta saudável e atividade física regular para reduzir o risco metabólico e cardiovascular em mulheres na pós-menopausa devem fazer parte da atenção à saúde da mulher no climatério^{21,22}. É importante

ressaltar que a TH não contribui para o ganho de peso e pode atenuá-lo, especialmente se acompanhada por um estilo de vida mais saudável²³.

Cerca de 20 a 25% das mulheres tem Síndrome Metabólica (SM) no período climatérico. A SM está associada a um perfil de inflamação crônica de baixo grau, e aceleração do processo de aterosclerose, e é considerada uma condição de risco para DCV²⁴. De fato, a presença de sintomas vasomotores, especialmente se mais intensos, tem sido associada a maior predisposição para SM e ao risco de eventos cardiovasculares^{9,25}. Desta forma, a indicação da TH para alívio dos sintomas na paciente climatérica com SM deve ser avaliada de forma individualizada, estimando riscos e benefícios⁹.

Se a decisão for pela prescrição da TH, a utilização da via não oral deve ser privilegiada, pois evita o mecanismo de primeira passagem hepática e a ativação de citocinas pró-inflamatórias decorrentes do metabolismo hepático do estrogênio que ocorre após ingestão oral^{22,24}. No entanto, embora apresente-se como mais segura nas pacientes hipertensas, dislipidêmicas ou com SM, são ainda necessários estudos randomizados e controlados que comparem as duas vias em relação à ocorrência de eventos cardiovasculares²². Uma questão ainda em aberto é sobre se doses mais baixas de estradiol por via oral poderiam exercer menor influência sobre os mesmos parâmetros de inflamação e de coagulação em comparação às doses plenas convencionais.

A escolha do progestagênio pode também ser importante para pacientes com risco para DCV. Evidências atuais sugerem que a progesterona natural micronizada e a didrogesterona têm pouco efeito sobre fatores cardiometabólicos e exerceriam menor oposição aos efeitos benéficos do estrogênio, devendo ser preferidas para a TH de mulheres com útero²⁵⁻²⁸.

Com referência ao uso da tibolona em mulheres com risco para DCV, os dados atuais são mais esparsos e os estudos disponíveis incluem pequeno número de participantes e são de curta

duração. O estudo LIFT (*Long term Intervention on Fractures with Tibolone*), desenhado para avaliar o efeito da tibolona para prevenção de fraturas osteoporóticas, foi descontinuado após ser observado um aumento no risco absoluto de AVE, que foi 2,8 vezes maior em relação ao grupo placebo nas mulheres entre 60-69 anos²⁹. Por outro lado, uma revisão sistemática da Cochrane, que incluiu 4 ECRs, não mostrou aumento na taxa de AVE com o uso da tibolona, reconhecendo que grande parte dos estudos eram de baixa qualidade³⁰.

Diabetes Mellitus

A incidência de diabetes aumenta com a menopausa³¹ e metanálises evidenciam um aumento de eventos cardiovasculares em mulheres com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), aumento este 25-50% superior ao encontrado em homens na mesma condição^{32,33}. A American Heart Association (AHA) considera o diabetes como risco para DCV³⁴. Por outro lado, dados dos grandes ensaios clínicos randomizados demonstraram que a TH combinada ou com estrogênio isolado reduziu o diagnóstico de diabetes. No estudo WHI (subgrupo de mulheres entre 50-59 anos), houve uma redução no diagnóstico de DM de 26 casos a cada 10.000 mulheres tratadas/ano no grupo EEC e de 11 casos/10.000/ano no grupo EEC+MPA⁵. Uma metanálise apontou para uma redução de até 30% na incidência de DM2 em mulheres em TH¹⁵. No estudo HERS, em mulheres com doença cardiovascular estabelecida, o tratamento com estrogênio não piorou o controle glicêmico ao longo do seguimento e menos mulheres com glicemia de jejum alterada progrediram para DM2 no grupo estrogênio isolado³⁵. Há poucos estudos ainda que tenham avaliado o controle da glicose em mulheres diabéticas utilizando TH, tendo mostrado ausência de interferência ou melhora no controle^{36,37}.

Desta forma, embora a TH possa estar associada à redução da incidência de DM2,

ela não está aprovada e não deve ser utilizada para este fim⁹. Além disso, é preciso considerar que o diagnóstico de diabetes frequentemente está acompanhado de outros fatores de risco cardiovascular, como obesidade, hipertensão, SM, aterosclerose, hipertrigliceridemia, entre outros^{38,39}.

Assim, a escolha do tratamento para os sintomas da menopausa em mulheres com diabetes deve ser realizada de forma individualizada, eventualmente recomendando terapias não hormonais, em especial para as mulheres com DCV concomitante. Outras mulheres com diabetes, no entanto, após avaliação cuidadosa do risco cardiovascular, poderiam ter a prescrição de TH, com estrogênio transdérmico e progesterona micronizada ou dihidrogesteronona, por serem menos ativos metabolicamente⁴⁰.

Tromboembolismo venoso

A doença tromboembólica venosa apresenta uma incidência aproximada de 1 em cada 1.000 mulheres pós-menopáusicas/ano⁴¹, com mortalidade em cerca de 10% dos casos⁴².

Para mulheres que iniciaram TH oral com menos de 60 anos ou menos de 10 anos da menopausa, metanálise da Cochrane, incluindo ensaios clínicos randomizados, evidenciou aumento de risco para TEV (RR 1,74; IC 95% 1,11-2,73), em comparação com placebo ou não usuárias de TH¹.

Por outro lado, as evidências indicam menor risco de TEV com a TH por via transdérmica do que com a via oral. O estudo francês prospectivo *E3N Study* demonstrou uma associação de TEV com TH oral (*Hazard ratio* [HR] 1,7; IC95% 1,1 – 2,8) mas não com TH transdérmica (HR 1,1, IC95% 0,8 – 1,8)⁴³ e um estudo retrospectivo, com mais de 1 milhão de mulheres do Reino Unido, encontrou risco relativo para TEV com TH oral combinada, estrogênio isolado e estradiol transdérmico de 2,07 (IC95%: 1,86 – 2,23), 1,42 (IC95%: 1,22 – 1,66) e 0,82 (IC95%: 0,64 – 1,06), respectivamente⁴⁴. Metanálise com 22 estudos

(9 casos-controles, 9 coortes e 4 ensaios clínicos randomizados) evidenciou que não houve aumento no risco para TEV entre usuárias de TH não oral, seja combinada (OR 0.97 [0.9-1.06]) ou com estrogênio isolado (OR 0.95 [0.81-1.10]). No entanto, houve aumento no risco para TEV nas usuárias de TH oral combinada (OR 2.35 [1.9-2.9]) ou apenas com estrogênio oral (OR 1.43 [1.34-1.53]). A comparação, através de metanálise, entre TH não-oral vs. oral HT também mostrou risco aumentado para TEV com a via oral (OR 1.66 [1.39-1.98])⁴⁵. Mais recentemente, um estudo aninhado a bancos de dados do Reino Unido, com cerca de 80 mil mulheres (40-79 anos) com diagnóstico primário de TEV e em torno de 400 mil controles de mesma idade, confirmou mais uma vez uma maior razão de

chance para TEV com a TH oral combinada [OR 1,73 (1,65 a 1,81)] ou com estrogênio isolado [OR 1,40, (1,32 a 1,48)], em comparação a nenhuma exposição. Doses mais altas de TE oral conferiram maior risco de TEV do que doses mais baixas. Preparações transdérmicas não foram associadas a risco de TEV, o que foi consistente com diferentes regimes [OR geral ajustado 0,93 (0,87 a 1,01)]⁴⁶.

A progesterona micronizada pode ter efeito menos trombogênico que progestagênios⁴⁷. Doses baixas de estrogênio vaginal parecem não aumentar o risco de TEV⁹.

A tibolona, um esteroide sintético com ação estrogênica, progestagênica e androgênica, não demonstrou elevação no risco de TEV quando comparada ao placebo^{30,46}.

Conclusões

- I. O risco de evento cardiovascular aumenta quando a TH é iniciada em mulheres com mais de 60 anos, mais de 10 anos de pós-menopausa ou que apresentem elevado risco cardiovascular prévio (A). **(concordância 100%)**
- II. Em mulheres saudáveis existem evidências de benefícios cardiovasculares quando a TH é iniciada na transição menopáusica ou nos primeiros anos de pós-menopausa, no período denominado janela de oportunidade (A). **(concordância 100%)**
- III. A TH reduz a incidência de DM2 em mulheres na pós-menopausa, mas não é aprovada para este fim (A). **(concordância 100%)**
- IV. Após avaliação individualizada de risco para DCV, a TH com estradiol transdérmico pode ser utilizada para mulheres com SM ou diagnóstico de DM2, sem doença cardiovascular estabelecida (B). **(concordância 100%)**
- V. Nas mulheres com SM ou DM2, em que estiver indicada a TH, a via não oral é preferencial (B). **(concordância 100%)**
- VI. Estilo de vida saudável é recomendado para prevenção e tratamento do aumento de peso e de deposição de gordura abdominal. A TH não acarreta aumento de peso e pode ter efeito pequeno em atenuar estas alterações (B). **(concordância 100%)**
- VII. A TH por via oral aumenta o risco de eventos tromboembólicos venosos, embora este risco seja raro em mulheres entre 50 e 59 anos de idade (1/1000) (A). **(concordância 86,6%)**
- VIII. Em estudos observacionais, a TH com estradiol transdérmico não foi associada a risco de eventos tromboembólicos (B). **(concordância 100%)**
- IX. Estudos randomizados não demonstraram aumento de risco tromboembólico venoso com o uso da tibolona (B). **(concordância 100%)**
- X. O tipo de progestagênio parece influenciar no risco para TEV. Regimes com progesterona micronizada ou diidrogesterona podem ter menor risco do que outros progestagênios (B). **(concordância 100%)**
- XI. Estrogênio por via vaginal não aumenta o risco de TEV (D). **(concordância 93,3%)**

Referências bibliográficas

- Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, Gabriel Sanchez R, Knight B. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 3.
- Kim Ji-Eun, Chang J-H, Jeong M-J et al. A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases. *Sci Rep* 2020; 10: 20631.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-33.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004;291(14):1701-12.
- Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013;310(13):1353-68.
- Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC. The discrepancy between observational studies and randomized trials of menopausal hormone therapy. *Ann Intern Med*. 2004;140(9):764-5 [letter].
- Rossouw JE. Coronary heart disease in menopausal women: implications of primary and secondary prevention trials of hormones. *Maturitas*. 2005;51(1):51-63.
- Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297(13):1465-77.
- North American Menopause Society. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767-794.
- de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV et al. Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric*. 2016;19(4):313-5.
- Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE et al. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*. 2017;318(10):927-938.
- Oliver-Williams C, Glisic M, Shahzad S et al. The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2019 Mar 1;25(2):257-271.
- Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW et al. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *N Engl J Med* 2016; 374:1221-1231
- Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science*. 2005 Jun 10;308(5728):1583-7.
- Salpeter, S.R., Walsh, J.M.E., Greyber, E. et al. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. *J Gen Intern Med* 21, 363–366 (2006)
- Benkhadra K, Mohammed K, Nofal AA et al. Menopausal Hormone Therapy and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 100: 4021– 4028, 2015
- Nudy M, Chinchilli VM, Foy AJ. A systematic review and meta-regression analysis to examine the 'timing hypothesis' of hormone replacement therapy on mortality, coronary heart disease, and stroke. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019 Jan 18;22:123-131.
- Magnussen C, Ojeda FM, Leong DP, Alegre-Diaz J, Amouyel P, Aviles-Santa L, et al. Global Effect of Modifiable Risk Factors on Cardiovascular Disease and Mortality. *N Engl J Med*. 2023;389(14):1273-85.
- Greendale GA, Sternfeld B, Huang M, Han W, Karvonen-Gutierrez C, Ruppert K, et al. Changes in body composition and weight during the menopause transition. *JCI Insight*. 2019;4(5).
- Chen Z, Bassford T, Green SB, Cauley JA, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Postmenopausal hormone therapy and body composition--a substudy of the estrogen plus progestin trial of the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(3):651-6.
- Spritzer PM, Oppermann K. Weight gain and abdominal obesity at menopause. *Climacteric*. 2013;16(2):292.
- Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):3975-4011.
- Colpani V, Oppermann K, Spritzer PM. Association between habitual physical activity and lower cardiovascular risk in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women: a population-based study. *Menopause*. 2013;20(5):525-31.
- Scarabin PY, Hemker HC, Clément C, Soisson V, Alhenc-Gelas M. Increased thrombin generation among postmenopausal women using hormone therapy: importance of the route of estrogen administration and progestogens. *Menopause*. 2011;18(8):873-9.
- Prior JC, Elliott TG, Norman E, Stajic V, Hitchcock CL. Progesterone therapy, endothelial function and cardiovascular risk factors: a 3-month randomized, placebo-controlled trial in healthy early postmenopausal women. *PLoS One*. 2014;9(1):e84698.
- Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *Jama*. 1995;273(3):199-208.
- Casanova G, Spritzer PM. Effects of micronized progesterone added to non-oral estradiol on lipids and cardiovascular risk factors in early postmenopause: a clinical trial. *Lipids Health Dis*. 2012;11:133.
- Kuba VM, Teixeira MA, Meirelles RM, Assumpcao CR, Costa OS. Dydrogesterone does not reverse the cardiovascular benefits of percutaneous estradiol. *Climacteric*. 2013;16(1):54-61.
- Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008;359(7):697-708.

30. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):Cd008536.
31. Antonio-Villa NE, Fernández-Chirino L, Vargas-Vázquez A, Fermín-Martínez CA, Aguilar-Salinas CA, Bello-Chavolla OY. Prevalence Trends of Diabetes Subgroups in the United States: A Data-driven Analysis Spanning Three Decades From NHANES (1988-2018). *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(3):735-42.
32. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia*. 2014;57(8):1542-51.
33. Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(7):538-46.
34. Cho L, Davis M, Elgendy I, Epps K, Lindley KJ, Mehta PK, et al. Summary of Updated Recommendations for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(20):2602-
35. Grady D, Applegate W, Bush T, Furberg C, Riggs B, Hulley SB. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS): design, methods, and baseline characteristics. *Control Clin Trials*. 1998;19(4):314-35.
36. Szmuiłowicz ED, Stuenkel CA, Seely EW. Influence of menopause on diabetes and diabetes risk. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5(10):553-8.
37. Xu Y, Lin J, Wang S, Xiong J, Zhu Q. Combined estrogen replacement therapy on metabolic control in postmenopausal women with diabetes mellitus. *Kaohsiung J Med Sci*. 2014;30(7):350-61.
38. Cobin RH, Goodman nf. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on Menopause-2017 Update. *Endocr Pract*. 2017;23(7):869-80.
39. Cho L, Kaunitz AM, Faubion SS, Hayes SN, Lau ES, Pristera N, et al. Rethinking Menopausal Hormone Therapy: For Whom, What, When, and How Long? *Circulation*. 2023;147(7):597-610.
40. Maas A, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, van Dijken D, Hamoda H, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021;42(10):967-84.
41. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost*. 2000;83(5):657-60.
42. Canonico M, Plu-Bureau G, O'Sullivan MJ, Stefanick ML, Cochrane B, Scarabin PY, et al. Age at menopause, reproductive history, and venous thromboembolism risk among postmenopausal women: the Women's Health Initiative Hormone Therapy clinical trials. *Menopause*. 2014;21(3):214-20.
43. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, Olie V, Plu-Bureau G, Oger E, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(2):340-5.
44. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost*. 2012;10(11):2277-86.
45. Rovinski D, Ramos RB, Figuera TM, Casanova GK, Spritzer PM. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2018;168:83-95.
46. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2019;364:k4810.
47. Canonico M, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Olié V, Scarabin PY. Activated protein C resistance among postmenopausal women using transdermal estrogens: importance of progestogen. *Menopause*. 2010;17(6):1122-7.



TH E CÂNCER DE MAMA

Relatores:

Luciano de Melo Pompei
 Rogério Bonassi Machado
 Wallace George Viana e Silva
 Nilson Roberto de Melo
 César Eduardo Fernandes

O risco de câncer de mama no que diz respeito à TH é uma preocupação que contempla tanto usuárias quanto médicos, sendo a principal razão pela qual uma ou ambas as partes temem sua prática¹. Isto pode ser explicado pela ampla divulgação da elevação de risco, de formas muitas vezes distorcidas, por parte de estudos realizados para a avaliação destes desfechos. Há potenciais diferenças nas quais as diferentes formas de TH podem influenciar neste risco. Os tipos de progestagênios, o momento do início e a duração da TH, além das condições individuais e familiares de cada candidata podem ter um grande impacto neste risco.

Terapia estroprogestativa

No WHI, o regime contínuo de estrogênios conjugados com medroxiprogesterona provocou um aumento de risco para câncer de mama com RR de 1,26 (IC95%: 1,00 a 1,59), ou 8 casos extras para cada 10.000 usuárias². Esta tendência é reproduzida também em outros estudos observacionais, como o *Nurses' Health Study*³, RR de 1,32 (IC95%: 1,14 a 1,54), o *Million Women*

*Study*⁴, RR 1,30 (IC95%: 1,21 a 1,40) e o E3N⁵, RR 1,29 (IC95%: 1,02 a 1,65). Este último, entretanto, começou a demonstrar diferenças entre os progestagênios utilizados, conferindo menor ou nenhum risco para a progesterona micronizada (RR 1,00 ;IC95%: 0,83 a 1,22) e para a didrogesterona (RR 1,16; IC95%: 0,94 a 1,43), ao passo que para os demais progestagênios o RR foi de 1,69 (IC95%: 1,50 a 1,91). Vinogradova e colaboradores⁶, em 2020, demonstrou um risco também elevado para a terapia estroprogestativa (RR 1,79; IC95%: 1,73 a 1,85), com risco menor se utilizada didrogesterona (RR 1,24; IC95%: 1,03 a 1,48). Após a suspensão, os riscos tendem a reduzir após 5 anos de uso, se aproximando ao risco de não usuárias.

Terapia estrogênica

Comparado com placebo, as mulheres randomizadas do WHI que receberam apenas estrogênios conjugados demonstraram uma redução não significativa do risco para câncer de mama, RR 0,80 (IC95%: 0,62 a 1,04)⁷, que se tornou significativa na fase de pós-intervenção, RR de 0,71 (IC95%: 0,52 a 0,99)⁸. Em

estudos observacionais, estrogênios isolados, independente da dose e da via, demonstraram riscos relativos maiores do que o WHI, porém menores do que em comparação à terapia estroprogestativa. O *Nurses' Health Study*³ revelou RR de 1,32 (IC95%: 1,14 a 1,54), o *Million Women Study*⁴, 1,30 (IC95%: 1,21 a 1,40), o E3N⁵, 1,29 (IC95%: 1,02 a 1,65) e o Vinogradova⁶, 1,15 (IC95%: 1,09 a 1,21).

Tibolona

Os estudos sobre tibolona são mais limitados devido a amostras de números reduzidos. Há apenas um estudo randomizado: estudo *Long-Term Intervention on Fractures with Tibolone* (LIFT), que mostrou RR de 0,32 (IC95%: 0,13 a 0,80) para a tibolona 1,25mg em comparação ao placebo, mas foi interrompido precocemente por elevação de risco de acidente vascular encefálico⁹. Já em estudos observacionais, como o *Million Women Study*⁴, que apresentou RR de 1,45 (IC95%: 1,25 a 1,68) e o *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, de 2019, apresentou RR 1,57 (IC 95%: 1,43 a 1,72)¹⁰. O primeiro pode ter tido viés de seleção, por ser de livre prescrição. Um estudo em 2007 demonstrou não elevação de risco para tibolona (RR 0,86; IC95% 0,65 a 1,13) apenas quando foi a única substância utilizada. Já quando era precedida por um esquema estroprogestativo, seu risco aumentou a 1,29 (IC95%: 1,09 a 1,52)¹¹.

Risco atribuível para câncer de mama

A forma como se deve expor o risco cria um grande impacto na percepção da mulher que fará a TH, muito em conta por se tratar, na maioria, de público leigo. Segundo dados do estudo *Women's Health Initiative* (WHI), o risco relativo (RR) para câncer de mama em terapia estroprogestativa foi de 1,26 (IC95%: 1,00 a 1,59), ou seja 26% de acréscimo de risco para usuárias. Contudo, em termos de taxas absolutas, os números são pequenos: houve 8 casos a mais

para cada 10.000 mulheres que utilizaram a TH, ao que se denomina risco atribuível. Segundo Machado et al., ao informar os riscos de uma ou de outra maneira, o risco relativo traz à mulher uma preocupação muito maior do que o risco atribuível¹².

Uso de TH em mulheres com risco genético para câncer de mama

Em populações de alto risco para câncer de mama, como as portadoras de BRCA-1 e BRCA-2 ou antecedentes familiares significativos, os estudos são insuficientes para se fazer qualquer afirmação, embora não demonstrem acréscimo de risco além dos riscos que tais mulheres já apresentam. Como tais mulheres já têm riscos basais muito elevados, a TH normalmente não é indicada^{13,14,15}. Para as portadoras de BRCA-1 e BRCA-2 que se submeteram a ooforectomia bilateral profilática, a TH não aumentou o risco de câncer de mama em comparação às não usuárias, porém, pode haver um possível efeito protetor do estrogênio isolado, com uma taxa acumulada em 10 anos de 12% nas que apenas usaram estrógenos, comparada com 22% para aquelas sob TH combinada. O risco absoluto de câncer de mama é baixo em mulheres jovens e a TH é considerada aceitável¹⁶.

Efeitos da TH após o tratamento do câncer de mama

Há 2 estudos randomizados que avaliaram a TH após o tratamento de câncer de mama: o *Hormonal Replacement Therapy After Breast Cancer – Is it safe?* (HABITS)^{17,18} e o Estudo de Estocolmo, e trouxeram dados conflitantes. O HABITS, após uma média de 2,1 anos de seguimento, foi interrompido por demonstrar um risco inaceitável para sua continuidade (RR 2,4 - IC95%: 1,3 a 4,2). Já o Estudo de Estocolmo, com média de seguimento de 4,1 anos, não demonstrou aumento de risco de recidiva (RR 0,82 IC95%: 0,35 a 1,9), mas um maior risco

de câncer de mama contralateral, com RR 3,6 (IC95%: 1,2 a 10,9)^{19,20}.

Sobre a tibolona, o estudo *Livial Intervention Following Breast Cancer: Efficacy, Recurrence And Tolerability Endpoints* (LIBERATE) randomizou 3.098 mulheres entre placebo e tibolona 2,5mg, numa média de 3,1 anos de seguimento, também elevou o risco de recorrência, RR de 1,40 (IC 95%: 1,14 a 1,70), mas sem aumentar a mortalidade²¹.

Em resumo, em situações excepcionais, há possibilidade de uso, desde que a paciente seja extensamente esclarecida sobre risco e benefícios e sobre as lacunas de conhecimento, e se indicada, preferencialmente na menor dose e pelo menor tempo necessário.

Efeitos da TH sobre a densidade mamária

Diferentes regimes de TH podem estar associados a um aumento na densidade mamária, especialmente os regimes estroprogestativos^{2,5,22}, efeito mais pronunciado no primeiro ano da terapia e revertido a níveis próximos ao pré-tratamento a partir de 2 anos de sua suspensão. Tibolona e terapia estrogênica isolada não estão associados à elevação significativa da densidade mamária^{7,23,24}. Mamas mais densas podem refletir em maior frequência de alterações mamográficas e, conseqüentemente, a mais biópsias desnecessárias ou atraso no diagnóstico do câncer de mama^{2,3,25} (nível de Evidência: B).

Conclusões

- I. O risco de câncer de mama associado ao uso da TH é pequeno, com incidência anual de menos de 1 caso por 1.000 mulheres (A). **(concordância 100%)**
- II. Os dados existentes não permitem afirmar taxativamente sobre diferenças quanto ao risco conforme tipo, dose e vias de administração. Todavia, há indicações de que a TH combinada contendo progesterona micronizada ou a didrogesterona ofereça menor risco de desenvolver câncer de mama do que com outros progestágenos e que a maior duração pode conferir mais risco (B). **(concordância 100%)**
- III. As candidatas devem ser aconselhadas sobre o risco de câncer de mama antes da terapia, baseados nos dados individuais de seu risco, especialmente nos modificáveis, como obesidade, consumo de álcool e sedentarismo (C). **(concordância 100%)**
- IV. O único grande ensaio randomizado (WHI) não revelou aumento de risco com estrogênio isolado e mostrou aumento com regime terapêutico estroprogestativo após 5 anos de uso. Estudos de observação mostram aumento de risco com os estrogênios isolados, porém menores do que o observado com regimes de TH estroprogestativa (A). **(concordância 100%)**
- V. Há evidência de que a TH administrada a mulheres portadoras de mutação BRCA-1 e submetidas a ooforectomia profilática não aumente o risco de desenvolver câncer de mama (B). **(concordância 100%)**
- VI. O efeito da tibolona no risco de câncer de mama permanece inconclusivo (B). **(concordância 93,3%)**
- VII. A TH estrogênica isolada ou combinada não deve ser recomendada para mulheres com antecedente pessoal de câncer de mama. Essa contraindicação se dá mais pela falta de evidência de segurança do que por clara evidência de risco (B). **(concordância 100%)**
- VIII. A tibolona está contraindicada para mulheres com antecedente pessoal de câncer de mama (A). **(concordância 100%)**
- IX. A densidade mamográfica é significativamente maior em usuárias de terapias estroprogestativas, o que pode comprometer sua interpretação, contribuindo para mais biópsias e atraso no diagnóstico de câncer de mama. Este efeito não é observado com terapia estrogênica isolada, nem com tibolona (B). **(concordância 100%)**

Referências bibliográficas

- Pompei LM, Bonassi-Machado R, Steiner ML, Pompei IM, de Melo NR, Nappi RE, Fernandes CE. Profile of Brazilian climacteric women: results from the Brazilian Menopause Study. *Climacteric*. 2022;25(5):523-529.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-33.
- Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1995;332(24):1589-93
- Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362(9382):419-27.
- Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107(1):103-11.
- Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2020 Oct 28;371:m3873. doi: 10.1136/bmj.m3873. PMID: 33115755; PMCID: PMC7592147.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004;291(14):1701-12.
- Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA*. 2006;295(14):1647-57.
- Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008;359(7):697-708.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019 Sep 28;394(10204):1159-1168. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31709-X. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31474332; PMCID: PMC6891893.
- Opatrny L, Dell'Aniello S, Assouline S, Suissa S. Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. *BJOG*. 2008 Jan;115(2):169-75; discussion 175. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01520.x. PMID: 18081598.
- Machado RB, Santana N, Arruda LF, Reggi N, Gandolpho AC, Siani de Moraes S. How can information on the risk of breast cancer and hormone therapy be better understood? *Climacteric*. 2015;18(4):545-50. doi: 10.3109/13697137.2015.1015513. Epub 2015 Mar 2. PMID: 25690019.
- Sellers TA, Mink PJ, Cerhan JR et al. The role of hormone replacement therapy in the risk for breast cancer and total mortality in women with a family history of breast cancer. *Ann Intern Med*. 1997;127(11):973-80.
- Olsson H, Bladström A, Ingvar C, Möller TR. A population-based cohort study of HRT use and breast cancer in southern Sweden. *Br J Cancer*. 2001;85(5):674-7.
- Gramling R, Eaton CB, Rothman KJ et al. Hormone replacement therapy, family history, and breast cancer risk among postmenopausal women. *Epidemiology*. 2009;20(5):752-6.
- Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY et al. Hormone replacement therapy after oophorectomy and breast cancer risk among BRCA1 mutation carriers. *JAMA Oncol*. Published online April 19, 2018. doi:10.1001/jamaoncol.2018.0211.
- Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer—is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet*. 2004;363(9407):453-5.
- Holmberg L, Iversen O, Rudenstam CM et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Nat Cancer Inst*. 2008;100(7):475-82.
- von Schoultz E, Rutqvist LE; Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(7):533-5.
- Fahlén M, Fornander T, Johansson H et al. Hormone replacement therapy after breast cancer: 10 year follow up of the Stockholm randomised trial. *Eur J Cancer*. 2013;49(1):52-9.
- Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(2):135-46.
- Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, Santen RJ. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Nov;100(11):3975-4011. doi: 10.1210/jc.2015-2236. Epub 2015 Oct 7. PMID: 26444994.
- Lundström E, Christow A, Kersemaekers W, Svane G, Azavedo E, Söderqvist G, Mol-Arts M, Barkfeldt J, von Schoultz B. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Apr;186(4):717-22. doi: 10.1067/mob.2002.121896. PMID: 11967497.
- Valdivia I, Campodónico I, Tapia A, Capetillo M, Espinoza A, Lavín P. Effects of tibolone and continuous combined hormone therapy on mammographic breast density and breast histochemical markers in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2004 Mar;81(3):617-23. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.07.041. PMID: 15037411.
- Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, Singh HR, Olson LK, Gatewood O, Bassett LW, Wasilauskas C, Bush T, Barrett-Connor E. Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Investigators. *Ann Intern Med*. 1999 Feb 16;130(4 Pt 1):262-9.

8

TH E CÂNCERES DE ENDOMÉTRIO E OVÁRIO

Relatores:

Eliana Aguiar Petri Nahas

Jorge Nahas Neto

Em todo o mundo, estima-se que cerca de 1,3 milhão de novos casos de cânceres em mulheres sejam diagnosticados a cada ano¹. No Brasil, para o triênio de 2023 a 2025, o número estimado de casos novos de câncer do endométrio foi de 7.840 casos, de câncer de ovário de 7.310 casos e câncer colón-retal de 23.660 casos, com incidência de 3,2%, 3,0% e 9,7% dos casos de cânceres em mulheres, respectivamente. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de endométrio ocupa a 7ª posição entre os tipos mais frequentes de câncer, o câncer de ovário a 8ª posição, e o câncer colón-retal a 2ª posição².

Dependendo do tipo e estágio do tumor, os tratamentos incluem histerectomia com ou sem salpingo-ooforectomia bilateral, radioterapia e quimioterapia, que podem resultar em interrupção prematura e abrupta da função ovariana, aumentando risco de osteoporose, doença cardiovascular e declínio cognitivo^{1,3}. A menopausa induzida cirurgicamente leva ao aparecimento imediato de sintomas vasomotores, que podem ser mais graves que a menopausa natural¹. A terapia hormonal (TH) é o tratamento mais eficaz para os sintomas da menopausa, mas o processo de tomada de decisão sobre seu uso pode ser

complexo para sobreviventes de câncer³. Nestas, a tomada de decisão sobre a TH é dificultada por vários fatores e a decisão depende: 1- Características oncológicas gerais da doença maligna: órgão afetado, tipo histológico, grau e estágio do tumor, tratamento realizado, tempo de remissão e sobrevivência; 2- TH planejada: tipo do estrogênio e progestagênio, dose, regime, via de administração, duração; 3- Características endócrinas do tumor: presença de receptores estrogênio e progesterona, oncoterapia endócrina anterior ou atual, efeito da TH no tipo específico de tumor em particular (é possível que TH in vivo exerça efeito sobre a recorrência e progressão tumoral)⁴.

Câncer de endométrio**TH e o risco de Câncer de Endométrio**

O câncer de endométrio é uma doença maligna de estrogênio dependente. O estrogênio atua no endométrio interagindo com os receptores de estrogênio (RE, α e β), e induz à proliferação endometrial e a síntese do receptor de progesterona (RP)⁵. Está bem estabelecido que a estrogênio-terapia sem a oposição do progestagênio leva ao aumento do risco de hiperplasia e câncer de endométrio (CE), dose e tempo dependentes⁶⁻⁸.

Em clássica metanálise, Grady et al.⁶ demonstraram a relação de causa e efeito entre estrogênio exógeno e transformação maligna do endométrio. Os autores identificaram 30 artigos entre 1970 a 1994. O risco relativo (RR) foi de 2.3 (IC 95% 2.1-2.5) para as usuárias de estrogênios isolados em comparação a não usuárias, com aumento no risco na prolongada exposição (RR 9.5 para mais 10 anos de uso)⁶. Revisão sistemática *Cochrane* demonstrou que o uso de estrogênio isolado se associou ao aumento do risco de hiperplasia endometrial em todas as doses, com duração entre 1 e 13 anos. Concluindo que a TH para mulheres com útero deveria compreender estrogênio associado ao progestagênio para reduzir o risco de hiperplasia endometrial e CE. Para mulheres na perimenopausa, baixas doses de estrogênio no combinado sequencial associado a pelo menos 12 dias de progestagênio/mês e na pós-menopausa, baixas doses de estrogênio associado a progestagênio em uso combinado contínuo parecem ser seguros para o endométrio⁸.

A adição do progestagênio à estrogênioterapia parece neutralizar o efeito proliferativo no endométrio em mulheres na pós-menopausa⁸. Estudo analisando os resultados do *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study* (HERS) e do *Women's Health Initiative* (WHI) demonstrou que entre as usuárias de TH combinada o RR de CE (combinado para os dois estudos) foi de 0.76 (IC 95% 0.45-1.31; não significativo)⁹. A partir de dados do *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results Program* (SEER) norte-americano, foram identificados 63.428 casos CE e comparado à variação percentual nas taxas de incidência antes e após o estudo WHI em 2002. Em contraste com as taxas entre 1992-2002, encontrou-se aumento de 2,5% nas taxas a partir de 2002 em mulheres entre 50-74 anos de idade, que pode estar relacionado com a diminuição no uso de TH, que parece reduzir o risco de em mulheres na pós-menopausa com sobrepeso e obesidade¹⁰. Em reanálise dos dados do estudo WHI avaliando o efeito da associação

do progestagênio ao estrogênio sobre a incidência e mortalidade por CE, foi observado que após 5,6 anos em média de intervenção e 13 anos de acompanhamento, houve menor número de casos de CE entre as usuárias de TH em comparação ao placebo (66 vs 95 casos, com RR 0.65, IC 95% 0.48-0.89, $p=0.007$). Em mulheres na pós-menopausa, o uso da TH combinada contínua diminuiu a incidência de CE¹¹.

Allen et al.¹² examinaram a associação de vários regimes de TH com o risco de CE entre 115.474 mulheres na pós-menopausa recrutadas no *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*, entre 1992 e 2000. Em comparação a não usuárias, o risco foi maior entre as usuárias atuais de estrogênio isolado (RR 2.52, IC 95% 1.77-3.57) e de tibolona (RR 2.96, IC 95% 1.67-5.26), e em menor proporção, entre as usuárias de esquema sequencial (RR 1.52, IC 95% 1.0-2.29). As usuárias de TH no esquema combinado apresentaram redução do risco (RR 0.24, IC 95% 0.08-0.77)⁹. Revisão sistemática da *Cochrane*, avaliando os efeitos da tibolona em longo prazo em mulheres na pós-menopausa, demonstrou que as evidências sobre o CE foram de baixa qualidade, sem quaisquer diferenças entre tibolona comparada ao placebo, pelo reduzido número de eventos (CE) observado em nove ensaios clínicos randomizados (RR 2.04, IC 95% 0.79-5.24)¹³.

Recente estudo de revisão sistemática, avaliando a incidência de CE entre mulheres que usam TH, identificaram 31 publicações incluindo 21.306 mulheres com CE diagnosticadas durante ou após a TH. Um risco significativamente reduzido de CE entre usuárias de TH combinada contínua com progestagênios sintéticos foi demonstrado (OR 0,24 e HR 0,71). Um risco significativamente aumentado de CE entre usuários de da TH combinado sequencial com progestagênios sintéticos foi observada (OR 1,38 e HR 4,35), com número de dias do progestagênios ao mês como modulador significativo do risco de CE. Dois estudos documentaram um risco aumentado de CE entre usuárias TH com progesterona

micronizada¹⁴. A indicação para o uso de progestação em TH é prevenir hiperplasia endometrial e o risco aumentado de CE. Mulheres com útero intacto em uso de estrogênio terapia sistêmica devem receber doses adequadas de progestação, continuamente ou ciclicamente por 10 a 14 dias ao mês. Com o uso da TH de longa duração, estudos sugerem um risco potencialmente aumentado de CE com regimes combinados sequenciais cíclicos quando comparados ao regime combinado contínuo¹⁵.

TH após o câncer de endométrio

O CE acomete mais frequentemente mulheres na pós-menopausa, com idade acima dos 60 anos. Contudo, aproximadamente 25% dos casos ocorrem na perimenopausa e 5% abaixo dos 40 anos de idade, especialmente em mulheres obesas e/ou com síndrome dos ovários policísticos¹⁶. E grande percentagem tornar-se-á na pós-menopausa como resultado do tratamento, que geralmente inclui a remoção de útero e ovários, com impacto significativo na qualidade de vida da mulher¹⁷. A TH é geralmente contraindicada em mulheres com câncer estrogênio dependente, causado pelo receio que os estrogênios possam acelerar o crescimento de metástases ocultas. Contudo, a TH pode ser usada para tratar sintomas climatéricos em mulheres com CE de baixo grau, estágio I, após tratamento cirúrgico¹⁵. Barakat et al.¹⁸, em estudo duplo-cego, placebo controlado, determinaram o efeito da terapia estrogênica sobre a taxa de recorrência e sobrevida em 1.236 mulheres com sintomas vasomotores, tratadas de CE, estádios I ou II, randomizadas para uso de estrogênio ou placebo, durante 3 anos. Não houve diferenças entre os grupos nas taxas de recorrência e morte pela doença. Embora o estudo não possa refutar ou apoiar a segurança da terapia estrogênica em sobreviventes de CE, o risco foi baixo (RR 1.27, IC 95% 0.91-1.77, não significativo)¹⁸. Para Biliatis et al.¹⁹, em revisão da literatura, não há estudos que relatam efeito prejudicial da TH nas pacientes

tratadas de CE em estágio inicial. Entretanto, no CE em estágio avançado a TH não foi avaliada e, por isso, não deve ser considerada, pois células malignas residuais pós-tratamento cirúrgico poderiam provocar a recorrência¹⁹.

Em 2018, revisão sistemática da Cochrane avaliou os riscos e benefícios da TH em mulheres tratadas de CE. Em sete estudos avaliados, com a participação de 1236 mulheres, não há evidências de alta qualidade suficientes para considerar a TH. A evidência disponível não sugere danos significativos se a TH for utilizada após o tratamento cirúrgico do CE em fase inicial. A TH em mulheres tratadas de CE deve ser individualizada, baseado nos sintomas e preferências da mulher¹⁶. Em mulheres com CE de baixo grau, estágio I, após tratamento cirúrgico, recentes revisões de estudos retrospectivos e ensaio clínico não identificaram aumento do risco de recorrência ou menor sobrevida^{20,21}. Em 2021, Londero et al. realizaram uma metanálise de estudos sobre o uso de TH no CE e os resultados oncológicos (recorrência). Foram incluídos sete estudos, com 1.801 mulheres com câncer tratadas com TH e 6.015 controles. A média da idade foi de 54,4 anos e tempo de seguimento de 63,5 meses. O risco agrupado dos estudos incluídos foi de 0.63 (IC 95% 0.48-0.83), risco significativamente reduzido de recorrência entre as sobreviventes de CE tratadas com TH, principalmente estágio I. E considerando o tipo de TH, o que mais reduziu o risco foi TH combinada de estrogênio e progestação. Os autores concluíram que os dados são bastante tranquilizadores para administração de curto prazo de TH às sobreviventes de CE, sintomáticas²¹. Importante que nesses casos o oncologista deve ser incluído na tomada de decisão compartilhada. Por outro lado, a TH não é recomendada para CE de alto grau, estágio avançado ou para sarcomas do estroma endometrial ou leiomiossarcomas, porque não há estudos suficientes para avaliar a segurança¹⁵.

Em posicionamento da *European Menopause and Andropause Society* (EMAS) e da *Internatio-*

nal *Gynecologic Cancer Society* (IGCS), com foco nos sintomas da menopausa e na osteoporose após o câncer ginecológico, os autores relataram que a TH pode estimular o crescimento tumoral em pacientes nos estágios mais avançados do câncer de endométrio, sendo recomendadas abordagens não hormonais para o manejo dos sintomas da menopausa. E que dados limitados sugerem que mulheres com câncer de endométrio de baixo grau e estágio I pode-se considerar estrogênios sistêmicos ou tópicos¹. Posicionamento este endossado por outra publicação da *Society of Gynecologic Oncology (SGO)* e a *North American Menopause Society*²².

Mulheres tratadas de câncer de endométrio podem apresentar importantes sintomas da síndrome geniturinária da menopausa (SGM), como dispareunia, ressecamento vaginal e disfunção sexual, associados ao tratamento com ooforectomia, e radioterapia adjuvante (braquiterapia)²³. Recomendam-se para o tratamento da SGM, terapias não hormonais (lubrificantes, hidratantes, laser, dilataadores) e para sintomas de moderados a graves, o uso de estrogênio vaginal baixa dose²³. O uso de baixa dose de estrogênio tópico pode ser opção em mulheres tratadas de CE, contudo, não existem estudos que especificamente abordaram a questão sobre o uso do estrogênio via vaginal em pacientes tratadas de CE¹⁷.

Câncer de ovário

TH e o risco de câncer de ovário

As evidências associando o uso de TH com o risco do câncer de ovário (CO) são inconsistentes quando comparadas ao câncer de endométrio. Em revisão, a *International Agency for Research on Cancer (IARC)* concluiu que os estudos disponíveis até aquele momento (2007) eram insuficientes para avaliar a associação entre CO e TH²⁴. A associação entre a TH e o risco de CO foi avaliada entre 126.920 mulheres na pós-menopausa recrutadas para o *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study* entre 1992 e 2000. Após 9 anos de acompanhamento,

424 casos novos de CO foram diagnosticados. Em comparação às mulheres que nunca usaram TH, o uso atual de qualquer apresentação da TH associou-se com aumento do risco (RR 1.29, IC 95% 1.01-1.65)²⁵. O WHI foi o único ensaio clínico randomizado que avaliou a associação entre a TH e o risco de CO. Entre 16.608 mulheres na pós-menopausa, após seguimento de 5,6 anos, foram identificados 32 casos de CO. O RR em usuárias de TH quando comparadas ao placebo foi de 1.58 (IC 95% 0.77-3.24, não significativo). Em números absolutos representou 4,2 casos por 10.000 para as usuárias TH e 2,7 casos para o grupo placebo²⁶.

Metanálise, conduzida pelo *Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer (CGESOC)*, incluiu 52 estudos observacionais (17 prospectivos e 35 retrospectivos) com um total de 21.488 mulheres. A combinação do uso de TH atual ou recente resultou em aumento no risco (RR 1.37, IC 95% 1.29-1.46) do CO. O risco diferenciou-se entre os tipos histológicos de tumor, com aumento significativo para os tipos serosos (RR 1.53, IC 95% 1.40-1.66) e endometriode (RR 1.42, IC 95% 1.20-1.67). Em números absolutos, assumindo que a associação é causal, o risco com uso de TH por 5 anos é de 2 casos extras em 10.000 usuárias/ano²⁷. Recente estudo populacional francês incluiu 75.606 mulheres na pós-menopausa da coorte E3N, de 1992 a 2014. Durante seguimento médio de 15,3 anos foram diagnosticados 416 CO. As taxas de risco de CO associadas ao uso de estrogênios combinados com progesterona micronizada ou didrogesterona foi de 1.28 (IC 95% 1.04-1.57) e de estrogênios com outros progestagênios foi de 0.81 (IC 95% 0.65-1.00), em comparação com nunca usar. A taxa de risco para o uso de estrogênio isolado foi de 1.09 (IC 95% 0.82-1.46). Diferentes tipos de TH podem impactar diferentemente o risco de CO²⁸.

TH pós o câncer de ovário

O CO causa mais mortes do que qualquer outra doença maligna ginecológica. Entre as mu-

lheres com CO, com idade de ocorrência entre 45-65 anos, aproximadamente 75% encontram-se em estágios III ou IV no momento do diagnóstico, com sobrevida em cinco anos inferior a 25%²⁹. Mulheres submetidas a tratamento para o CO podem desenvolver sintomas da menopausa devido à perda da função ovariana após cirurgia citorrredutora e/ou quimioterapia, como sintomas vasomotores, distúrbios do sono, dificuldade de concentração, disfunção sexual, e sintomas vaginais³⁰. O alívio desses sintomas com melhora na qualidade de vida pós-tratamento parece mais importante que o medo de recorrência²⁹.

Em revisão da Cochrane com objetivo de avaliar a segurança e eficácia da TH para os sintomas da menopausa em mulheres tratadas cirurgicamente para CO epitelial, foram incluídos três estudos, com 350 mulheres, idade 20-89 anos, seguimento de 31 meses a 19 anos. Os autores observaram que TH pode melhorar a sobrevida global em mulheres submetidas a tratamento cirúrgico para CO. Contudo, evidências são muito limitadas para apoiar ou não o uso da TH em mulheres tratadas de CO³⁰. Em 2022, importante estudo investigou o impacto da TH pós-operatória na sobrevida de mulheres com CO. Esta coorte inclui 1.784 mulheres abaixo dos 60 anos de idade, diagnosticadas com CO, sendo um grupo TH (n=263) e um grupo sem TH (n=1.521). O início da TH foi em média 6 meses pós-cirurgia e com tempo médio de uso 3,5 anos. A sobrevida global foi significativamente maior para mulheres que receberam TH quando comparadas àquelas que não receberam TH, após seguimento médio de 5 anos. Impacto da TH na sobrevida aumentou com o tempo e a duração do tratamento. A TH pós-operatória pode ser considerada em mulheres diagnosticadas com CO abaixo dos 60 anos de idade³¹. No mesmo ano, estudo de coorte populacional sueca avaliou o uso da TH em mulheres na pré-menopausa (18 a 50 anos) tratadas com salpingo-ooforectomia bilateral para o CO (epitelial, não epitelial e borderline), de 2008-2014. Foram identificadas 664 mulheres com CO. O uso da TH variou entre 32% e

41% nos primeiros cinco anos após a cirurgia, e 51% das mulheres <40 anos receberam TH e apenas 25% das mulheres ≥40 anos. Os autores concluem que a maioria das mulheres na pré-menopausa tratadas de CO não usou TH no pós-operatório, demonstrando que há necessidade de abordar o uso de TH após o tratamento para o CO em mulheres jovens para prevenir morbidade e piora da qualidade de vida³².

Uso de TH após tratamento cirúrgico para CO parece ser seguro em estudos retrospectivos e prospectivos²². Os resultados mostram que mulheres com sintomas climatéricos após o tratamento do CO poderiam realizar a TH, sem interferir na sobrevida, além de melhorar a qualidade de vida dessas mulheres³³. Em posicionamento da *Society of Gynecologic Oncology (SGO)* e a *North American Menopause Society*, os autores relataram que vários estudos randomizados e observacionais dissipam as preocupações sobre a segurança oncológica da TH sistêmica ou local em mulheres com tumores do tipo epitelial de alto grau, a maioria dos casos. Por outro lado, tumor seroso de baixo grau e o tipo endometrióide a TH não seria recomendada²². Esses tumores, por expressarem RE e RP com natureza hormônio-dependente, o uso de TH não é indicada e, alternativas não hormonais devem ser consideradas²⁹.

Recente revisão sistemática e metanálise examinou o impacto da TH sobre a sobrevida global e na sobrevida livre de progressão de pacientes com diagnóstico de CO. Foram incluídas oito publicações, totalizando 4.191 pacientes. Para a análise de sobrevida global e livre de doença, os resultados agrupados demonstram taxa de risco (HR) 0.66 (IC95% 0.57-0.76, $p < 0,00001$) e de HR 0.73 (IC 95% 0.57-0.95, $p=0,02$), respectivamente, a favor do grupo de TH. Conclui-se que mulheres tratadas de CO que receberam TH para sintomas da menopausa apresentaram melhor sobrevida que não usuárias. A TH parece ser vantajosa para alívio dos sintomas climatéricos com melhora da qualidade de vida de mulheres com CO³⁴.

Conclusões

- I. A TE sistêmica isolada em mulheres não hysterectomizadas aumenta o risco de câncer do endométrio, sendo o progestagênio fortemente indicado (A).
(concordância 100%)
- II. A TE vaginal em baixas doses não parece aumentar o risco de câncer endometrial, embora os ensaios com desfechos de biópsia endometrial tenham duração limitada a 1 ano (B). (concordância 100%)
- III. O uso de terapêutica hormonal é uma opção para o tratamento de sintomas incômodos da menopausa em mulheres com câncer endometrial de baixo grau, em estágio inicial tratado cirurgicamente, após decisão compartilhada com oncologista, caso as terapias não hormonais sejam ineficazes (B). (concordância 100%)
- IV. A terapêutica hormonal sistêmica não é recomendada para cânceres endometriais de alto grau e em estágio avançado, ou para sarcomas ou leiomiossarcomas do estroma endometrial (B). (concordância 100%)
- V. O uso atual e recente de terapêutica hormonal está associado a risco pequeno, mas estatisticamente significativo, de câncer de ovário em estudos observacionais, principalmente para o tipo seroso, embora não tenha havido aumento no risco de câncer de ovário em mulheres randomizadas para TEP no WHI (B). (concordância 93,3%)
- VI. Em mulheres com histórico de câncer de ovário, os benefícios do uso da terapêutica hormonal geralmente superam os riscos, especialmente com sintomas vasomotores intensos ou menopausa precoce; o uso de terapêutica hormonal não é recomendado em mulheres com câncer de ovário hormônio-dependente, incluindo tumores de células granulosas e carcinoma seroso de baixo grau (B). (concordância 93,3%)
- VII. O uso de terapêutica hormonal de curto prazo parece seguro em mulheres com variantes genéticas BRCA1 e BRCA2 que são submetidas a salpingooforectomia bilateral para redução de risco antes da idade média da menopausa (B). (concordância 93,3%)

Referências bibliográficas

1. Rees M, Angioli R, Coleman RL, Glasspool R, Plotti F, Simoncini T, Terranova C. European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer: focus on menopausal symptoms and osteoporosis. *Maturitas*. 2020;134:56-61.
2. INCA. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Estimativa 2023: Instituto Nacional do Câncer (INCA). 2022 [cited 2023 Jan 31]. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
3. Kapoor E, Benrubi D, Faubion SS. Menopausal Hormone Therapy in Gynecologic Cancer Survivors: A Review of the Evidence and Practice Recommendations. *Clin Obstet Gynecol*. 2018; 61 (3):488-495
4. Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors – Review of the Literature. *Pathol Oncol Res*. 2020;26(1):63-78

5. Yu K, Huang ZY, Xu XL, Li J, Fu XW, Deng SL. Estrogen Receptor Function: Impact on the Human Endometrium. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:827724.
6. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Emster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85:304-13.
7. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1996;275:370-5.
8. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in post-menopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 15;8:CD000402.
9. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomized trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet*. 2002;360:942-4.
10. Wartko P, Sherman ME, Yang HP et al. Recent changes in endometrial cancer trends among menopausal-age US women. *Cancer Epidemiol* 2013;37:374-7.
11. Chlebowski RT, Anderson GL, Sarto GE, et al. Continuous Combined Estrogen Plus Progestin and Endometrial Cancer: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *Natl Cancer Inst* 2015;108(3):pii:djv350.
12. Allen NE, Tsilidis KT, Key TJ et al. Menopausal Hormone Therapy and Risk of Endometrial Carcinoma Among Postmenopausal Women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol* 2010;172:1394-403.
13. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkin-J, Basevi V, Marata AM, Magrini N, D'Amico R, Bassi C, Maestri E. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 12;10(10):CD008536.
14. Tempfer CB, Hilal Z, Kern P, Juhasz-Boess I, Reznicek GA. Menopausal Hormone Therapy and Risk of Endometrial Cancer: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8):2195.
15. The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society Advisory Panel. NAMS Position Statement. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2022;29(7):767-794.
16. Edey KA, Rundle S, Hickey M. Hormone replacement therapy for women previously treated for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD008830.
17. Guidozzi F. Estrogen therapy in gynecological cancer survivors. *Climacteric* 2013;16(6):611-7.
18. Barakat RR, Bundy BN, Spirtos NM, Bell J, Manel RS. Randomised double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a gynaecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2006;24:587-92.
19. Biliatis I, Thomakos N, Rodolakis A et al. Safety of hormone replacement therapy in gynaecological cancer survivors. *J Obstet Gynaecol* 2012;32:321-25.
20. Di Donato V, Palaia I, D'Aniello D, Musacchio L, Santangelo G, Di Mauro F, Di Pinto A, Musella A, Fischetti M, Tomao F, Perniola G, Benedetti Panici P. Does Hormone Replacement Therapy Impact the Prognosis in Endometrial Cancer Survivors? A Systematic Review. *Oncology*. 2020;98(4):195-201.
21. Londero AP, Parisi N, Tassi A, Bertozzi S, Cagnacci A. Hormone Replacement Therapy in Endometrial Cancer Survivors: A Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021;10(14):3165.
22. Sinno AK, Pinkerton J, Febraro T, Jones N, Khanna N, Temkin S, Iglesias D, Pothuri B. Hormone therapy (HT) in women with gynecologic cancers and in women at high risk for developing a gynecologic cancer: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical practice statement: This practice statement has been endorsed by The North American Menopause Society. *Gynecol Oncol*. 2020;157(2):303-306.
23. NAMS Position Statement. The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Panel. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2020;27:976-99.
24. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 91. Combined Estrogen-Progestogen Contraceptives and Combined Estrogen-Progestogen Menopausal Therapy. IARC: Lyon. 2007.
25. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ et al. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Causes Control* 2011;22:1075-84.
26. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;290:1739-1748.
27. Beral V, Hermon C, Peto R, et al; Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* 2015;386(9998):1038-9.
28. Fournier A, Cairat M, Severi G, Gunter MJ, Rinaldi S, Dossus L. Use of menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in a French cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2023;115(6):671-679.
29. Brennan A, Hickey M. The use of menopausal hormone therapy after cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2022;81:22-30.
30. Saeai N, Peeyananjarassri K, Liabsuetrakul T, Buhachat R, Myriokefalitaki E. Hormone replacement therapy after surgery for epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 1. Art. No.: CD012559.
31. Ji E, Kim K, Lee B, Hwang SO, Lee HJ, Lee K, Lee M, Kim YB. Hormone Replacement Therapy and Survival in Women with Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(13):3090.
32. von Karsasch AE, Dahm-Kähler P, Rodriguez-Wallberg KA, Holmberg E, Rådestad AF. Hormone replacement in premenopausal women treated with bilateral oophorectomy for ovarian cancer – a nationwide population-based study. *Gynecol Oncol*. 2022;167(3):476-482.
33. Eeles RA, Morden JP, Gore M, et al. Adjuvant hormone therapy may improve survival in epithelial ovarian cancer: results of the AHT randomized trial. *J Clin Oncol* 2015;33(35):4138-44.
34. Achimaş-Cadariu PA, Păun DL, Paşca A. Impact of Hormone Replacement Therapy on the Overall Survival and Progression Free Survival of Ovarian Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2023;15(2):356.



TH E CÂNCERES COLORRETAL E DE PULMÃO

Relator:

Rogério Bonassi Machado

Câncer colorretal

O câncer colorretal é o terceiro câncer mais comum e a terceira principal causa de morte por câncer em mulheres nos EUA¹. Os fatores de risco incluem inatividade física, obesidade, tabagismo e diminuição do uso de estratégias de rastreio. Estudos observacionais mostram risco reduzido de câncer colorretal em usuárias atuais de terapêutica hormonal em comparação com não usuárias (HR, 0,6-0,8), sem nenhum benefício associado ao uso anterior de terapêutica hormonal²⁻⁴. Em estudos observacionais, tanto a terapia estroprogestativa quanto a estrogênio isolada estão associados à redução do risco de câncer colorretal^{5,6} e da mortalidade⁷. Embora fatores confundidores possam contribuir para a redução do risco de câncer colorretal observado em usuárias de terapêutica hormonal, existe também plausibilidade biológica, uma vez que receptores de estrogênio estão presentes no epitélio do cólon⁸

e o estrogênio reduz o crescimento de células cancerígenas de cólon in vitro⁹.

Nos estudos WHI, o uso de estrogênios conjugados associados à medroxiprogesterona foi associado a um risco reduzido de câncer colorretal em comparação com placebo (HR, 0,62; IC 95%, 0,43-0,89)¹⁰. Embora a TH estroprogestativa tenha reduzido o risco do câncer colorretal, os cânceres detectados em usuários dessa modalidade hormonal tinham maior probabilidade de serem diagnosticados em estágios avançados, com linfonodos positivos¹¹. Ressalte-se que o risco reduzido de câncer colorretal não foi mais observado durante a fase pós-intervenção do WHI aos 13 anos, e não houve diferença na mortalidade por câncer colorretal com a terapia estroprogestativa ou estrogênica isolada¹². A razão para resultados díspares entre estudos observacionais e o WHI em relação ao risco e mortalidade por câncer colorretal não é clara.

Conclusões

- I. Estudos observacionais sugerem incidência reduzida de câncer colorretal em usuárias atuais de terapêutica hormonal, com mortalidade reduzida (B).
(concordância 100%)
- II. No WHI, a terapia estroprogestativa, mas não terapia estrogênica isolada, reduziu o risco de câncer colorretal, embora os tumores diagnosticados tenham sido diagnosticados em fase mais avançada. Não houve diferença na mortalidade por câncer colorretal com a terapia estroprogestativa ou estrogenioterapia isolada (A).
(concordância 100%)

Câncer de pulmão

O câncer de pulmão é a segunda neoplasia maligna mais comum e a principal causa de morte por câncer nas mulheres dos EUA¹. O tabagismo é o principal fator de risco. Uma interação entre a terapêutica hormonal e o câncer de pulmão é biologicamente plausível porque os receptores de estrogênio (α e β) e a aromatase são identificados tanto no tecido pulmonar saudável quanto nos cânceres de pulmão^{13,14}. O câncer de pulmão de células não pequenas, incluindo o adenocarcinoma e o carcinoma de células escamosas, é o tipo mais comum e o tipo afetado pela terapêutica hormonal em estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados. Estudos observacionais, incluindo metanálises são conflitantes e, em conjunto, não identificam associação consistente entre o uso de terapêutica hormonal e o risco de câncer de pulmão¹⁵⁻²¹. O hábito de fumar pode influenciar a associação entre o uso de terapêutica hormonal

e o risco de câncer de pulmão²⁰. Para mulheres com câncer de pulmão, o efeito do uso da terapêutica hormonal na sobrevivência não é claro, com estudos mostrando melhora, piora ou nenhuma diferença no risco de morte.

No WHI, na fase de intervenção ou após uma mediana de 13 anos de acompanhamento cumulativo, a incidência de câncer do pulmão não diferiu significativamente entre o placebo e o tratamento com EEC mais AMP ou apenas EEC¹⁰. Numa análise post hoc da fase de intervenção do WHI, as mulheres tratadas com EEC mais AMP tiveram mais mortes por câncer de pulmão em comparação com o placebo (HR, 1,71; IC 95%, 1,16-2,52)²². Os cânceres tinham maior probabilidade de serem pouco diferenciados, com metástases a distância. Este aumento nas mortes por câncer de pulmão não foi observado apenas com o tratamento com EEC²³ e se dissipou ao longo do tempo após a interrupção da terapêutica hormonal²⁴.

Conclusões

- I. Parece haver um efeito geral neutro da terapêutica hormonal na incidência e sobrevivência do câncer de pulmão (B). (concordância 93,3%)
- II. A cessação do tabagismo deve ser encorajada em usuárias atuais ou ex-usuárias de terapêutica hormonal (A). (concordância 100%)

Referências bibliográficas

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2021. Atlanta: American Cancer Society; 2021.
2. Mørch LS, Lidegaard Ø, Keiding N, Løkkegaard E, Kjær SK. The influence of hormone therapies on colon and rectal cancer. *Eur J Epidemiol* 2016;31:481-489.
3. Botteri E, Stør NC, Sakshaug S, et al. Menopausal hormone therapy and colorectal cancer: a linkage between nationwide registries in Norway. *BMJ Open* 2017;7:e017639.
4. Jang YC, Huang HL, Leung C. Association of hormone replacement therapy with mortality in colorectal cancer survivor: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2019;19:1199.
5. Lin KJ, Cheung WY, Lai JYC, Giovannucci EL. The effect of estrogen vs. combined estrogen-progestogen therapy on the risk of colorectal cancer. *Int J Cancer* 2012;130:419-430.
6. Bhupathiraju SN, Grodstein F, Rosner BA, et al. Hormone therapy use and risk of chronic disease in the Nurses' Health Study: a comparative analysis with the Women's Health Initiative. *Am J Epidemiol* 2017;15:696-708.
7. Symer MM, Wong NZ, Abelson JS, Milsom JW, Yeo HL. Hormone replacement therapy and colorectal cancer incidence and mortality in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Clin Colorectal Cancer* 2018;17:e281-e288.
8. Nikolaou S, Qiu S, Fiorentino F, Rasheed S, Tekkis P, Kontovounisios C. The prognostic and therapeutic role of hormones in colorectal cancer: a review. *Mol Biol Rep* 2019;46:1477-1486.
9. Lointier P, Wildrick DM, Boman BM. The effects of steroid hormones on a human colon cancer cell line in vitro. *Anticancer Res* 1992;12:1327-1330.
10. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353-1368.
11. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:991-1004.
12. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. WHI Investigators. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2017;318:927-938.
13. Hsu LH, Chu NM, Kao SH. Estrogen, estrogen receptor and lung cancer. *Int J Mol Sci*. 2017;18:1713.
14. Abe K, Miki Y, Ono K, et al. Highly concordant coexpression of aromatase and estrogen receptor beta in non-smallcell lung cancer. *Hum Pathol* 2010; 41:190-198.
15. Oh SW, Myung SK, Park JY, Lym YL, Ju W. Hormone therapy and risk of lung cancer: a meta-analysis. *J WomensHealth (Larchmt)* 2010;19:279-288.
16. Pesatori AC, Carugno M, Consonni D, et al. Hormone use and risk for lung cancer: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium (ILCCO). *Br J Cancer* 2013;109:1954-1964.
17. Yao Y, Gu X, Zhu J, Yuan D, Song Y. Hormone replacement therapy in females can decrease the risk of lung cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e71236.
18. Bae JM, Kim EH. Hormonal replacement therapy and the risk of lung cancer in women: an adaptive meta-analysis of cohort studies. *J Prev Med Public Health* 2015;48:280-286.
19. Jin C, Lang B. Hormone replacement therapy and lung cancer risk in women: a meta-analysis of cohort studies: hormone replacement therapy and lung cancer risk. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e17532.
20. Titan AL, He H, Lui N, et al. The influence of hormone replacement therapy on lung cancer incidence and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2020;159:1546.e4-1556.e4.
21. Abdel-Rahman O. Lung cancer incidence and mortality in relationship to hormone replacement therapy use among women participating in the PLCO trial: a post hoc analysis. *Int J Clin Oncol* 2020;25:885-891.
22. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, et al. Women's Health Initiative Investigators. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomized trial. *Lancet* 2009;374:1243-1251.
23. Chlebowski RT, Anderson GL, Manson JE, et al. Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the Women's Health Initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1413-1421. 330.
24. Chlebowski RT, Wakelee H, Pettinger M, et al. Estrogen plus progestin and lung cancer: follow-up of the Women's Health Initiative randomized trial. *Clin Lung Cancer* 2016;17:10-17.

10

**INÍCIO OPORTUNO,
DURAÇÃO E
CONTINUIDADE
DA TH**

Relatores:

Luiz Francisco Cintra Baccaro

Lucia Helena Simões da Costa Paiva

Conceito de janela de oportunidade

A “janela de oportunidade” para utilização de determinado tipo de tratamento é o período da vida em que os benefícios serão máximos e os efeitos colaterais adversos serão mínimos.

O termo “transição menopausal” refere-se ao período da vida em que ocorrem alterações no ciclo menstrual devido à diminuição da função ovariana, iniciando com variações na duração do ciclo menstrual e culminando no último episódio de sangramento menstrual¹. A menopausa é definida como a parada permanente da menstruação em mulheres não submetidas à histerectomia. Como algumas mulheres podem apresentar outras condições que afetam o sangramento menstrual além do hipoestrogenismo, como ablação endometrial ou histerectomia, uma definição pragmática de menopausa é a de parada permanente da função ovariana ovulatória¹. Em média, ocorre aos 51 anos, e 90% das mulheres apresentam a menopausa espontânea entre os 45 e 55 anos de idade².

Os fogachos, também conhecidos ondas de calor, são sintomas vasomotores frequentemente

te associados ao hipoestrogenismo que ocorre na transição menopausal. Estes sintomas consistem em sensações súbitas de calor na região central do corpo, especialmente na face, tórax e pescoço, e têm curta duração³. Os sintomas vasomotores moderados/severos afetam até 80% das mulheres⁴, no entanto, apenas cerca de 20 a 30 por cento procuram assistência médica para tratamento⁵. A ocorrência de sintomas vasomotores aumenta significativamente durante a transição menopausal. Aproximadamente 40% das mulheres apresentam fogachos no início desse período da vida e essa frequência eleva-se para 60-80% durante a transição tardia (1 a 3 anos antes da menopausa) e nos estágios iniciais da pós-menopausa (até 8 anos após a menopausa)⁶. Na pós-menopausa tardia (após 9 anos do último episódio de menstruação), a incidência dos fogachos tende a diminuir⁴. A TH reduz a frequência e a intensidade dos fogachos⁷ e se for iniciada logo após a instalação dos sintomas pode trazer benefício máximo para a paciente.

O estrogênio é fundamental para o equilíbrio entre formação e reabsorção óssea. O hipoestrogenismo decorrente da transição menopausal

aumenta a reabsorção óssea, que pode levar à osteoporose e maior risco de fraturas por fragilidade óssea⁸. A TH demonstra eficácia na prevenção da perda óssea associada à menopausa, reduzindo a incidência de fraturas relacionadas à osteoporose, incluindo fraturas vertebrais e de quadril, mesmo em mulheres com alto risco de fratura. Uma metanálise com 57 ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo, abordando a eficácia da TH na prevenção e tratamento da osteoporose, revelou sua capacidade de manter ou melhorar a densidade mineral óssea⁹. Outra metanálise, que englobou 22 ensaios clínicos exclusivamente dedicados a avaliar o efeito da TH sobre o risco de fraturas, evidenciou uma redução significativa nas fraturas não vertebrais e vertebrais^{10,11}. Um estudo de coorte prospectivo demonstrou que entre 5 anos antes da menopausa e 5 anos após a menopausa ocorre perda de aproximadamente 10% da massa óssea na coluna lombar e de 9% da massa óssea no colo femoral¹². O mesmo estudo demonstrou que a perda mais intensa ocorre um ano antes até 2 anos após a menopausa¹², portanto, o início de TH no período de transição menopausal maximiza os efeitos sobre a prevenção da perda de massa óssea.

Os efeitos da TH sobre o sistema cardiovascular variam conforme a fase da vida da mulher na qual os hormônios são administrados. Em mulheres jovens, especialmente pouco tempo após a menopausa, os receptores estrogênicos desencadeiam uma série de efeitos benéficos, incluindo vasodilatação, redução da resposta inflamatória e possivelmente menor progressão da aterosclerose¹³. No entanto, em mulheres mais velhas, especialmente aquelas com mais de 10 anos após a menopausa, é comum a presença de placas de aterosclerose avançadas já estabelecidas. Nesse grupo, a administração de estrogênio exógeno pode desencadear a desestabilização dessas placas, aumentando o risco de eventos cardiovasculares e acidentes vasculares cerebrais¹³⁻¹⁴. Os mecanismos moleculares subjacentes ainda não são completamente compreendidos;

no entanto, acredita-se que alterações na sinalização dos receptores de estrogênio e um estado inflamatório exacerbado relacionado à idade possam contribuir para essa associação de risco¹³.

Uma revisão sistemática com metanálise analisou os efeitos da TH no risco cardiovascular. Para avaliar a hipótese da janela de oportunidade, os autores estratificaram os estudos de acordo com o início da TH com relação ao tempo de menopausa (< 10 anos / ≥ 10 anos). Se os dados sobre a menopausa não estivessem disponíveis, os autores usaram a idade da mulher ao início da TH (< 60 anos / ≥ 60 anos). Os pesquisadores observaram que mulheres que iniciam a TH com menos de 10 anos desde a menopausa apresentam menor incidência de doenças cardiovasculares e menor taxa de mortalidade geral em comparação com mulheres que usaram placebo ou não usaram nenhum tratamento. Além disso, o início da terapêutica hormonal mais próximo à menopausa não pareceu influenciar o risco de acidente vascular cerebral. No entanto, para mulheres que começam a TH com mais de 10 anos desde a menopausa (ou mais de 60 anos de idade), além de não haver redução na incidência de doença cardiovascular e mortalidade geral, observou-se um aumento na incidência de acidente vascular cerebral isquêmico. Nesta revisão, a TH esteve associada a um maior risco de trombose venosa profunda, independentemente do tempo decorrido desde a menopausa e do início do uso da medicação¹⁵.

Duração da TH

Estabelecer a duração ideal para uso da TH com segurança é um tópico ainda controverso. Em geral os sintomas vasomotores que são a principal indicação da TH tendem ser mais intensos nos primeiros anos da menopausa e duram em média cerca de 7,4 anos; entretanto, cerca de 10% das mulheres apresentam ondas de calor persistentes até os 70 anos ou mais¹⁶.

Sabe-se que os riscos relacionados ao uso da TH podem aumentar com avanço da idade

e com maior tempo de uso. Uma das maiores preocupações com o uso prolongado da TH é o risco de câncer de mama. Estudos como o WHI mostraram um aumento no risco de câncer de mama em usuárias de terapia combinada estro-progestativa após 5 anos de uso mas não com a terapia estrogênica isolada até 7 anos de uso¹⁷, entretanto, dados recentes não mostram aumento da mortalidade por câncer de mama durante seguimento de 16 e 20 anos¹⁸. Já o Collaborative Study Group mostrou aumento progressivo do risco com maior duração do uso tanto de terapia estrogênica isolada como de terapia combinada¹⁹. Por outro lado, sabe-se também que após interrupção da TH há um aumento rápido da reabsorção óssea aumentando o risco de osteoporose²⁰. Todos esses aspectos precisam ser considerados.

Assim, não há um limite fixo ou duração máxima pré-estabelecida para a uso da TH e nem mesmo uma idade máxima em que deva ser suspensa. A orientação é que a TH seja mantida enquanto necessária, baseada nas indicações e no perfil de risco individual de cada paciente, sendo suspensa assim que os benefícios não forem mais necessários ou se houver aumento do risco de eventos adversos sérios.

Descontinuidade

Uma vez decidido pela descontinuidade da TH, essa interrupção pode ser feita de forma gradual, reduzindo-se as doses ou de forma abrupta. Não há evidências suficientes na literatura de que uma forma seja melhor do que a outra. Dados mostram que cerca de 40% a 50% das mulheres podem apresentar recidiva temporária dos sintomas nos primeiros meses após parada da TH, mas, esses sintomas tendem a regredir espontaneamente com o decorrer do tempo independentemente da forma de interrupção²¹, porém, não há como prever de forma confiável quando isso irá ocorrer. Já os sintomas da síndrome geniturinária da menopausa tendem a se agravar com a deficiência prolongada de estro-

gênio, por isso pode ser necessário introduzir uma terapia estrogênica vaginal após a descontinuação da terapêutica hormonal sistêmica²².

Início da TH após 60 anos

Apesar da frequência e intensidade dos sintomas vasomotores diminuírem quanto maior o tempo de menopausa, estima-se que 30% das mulheres podem apresentar sintomas moderados/severos após 10 anos da menopausa⁴ e 10% das mulheres podem apresentar sintomas persistentes após os 70 anos¹⁶. Nos casos em que a TH não foi instituída no início dos sintomas, começar a medicação após os 60 anos é um tema controverso.

Para mulheres com idade superior a 60 anos e com mais de 10 anos de menopausa, recomenda-se optar inicialmente por métodos terapêuticos alternativos devido ao possível aumento no risco de acidente vascular cerebral associado à TH¹⁵. Para mulheres com idade superior a 60 anos e com menos de 10 anos de menopausa, é prudente investigar outras comorbidades relacionadas à formação de placas de aterosclerose, como tabagismo, diabetes, dislipidemia e hipertensão arterial descontrolada. A avaliação do risco cardiovascular, realizada por meio de ferramentas como o Escore Global de Risco de Framingham, pode auxiliar na quantificação da influência dessas comorbidades²³. De acordo com alguns autores, mulheres com alto risco de apresentar um evento cardiovascular devem evitar o uso de TH^{24,25}. Recomenda-se que mulheres com idade superior a 60 anos que desconheçam a idade à menopausa utilizem terapias não hormonais para o tratamento inicial dos sintomas climatéricos¹⁵.

Em 2003, foram divulgados os resultados de um ensaio clínico randomizado que investigou os efeitos da terapia combinada de estrogênios e progesterona na incidência de demência. Um total de 4.532 mulheres com 65 anos ou mais foi aleatoriamente designado para iniciar o uso de estrogênios equinos conjugados

0,625mg associados a acetato de medroxiprogesterona 2,5mg (n=2229) ou placebo (n=2303). Ao término do estudo, o risco de demência para mulheres que utilizaram a TH combinada foi significativamente superior à das mulheres que receberam placebo (HR: 2,05; 95% IC 1,21 – 3,48)²⁶. Não foi observada a mesma associação de risco para mulheres que iniciaram o uso de TH com estrogênios isolados²⁷. A terapia estrogênica pode ter efeitos positivos na cognição quando iniciada logo após a ooforectomia bilateral em idade precoce, no entanto, apresenta efeitos neutros sobre a função cognitiva quando iniciada na perimenopausa, que ocorre em idade habitual²⁸. Para mulheres com mais de 65 anos com útero intacto e sintomas de hipoestrogenismo, recomenda-se discutir métodos alternativos para controlar os sintomas, devido ao possível aumento do risco de demência associado ao início de TH combinada nessa fase da vida²⁶.

A escolha de um esquema adequado é essencial para mulheres que iniciarão TH após os 60 anos. Optar por estrogênio em baixas doses e por via transdérmica pode ser uma opção mais segura para mulheres nessa fase da vida. Em princípio, a utilização de doses mais reduzidas do hormônio pode ter um impacto menor sobre o risco de eventos tromboembólicos¹⁴. A administração transdérmica oferece vantagens sobre a via oral em diversos aspectos. A ausência de primeira passagem hepática, menor variabilidade nos níveis séricos do hormônio, menor formação de sulfato de estrona e efeitos mínimos sobre a proteína C reativa e fatores de coagulação

são características positivas da administração transdérmica. Estudos observacionais indicam que a TH transdérmica pode estar associada a um menor risco de TVP e possivelmente acidente vascular cerebral AVC em comparação com a TH oral¹⁴.

Mulheres com útero intacto devem receber progesterona ou progestagênios (compostos sintéticos com ação nos receptores de progesterona) em doses apropriadas para prevenir a hiperplasia endometrial. Além de atuarem nos receptores de progesterona, os progestagênios também interagem com os receptores androgênicos, mineralocorticoides e glicocorticoides, podendo influenciar no risco tromboembólico. Uma revisão sistemática com metanálise demonstrou maior risco de tromboembolismo venoso em usuárias de acetato de medroxiprogesterona em comparação com outros progestagênios (RR 2,77; 95% IC 2,33 – 3,30). Entre as usuárias de estrogênio por via transdérmica, a associação com progesterona natural micronizada aparentemente não aumenta o risco de tromboembolismo venoso em comparação com não usuárias de TH (RR 0,93; 95% IC 0,65 – 1,33). No entanto, o uso de estradiol transdérmico associado a progestagênios norpregnanos apresenta maior risco em comparação com não usuárias de TH (RR 2,42; 95% IC 1,84 – 3,18) [29]. Portanto, é provável que compostos com afinidade mais seletiva pelo receptor da progesterona, destacando-se a própria progesterona natural micronizada, apresentem menor risco tromboembólico para as usuárias de TH combinada.

Conclusões

- I. A “janela de oportunidade” para utilização de TH é o período da vida da mulher em que os benefícios da terapia serão máximos e os efeitos colaterais adversos serão mínimos (D). **(concordância 93,3%)**
- II. A “janela de oportunidade” para o uso de TH começa no início da ocorrência de sintomas de hipoestrogenismo, durante a transição menopausal, muitas vezes antes da ocorrência da menopausa (A). **(concordância 100%)**
- III. Durante a “janela de oportunidade” a TH deve ser iniciada o quanto antes para pacientes que preencham critérios de elegibilidade a fim de maximizar os benefícios e minimizar os riscos (A). **(concordância 100%)**
- IV. A “janela de oportunidade” para o início de uso de TH mantém-se até 10 anos após a ocorrência da menopausa. Para mulheres que desconhecem a idade da menopausa, a “janela de oportunidade” mantém-se aberta até os 60 anos de idade (A). **(concordância 100%)**
- V. Não existe definição para duração máxima obrigatória para a TH ou idade máxima na qual a TH deva ser suspensa (D). **(concordância 100%)**
- VI. O uso prolongado de TH deve ser feito preferencialmente por via transdérmica e com baixa dose de estrogênio. Em mulheres com útero intacto que necessitam proteção endometrial, o uso de progesterona natural está aparentemente associado a um menor risco de eventos tromboembólicos (D). **(concordância 100%)**
- VII. Não existem evidências de que a suspensão gradativa da TH ofereça maior benefício com relação a menor recorrência dos sintomas climatéricos quando comparada com a descontinuação abrupta (D). **(concordância 100%)**
- VIII. Para mulheres com idade superior a 60 anos e com mais de 10 anos de menopausa, que não estão em uso de TH, recomenda-se optar inicialmente por métodos terapêuticos alternativos devido ao possível aumento no risco de eventos cardiovasculares adversos associados ao início de TH em mulheres com essas características (A). **(concordância 100%)**
- IX. O uso de TH em mulheres com mais de 60 anos deve ser feito preferencialmente por via transdérmica e com baixa dose de estrogênio. Em mulheres com útero intacto que necessitam proteção endometrial, o uso de progesterona natural está aparentemente associado a um menor risco de eventos tromboembólicos (nível de evidência B). **(concordância 93,3%)**
- X. Para mulheres com mais de 65 anos com útero intacto e sintomas de hipoestrogenismo recomenda-se discutir métodos alternativos para controlar os sintomas, devido ao possível aumento do risco de demência associado ao início de TH combinada nessa fase da vida (A). **(concordância 93,3%)**

Referências bibliográficas

- Davis SR, Taylor S, Hemachandra C, Magraith K, Ebeling PR, Jane F, Islam RM. The 2023 Practitioner's Toolkit for Managing Menopause. *Climacteric*. 2023 Dec;26(6):517-536. doi: 10.1080/13697137.2023.2258783. Epub 2023 Dec 1. PMID: 37902335.
- Welt CK. Ovarian development and failure (menopause) in normal women. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2023.
- Voda AM. Climacteric hot flash. *Maturitas* 1981;3:73-90.
- Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause*. 2014 Sep;21(9):924-32. doi: 10.1097/GME.0000000000000196. PMID: 24473530; PMCID: PMC4574289.
- Casper RF. Clinical manifestations and diagnosis of menopause. In: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2023.
- Thurston RC, Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health across the Nation. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011 Sep;38(3):489-501. doi: 10.1016/j.ogc.2011.05.006. PMID: 21961716; PMCID: PMC3185243.
- MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18;2004(4):CD002978. doi: 10.1002/14651858.CD002978.pub2. PMID: 15495039; PMCID: PMC7004247.
- Khosla S, Monroe DG. Regulation of Bone Metabolism by Sex Steroids. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Jan 2;8(1):a031211. doi: 10.1101/cshperspect.a031211. PMID: 28710257; PMCID: PMC5749141.
- Wells G, Tugwell P, Shea B, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev*. 2002;23(4):529-39.
- Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2001 Jun 13;285(22):2891-7. doi: 10.1001/jama.285.22.2891. PMID: 11401611.
- Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of vertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *BMC Musculoskelet Disord*. 2001;2:7. doi: 10.1186/1471-2474-2-7. Epub 2001 Nov 6. PMID: 11716794; PMCID: PMC59898.
- Greendale GA, Sowers M, Han W, Huang MH, Finkelstein JS, Crandall CJ, Lee JS, Karlamangla AS. Bone mineral density loss in relation to the final menstrual period in a multiethnic cohort: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Bone Miner Res*. 2012 Jan;27(1):111-8. doi: 10.1002/jbmr.534. PMID: 21976317; PMCID: PMC3378821.
- Lobo RA. Hormone-replacement therapy: current thinking. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13(4):220-231.
- Oliver-Williams C, Glisic M, Shahzad S, Brown E, Pellegrino Baena C, Chadni M, Chowdhury R, Franco OH, Muka T. The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2019; 25(2):257-271.
- Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, Gabriel Sanchez R, Knight B. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 10;2015(3):CD002229. doi: 10.1002/14651858.CD002229.pub4. PMID: 25754617; PMCID: PMC10183715.
- Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, Hess R, Joffe H, Kravitz HM, Tepper PG, Thurston RC; Study of Women's Health Across the Nation. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*. 2015 Apr;175(4):531-9. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8063. PMID: 25686030; PMCID: PMC4433164.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jul 17;288(3):321-33. doi: 10.1001/jama.288.3.321. PMID: 12117397.
- Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, Manson JE, Stefanick ML, Pan K, Barrington W, Kuller LH, Simon MS, Lane D, Johnson KC, Rohan TE, Gass MLS, Cauley JA, Paskett ED, Sattari M, Prentice RL. Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2020 Jul 28;324(4):369-380. doi: 10.1001/jama.2020.9482. PMID: 32721007; PMCID: PMC7388026.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019 Sep 28;394(10204):1159-1168. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31709-X. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31474332; PMCID: PMC6891893.
- Watts NB, Cauley JA, Jackson RD, LaCroix AZ, Lewis CE, Manson JE, Neuner JM, Phillips LS, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Crandall C; Women's Health Initiative Investigators. No Increase in Fractures After Stopping Hormone Therapy: Results From the Women's Health Initiative. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Jan 1;102(1):302-308. doi: 10.1210/je.2016-3270. PMID: 27820659; PMCID: PMC6287395.
- Haimov-Kochman R, Barak-Glantz E, Arbel R, Leefsa M, Brzezinski A, Milwidsky A, Hochner-Celnikier D. Gradual discontinuation of hormone therapy does not prevent the reappearance of climacteric symptoms: a randomized prospective study. *Menopause*. 2006 May-Jun;13(3):370-6. doi: 10.1097/01.gme.0000186663.36211.c0. PMID: 16735933.
- Valadares ALR, Kulak Junior J, Paiva LHSDC, Nasser EJ, Silva CRD, Nahas EAP, Baccaro LFC, Rodrigues MAH, Albernaz MA, Wender MCO, Mendes MC, Dardes RCM, Strufaldi R, Bocardo RC, Pompei LM. Genitourinary Syndrome of Menopause. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2022 Mar;44(3):319-324. doi: 10.1055/s-0042-1748463. Epub 2022 May 16. PMID: 35576939; PMCID: PMC9948134.
- Précoba DB, Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MCO, Póvoa RMDS, Giuliano ICB, Alencar Filho AC, Machado CA, Scherr C, Fonseca FAH, Santos Filho RDD,

- Carvalho T, Avezum Á Jr, Esporcatte R, Nascimento BR, Brasil DP, Soares GP, Villela PB, Ferreira RM, Martins WA, Sposito AC, Halpern B, Saraiva JFK, Carvalho LSF, Tambascia MA, Coelho-Filho OR, Bertolami A, Correa Filho H, Xavier HT, Faria-Neto JR, Bertolami MC, Giraldez VZR, Brandão AA, Feitosa ADM, Amodeo C, Souza DDSM, Barbosa ECD, Malachias MVB, Souza WKS, Costa FAAD, Rivera IR, Pellanda LC, Silva MAMD, Achutti AC, Langowski AR, Lantieri CJB, Scholz JR, Ismael SMC, Ayoub JCA, Scala LCN, Neves MF, Jardim PCBV, Fuchs SCPC, Jardim TSV, Moriguchi EH, Schneider JC, Assad MHV, Kaiser SE, Lottenberg AM, Magnoni CD, Miname MH, Lara RS, Herdy AH, Araújo CGS, Milani M, Silva MMFD, Stein R, Lucchese FA, Nobre F, Griz HB, Magalhães LBNC, Borba MHE, Pontes MRN, Mourilhe-Rocha R. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. *Arq Bras Cardiol*. 2019 Nov 4;113(4):787-891. doi: 10.5935/abc.20190204. Erratum in: *Arq Bras Cardiol*. 2021 Apr;116(4):855. PMID: 31691761; PMCID: PMC7020870.
24. Cho L, Kaunitz AM, Faubion SS, Hayes SN, Lau ES, Pristera N, Scott N, Shifren JL, Shufelt CL, Stuenkel CA, Lindley KJ; ACC CVD in Women Committee. Rethinking Menopausal Hormone Therapy: For Whom, What, When, and How Long? *Circulation*. 2023 Feb 14;147(7):597-610. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061559. Epub 2023 Feb 13. PMID: 36780393; PMCID: PMC10708894.
 25. Manson JE, Ames JM, Shapiro M, Gass ML, Shifren JL, Stuenkel CA, Pinkerton JV, Kaunitz AM, Pace DT, Kagan R, Schnatz PF, Kingsberg SA, Liu JH, Joffe H, Richard-Davis G, Goldstein SR, Schiff I, Utian WH. Algorithm and mobile app for menopausal symptom management and hormonal/non-hormonal therapy decision making: a clinical decision-support tool from The North American Menopause Society. *Menopause*. 2015 Mar;22(3):247-53. doi: 10.1097/GME.0000000000000373. PMID: 25314150.
 26. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, Hendrix SL, Jones BN 3rd, Assaf AR, Jackson RD, Kotchen JM, Wassertheil-Smoller S, Wactawski-Wende J; WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 May 28;289(20):2651-62. doi: 10.1001/jama.289.20.2651. PMID: 12771112.
 27. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, Fillit H, Stefanick ML, Hendrix SL, Lewis CE, Masaki K, Coker LH; Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004 Jun 23;291(24):2947-58. doi: 10.1001/jama.291.24.2947. PMID: 15213206.
 28. "The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022 Jul 1;29(7):767-794. doi: 10.1097/GME.0000000000002028. PMID: 35797481.
 29. Scarabin PY. Progestogens and venous thromboembolism in menopausal women: an updated oral versus transdermal estrogen meta-analysis. *Climacteric*. 2018 Aug;21(4):341-345. doi: 10.1080/13697137.2018.1446931. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29570359.

11

USO DE ANDROGÊNIOS NA PÓS-MENOPAUSA

Relatores:

Rodolfo Strufaldi

Jaime Kulak Júnior

O uso de androgênios no climatério continua sendo um tema controverso, principalmente devido à escassez de dados de segurança a longo prazo¹. Outrossim, na maioria dos países, apenas formulações aprovadas para o uso em homens estão disponíveis, o que aumenta a chance do uso de doses supra fisiológicas por mulheres, elevando o risco de eventos adversos².

Atualmente, a única indicação baseada em evidências para o uso de testosterona (T) é no tratamento do baixo desejo sexual associado à angústia pessoal em mulheres, denominada como transtorno ou disfunção do desejo sexual hipoativo (HSDD)³.

Fisiologia e níveis de androgênios durante a vida feminina

Os androgênios declinam de maneira lenta e progressiva ao longo do período reprodutivo feminino, e esse decréscimo é observado mais intensamente no período pós-menopausa³. O estado de deficiência androgênica se manifesta clinicamente por diminuição da função sexual, do bem-estar geral e energia, por fadiga, emagrecimento, instabilidade vasomotora, podendo

ainda representar alterações na composição corporal e perda de massa óssea¹. No entanto, esses sintomas são potencialmente atribuíveis a diferentes etiologias, dificultando um diagnóstico adequado.

Ao longo das últimas décadas, a insuficiência androgênica tem despertado inúmeras discussões e controvérsias, porém, o diagnóstico continua sendo eminentemente clínico, não havendo evidências atuais da necessidade de realização de exames laboratoriais para sua comprovação⁴.

Os androgênios, nas mulheres, exercem uma função essencial sobre a sexualidade, influenciando o desejo, o humor, a energia e o bem-estar⁴. Além dos efeitos genitais e sobre a sexualidade, os androgênios atuam também no Sistema Nervoso Central (SNC), no córtex e em estruturas hipotalâmicas e límbicas, influenciando a liberação de neurotransmissores e modulando importantes funções⁵. Desta forma, fica evidente a importante participação dos androgênios sobre a função de estruturas centrais e periféricas envolvidas na saúde, comportamento e no bem-estar das mulheres.

Concentração de androgênios e Função Sexual

Na atualidade, a deficiência androgênica tem sido considerada um dos componentes etiopatogênicos mais significativos entre todos os demais que interferem na sexualidade feminina. No universo que representa a função sexual, não se deve desconsiderar os diferentes fatores envolvidos no diagnóstico diferencial, a exemplo das influências socioculturais, relações interpessoais, condições biológicas e principalmente psicológicas⁶.

Em estudos nos quais se correlacionaram função sexual e concentrações de androgênios, não foi possível encontrar tal associação. Em estudo populacional com mais de 1.400 mulheres entre 18 e 75 anos, nenhum dos androgênios estudados foi relacionado a alterações na função sexual⁷. (nível de evidência: B).

Em outro estudo com mais de 2.900 mulheres entre 42 e 52 anos, não houve associação entre função sexual e concentrações de testosterona, sulfato de deidroepiandrosterona (DHEA-S) e proteína ligadora dos hormônios sexuais (SHBG)⁸. Outro estudo que avaliou resposta sexual em 678 mulheres entrevistadas submetidas à histerectomia com ou sem ooforectomia bilateral, o grupo de mulheres ooforectomizadas referiu piora da função sexual quando comparado ao grupo em que os ovários foram preservados, independentemente da idade⁹. (nível de evidência: B). Vale lembrar que a ooforectomia reduz aproximadamente 50% as concentrações de testosterona total e livre em mulheres na pós-menopausa^{10,11}.

Shifren, em um estudo randomizado, duplo-cego e placebo controlado mostrou uma larga diferença entre o efeito da T transdérmica na função sexual de mulheres ooforectomizadas, quando comparado ao grupo placebo¹². Em uma revisão de 8 estudos randomizados controlados contra placebo em grupos de mulheres pós-menopáusicas, por um período de 9 a 24 semanas de uso de estrógenos isolados ou associados a

diferentes apresentações de T (oral, implantes, adesivos) com diversas doses, mostrou na sua totalidade, aumento dos domínios dos questionários de sexualidade¹³.

O uso de T em adesivos transdérmica na dose de 300mcg/dia, associado a estrógeno, por período de 24 semanas, demonstrou melhora da função sexual, principalmente no desejo sexual em mulheres ooforectomizadas, entre 20 e 70 anos de idade, que apresentavam diagnóstico de desejo sexual hipoativo¹⁴.

Goldstat e colaboradores, também demonstrou a evidente ação de T transdérmica em mulheres, ainda na menacme, que apresentavam queixa de redução da libido associado à comprovada diminuição laboratorial dos níveis séricos de T¹⁵.

Mais recentemente, aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), o uso de DHEA, um precursor androgênico em cápsulas vaginais na dose de 6,5mg/dia, mostrou melhora nos sintomas de atrofia genital, dispareunia, restaurando o pH e o trofismo da vagina^{16,17}. Estudos nesta mesma direção, não evidenciaram efeito estimulatório endometrial, assim como nos níveis séricos dos esteroides sexuais¹⁸.

Terapia androgênica na pós-menopausa

A literatura a respeito do uso de androgênios em mulheres na pós-menopausa com o objetivo de melhora das alterações relacionadas à função sexual, na maioria das publicações, demonstra um efeito favorável na evolução dos parâmetros estudados, e a maioria das formulações avaliadas contem testosterona e metiltestosterona.

O uso de testosterona 300 µg, de liberação diária, por via transdérmica, sob a forma de adesivo, foi o que demonstrou melhores resultados com menores efeitos colaterais em período de até 24 semanas de utilização. Nos principais estudos avaliados, critérios como desejo sexual, excitação, satisfação e orgasmo foram signi-

ficativamente melhores em relação ao grupo placebo. Não houve alterações significativas no que diz respeito ao perfil lipídico ou alterações hiperandrogênicas dermatológicas, como acne e hirsutismo¹⁹⁻²¹.

O estudo com androgênio que não fez uso concomitante de estrogênio foi o “A Phase III Research Study of Female Sexual Dysfunction in Women on Testosterone Patch without Estrogen” (APHRODITE) avaliou durante 52 semanas a utilização de testosterona transdérmica de forma isolada nas mesmas doses de 300 µg e com resultados semelhantes (aumento significativo do número de relacionamentos sexuais satisfatórios e dos escores de avaliação do desejo sexual). Os efeitos adversos foram comparáveis ao grupo placebo²².

Estudo prospectivo que avaliou o efeito de DHEA a 1% em aplicações intravaginais diariamente, durante 12 semanas, em 216 mulheres pós-menopáusicas mostrou melhora quando comparado ao placebo em vários domínios da sexualidade: 68% excitação, 39% lubrificação, 75% orgasmo e 57% da dispareunia por secura vaginal, com menores riscos sistêmicos²³. Apesar de terem sido encontradas evidências de associação entre função sexual e concentrações de DHEA e seu sulfato, a maioria dos estudos randomizados e controlados não demonstrou resultados favoráveis da utilização de DHEA e sua correlação aos parâmetros analisados referentes à função sexual¹⁴.

Uso de androgênios: eficácia e segurança

Uma revisão sistemática recentemente publicada com metanálise de ensaios clínicos de terapia de T para as mulheres mostrou efeitos benéficos da testosterona sobre as usuárias de placebo na pós-menopausa com HSDD, com ou sem tratamento simultâneo de estrogênio². Os benefícios foram observados na frequência dos diferentes domínios de função sexual, como desejo, excitação, orgasmo, capacidade de respos-

ta, autoimagem e redução de angústia pessoal relacionada à sexualidade. Entretanto, a maioria dos estudos possui poder amostral reduzido o que dificultou a análise e a conclusão dos reais efeitos da T nas mulheres com HSDD^{3,5,24}.

A T oral induz o aumento da fração de colesterol de baixa densidade e redução nas lipoproteínas de alta densidade colesterol, efeito este não observado quando a terapia é realizada por via transdérmica³. Desta forma, o uso de T transdérmica é a melhor opção recomendada e formulações subcutâneas, injetável, ou ainda com T manipulada denominada de bioidêntica, carecem de comprovação de eficácia e segurança, podendo expor as mulheres a níveis suprafi-siológicos e risco de virilização⁵.

A segurança da terapia com T ainda não está completamente estabelecida para uso a longo prazo. No entanto, seu uso no controle e melhora da HSDD em período até 24 meses não foi associado a doenças cardiovasculares, câncer ou qualquer outro evento adverso grave^{6,7}.

Tempo de utilização

Evidências relacionadas ao tempo de utilização da terapia androgênica são limitadas. A maioria dos estudos tem duração de 12 a 24 semanas. Por saber dos benefícios da utilização da terapia androgênica em algumas mulheres na menopausa com queixas sexuais, recomendam-se reavaliação periódica dessas pacientes no que diz respeito à melhora das queixas sexuais e monitoramento das concentrações de testosterona, evitando-se doses supra-fisiológicas²⁵. A suspensão do tratamento é recomendada em caso de persistência dos sintomas ou ocorrência de efeitos androgênicos desfavoráveis. No Brasil, até o presente momento, não existe nenhuma formulação específica contendo androgênios para utilização em mulheres. Todas as formulações contendo testosterona e seus derivados estão disponíveis para utilização exclusivamente em homens, e a dificuldade no ajuste das doses, não recomenda o uso em mulheres.

Conclusões

- I. A indicação primária para o uso da testosterona na pós-menopausa, excluída outras causas, é o tratamento das queixas sexuais (desejo, excitação e orgasmo) (A). **(concordância 93,3%)**
- II. Não é recomendado até o presente momento o uso de testosterona em mulheres não adequadamente estrogenizadas (D). **(concordância 93,3%)**
- III. Em mulheres com útero intacto, o uso de testosterona não exclui a necessidade da utilização de progestagênio para proteção endometrial (D). **(concordância 86,6%)**
- IV. A dosagem de androgênios séricos não deve ser utilizada com o objetivo de se diagnosticar insuficiência androgênica (A). **(concordância 100%)**
- V. A terapia androgênica deve ser preferencialmente feita por via transdérmica (adesivos, cremes, gel), com a finalidade de se evitar a primeira passagem de metabolismo hepático e suas consequências. (A). **(concordância 100%)**
- VI. Os implantes e formulações intramusculares apresentam risco de dosagem excessiva. Não se recomenda a utilização por mulheres de apresentações formuladas para homens, pela dificuldade de ajuste de dose e risco de fornecer doses supra-fisiológicas (D). **(concordância 100%)**
- VII. A desidroepiandrosterona (DHEA) de uso sistêmico não está associada com melhora significativa na libido ou na função sexual de mulheres na pós-menopausa que se apresentem com função adrenal normal, não devendo ser recomendada para mulheres com transtorno do desejo sexual hipoativo (A). **(concordância 100%)**
- VIII. Há evidência e aprovação do uso de DHEA por via vaginal em mulheres com síndrome genitourinária da pós-menopausa, não havendo recomendação para tratamento do desejo sexual hipoativo (D). **(concordância 100%)**
- IX. Até o momento não existe nenhum produto aprovado no mercado brasileiro para utilização em mulheres. A manutenção da terapia androgênica em mulheres na pós-menopausa deve ser condicionada à melhora dos sintomas que motivaram a indicação da prescrição (D). **(concordância 100%)**

Referências bibliográficas

1. Davis SR, Wahlin-Jacobsen S. Testosterone in women—the clinical significance. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:980–92
2. Islam RM, Bell RJ, Green S, et al. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:754–66
3. Davis SR, Baber R, Panay N, et al. Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women. *Climacteric.* 2019;22:429–34
4. Judd HL, Lucas WE, Yen SS. Effect of oophorectomy on circulating testosterone and androstenedione levels in patients with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1974;118:793–8

5. Labrie F, Luu-The V, Labrie C, et al. Endocrine and intracrine sources of androgens in women: inhibition of breast cancer and other roles of androgens and their precursor dehydroepiandrosterone. *Endocr Ver.* 2003;24:152-82
6. Fernandes CE, Rennó J Jr., Nahas EAP, Melo NR et al. Síndrome de insuficiência androgênica- Critérios diagnósticos e terapêuticos. *Rev Psiq Clin.* 2006; 33(3): 152-61.
7. Davis SR, Davison SL, Donath S, et al. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA.* 2005;294(1):91-6.
8. Santoro N, Torrens J, Crawford S, et al. Correlates of circulating androgens in mid-life women: the study of women's health across the nation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4836-45.
9. Nathorst-Boos J, Von Schoultz B. Psychological reactions and sexual life after hysterectomy with and without oophorectomy. *Gynecol Obstet Invest.* 1992;34(2):97-101.
10. Davison SL, Bell R, Donath S, et al. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):3847-53.
11. Kulak J Jr, Urbanetz AA, Kulak CA, et al. Androgênios séricos e densidade mineral óssea em mulheres ooforectomizadas e não ooforectomizadas na pós-menopausa. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53(8):1033-9.
12. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med.* 2000; 343: 682-8.
13. Arlt W. Androgen therapy in women. *Eur JEndocrinol.* 2006; 154(1): 1-11.
14. Davis SR, van der Mooren MJ, van Lunsen RH et al. Efficacy and safety of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: A randomized, placebo-controlled trial. *Menopause.* 2006; 13(3): 387-96.
15. Goldstat R, Briganti E, Tran J et al. Transdermal testosterone therapy improves wellbeing, mood and sexual function in premenopausal women. *Menopause. The Journal of the North American Menopause Society.* 2003; 10(5): 390-98.
16. Labrie F, Archer DF, Koltun W, Vauchon A, Young D, Frenette L, et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause.* 2016;23(3):243-256
17. Labrie F, Archer DF, Martel C, Vaillancourt M, Montesino M. Combined data of vaginal prasterone against vulvovaginal atrophy of menopause. *Menopause.* 2017;24(11):1246-1256
18. The 2022 hormone therapy position statement of North American Society Menopause Society. *The Journal of NAMS.* 2022;29(7):767-794
19. Shifren JL, Davis SR, Moreau M, Waldbaum A, Bouchard C, DeRogatis L, et al. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 Study. *Menopause* 2006 Sep-Oct;13(5):770-9.
20. Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, Shifren JL, Buster JE, Simon JA, et al. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med.* 2005 ;165(14):1582-9.
21. Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O, Brown C, Breaux JG, Buch A, et al. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2005;105(5 Pt 1):944-52.
22. Davis SR, Moreau M, Kroll R, Bouchard C, Panay N, Gass M, et al. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. *N Engl J Med.* 2008;359(19):2005-17.
23. Labrie F, Archer D, Bouchard C et al. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause.* 2009; 16(5): 923-31.
24. Simon JA, Davis SR, Althof SE, et al. Sexual well-being after menopause: An International Menopause Society White Paper. *Climacteric.* 2018;21:415-27
25. Barbonetti A, D'Andrea S, Francañilla S. Testosterone replacement therapy. *Andrology.* 2020;8:1551-1566

12

ESTROGÊNIOS VERSUS DISPOSITIVOS BASEADOS EM ENERGIA NA SÍNDROME GENITURINÁRIA DA MENOPAUSA

Relatores:

Marcelo Luis Steiner

Carlos Alberto Politano

O epitélio vaginal tem alta sensibilidade às variações do estrogênio, passando por alterações fisiológicas durante o período de vida reprodutivo. Já durante o climatério, a redução do estrogênio determina modificações na mucosa vaginal, com alterações que podem resultar em uma condição habitualmente descrita como atrofia vulvovaginal (VVA)¹. Entretanto, no seu consenso realizado em 2013, a *North American Menopause Society* - NAMS) e a sociedade internacional para estudo da saúde sexual feminina (*International Society for Study of Women's Sexual Health* - ISSWSH) revisaram a terminologia usada para sinais e sintomas geniturinários relacionado à menopausa e propuseram o termo Síndrome Geniturinária da Menopausa (SGM), por ser mais abrangente e melhor aceito por médicos, pesquisadores, público e mídia².

Mulheres com SGM apresentam maior risco de ter baixa qualidade de saúde sexual e de vida (QOL). Sendo assim, apesar do aumento do número de mulheres sexualmente ativas na pós-menopausa, com prevalência variável de 28% a 61%, há uma redução na frequência das relações sexuais. Nesta fase, 72% das mulheres

têm relação uma vez por mês e 34% semanalmente³.

Normalmente os sintomas relacionados à SGM são progressivos, piorando com o passar dos anos. A intensidade pode ser variável, com algumas mulheres apresentando um incômodo discreto e outras que podem evoluir até a estenose vaginal. A indicação primária para o tratamento é o alívio de sintomas, sendo essencial para mulheres com queixas extremas de incômodo⁴.

As opções terapêuticas para tratamento da síndrome geniturinária são diversas e dependem da eficácia, severidade dos sintomas e preferência da mulher. Independentemente do tratamento, a regularidade da atividade sexual é um fator protetivo para a atrofia vaginal. Acredita-se que a atividade sexual aumenta o fluxo sanguíneo dos órgãos pélvicos, mantendo a elasticidade da mucosa e das paredes vaginais⁵.

A terapia com aplicação de estrogênio tópico local é uma opção terapêutica eficaz e segura. Entretanto, as taxas de adesão e continuidade a essa estratégia são bastante variáveis principalmente devido a preocupações de segurança, inconveniência e falha no alívio dos sintomas. Há dados

sobre a segurança do tratamento com estrogênios locais por até 2 anos⁶. Embora não pareçam aumentar o risco de tromboembolismo venoso (TEV) ou câncer de endométrio, não existem dados disponíveis em paciente de alto risco⁷.

Nos últimos anos, dispositivos com tecnologia de radiofrequência (RF), laser de CO₂ ou Er:bium: YAG (Er:YAG) estão sendo utilizados para tratamento da SGM. Cada uma dessas modalidades produz efeitos locais na mucosa vaginal e nos tecidos subjacentes através de mecanismos envolvendo aquecimento térmico, indução de proteínas de choque térmico (HSP) e indução de uma cascata de efeitos inflamatórios locais⁸.

O uso do laser fracionado de CO₂ microablativo e Er:YAG têm mostrado propriedades regenerativas teciduais com mudanças histológicas significativas do tecido conectivo. O mecanismo de ação do laser de CO₂ ocorre por meio de uma ação microablativa que estimula a remodelação tecidual. Este processo envolve a interação com *heat shock protein* e citocinas participantes na resposta inflamatória e na fibrogênese, fator de crescimento fibroblástico básico estimulando a atividade angiogênica com proliferação e migração de células endoteliais, fator de crescimento epidérmico estimulando a reepitelização, fator de crescimento plaquetário que estimula fibroblastos a produzir componentes da matriz extracelular e fator de crescimento endotelial que regula a vasculogênese, todos sinergicamente ativando os fibroblastos a produzir novo colágeno e outros componentes da matriz extracelular. O laser Er:YAG não tem o efeito ablativo, mas fototérmico controlado que causa contração do tecido superficial, neovascularização e neocolagênese⁹.

Dois ensaios clínicos avaliaram a eficácia do tratamento da SGM com laser de CO₂. Cruz et al. realizaram ensaio duplo-cego, randomizado, placebo controlado comparando o uso do laser de CO₂ isolado, com estriol tópico isolado e com a combinação de ambos durante 5 meses. Nele foi observado que o índice de saúde vaginal

(Vaginal Health Index - VHI) melhorou em todos os grupos de tratamento. Ao final das 20 semanas, os grupos tratados com laser isolado e laser associado a estriol apresentaram melhora da dispareunia, queimação e secura ($p < 0.001$). A associação de laser com estriol melhorou o índice total do questionário de função sexual (Female Sex Function Index - FSFI) ao final do estudo comparado com o início ($p = 0.02$), mas não foi observado diferenças entre os grupos. De maneira não explicada pelos autores, o uso de laser determinou aumento de dor no domínio dor¹⁰.

De maneira semelhante, ensaio clínico randomizado realizado por Politano et al. comparou o uso de laser de CO₂ fracionado com uso vaginal de promestrieno e lubrificante, através do VHI, índice de maturação vaginal e FSFI. Os resultados demonstraram melhora na elasticidade, volume, umidade e pH vaginal nos grupos de mulheres tratadas com laser e promestrieno. Já na avaliação de 14 semanas, o grupo tratado com laser demonstrou melhores resultados de VHI e maturação vaginal em relação aos demais grupos ($p < 0.001$). Não houve diferença entre os grupos no escore total do FSFI¹¹.

Neste ano foi publicado uma metanálise com 6 ensaios clínicos randomizados, que tinha como objetivo avaliar os benefícios e a segurança do laser de CO₂ em comparação ao placebo no tratamento da GSM. Na análise agrupada dos resultados, o tratamento com laser de CO₂ demonstrou uma maior redução da diferença média padronizada da escala de avaliação vaginal (-0.81 [95% CI, -1.59 a -0.04]; $P = 0.04$; $I^2 = 88\%$) e do inventário de desconforto urinário (-0.45 [95% CI, -0.84 a -0.06]; $P = 0.02$; $I^2 = 0\%$), e melhor taxa de satisfação das usuárias (OR, 5.46 [95% CI, 2.23 a 13.37]; $P = 0.0002$; $I^2 = 0\%$) quando comparado ao placebo. Entretanto, os resultados do FSFI, VHI e da impressão global da paciente não se mostraram com diferenças significantes entre os grupos. De forma geral o tratamento com laser foi seguro, sem eventos graves¹².

Já outra metanálise, também com 6 ensaios clínicos randomizados, comparou o laser de CO₂ com uso de estrogênio tópico vaginal no tratamento da GSM. Não foram observadas diferenças significativas entre os dois tratamentos. Foram comparadas a diferença média do tempo basal ao final de seguimento da escala de avaliação vaginal (-0.16; 95% CI, -0.67 a 0.36; I², 33.31%), VHI (0.20; 95% CI, -0.56 a 0.97; I², 83.25%), índice de maturação vaginal (-0.56; 95% CI, -1.14 a 0.02; I², 35.07%) e o FSFI (-0.04; 95% CI, -0.45 a 0.36; I², 41.60%). Os autores concluem que a opção do laser de CO₂ para tratamento de sintomas relacionados à GSM não demonstrou inferioridade de eficácia ao estrogênio tópico, podendo ser uma alternativa nos casos de impossibilidade de utilização deste tratamento. Vale ressaltar que há algum grau de heterogeneidade entre os estudos e mais ensaios clínicos são necessários¹³.

A radiofrequência é radiação entre 30KHz e 300MHz no espectro eletromagnético que gera calor e é um processo de corte e / ou coagulação de tecidos biológicos usando uma corrente alternada que eleva instantaneamente a temperatura intracelular até 100°C, determinando assim a expansão e a ruptura da membrana celular. Esse fenômeno é conhecido como vaporização, semelhante à ação do laser¹⁴.

Esse tipo de calor alcança os tecidos mais profundos, criando energia e forte calor sobre as camadas mais profundas da pele, mantendo a superfície resfriada e protegida, ocasionando a contração das fibras colágenas existentes e estimulando a formação de novas fibras, tornando-as mais eficientes na sustentação da pele¹⁵.

Existem diferentes tipos de radiofrequências; o mais popular é a radiofrequência transcutânea com temperatura controlada (TTCRF). Em ginecologia, a radiofrequência monopolar é comumente usada – nesta configuração há dois eletrodos. Um deles, um eletrodo passivo (de aterramento), fica em contato com o cor-

po do paciente e o segundo emite radiação de radiofrequência que chega através do corpo até o eletrodo passivo. A profundidade e a área de aquecimento neste método são maiores que em outros (bipolar, multipolar).

Em 2010, Millheiser e colegas demonstraram a eficácia da radiofrequência monopolar na flacidez vaginal após o parto. Este estudo descobriu que a radiofrequência melhorou com segurança a flacidez e a função sexual até 6 meses após o tratamento¹⁶. Este é um dos primeiros artigos publicados sobre radiofrequência (foi publicado em 2010).

Atualmente existem vários novos relatórios sobre a eficácia deste método. TTCRF é seguro, tolerável e eficaz para o rejuvenescimento vulvovaginal. As evidências sugerem aplicações no tratamento de vaginite atrófica, disfunção orgástica e incontinência de esforço¹⁷.

Recentemente, uma sonda vaginal (ThermiVa) foi desenvolvida para tratamento de tecidos vulvovaginais utilizando esta tecnologia. O TTCRF traz inúmeros benefícios para o tratamento da frouxidão vaginal e dos sintomas de GSM. O objetivo do tratamento é aquecer o epitélio vaginal/vulvar a aproximadamente 40-45°C durante um tempo de tratamento definido, sendo cada zona tratada durante 3-5 minutos, durante um tempo total de 25-30 minutos por sessão de tratamento. O gel de ultrassom é necessário durante o processo de tratamento. O efeito do TTCRF no epitélio vaginal é restaurar a maioria das funções vaginais, como secreção, absorção, elasticidade, lubrificação e espessura do epitélio vaginal¹⁸. Essas sessões podem ser repetidas em intervalos de 4 a 6 semanas.

No Brasil, Kamilos e Borrelli avaliaram quatorze pacientes com sintomas de síndrome geniturinária da menopausa que foram tratadas com radiofrequência (Wavetronic 6000HF-FRAXX e eletrodo vaginal fracionado). Foram aplicados os questionários World Health Organization Quality of Life, para avaliação da qualidade de vida; o FSFI e o Quality of Life Adapted Questionnaire

in the Domain of Sexual Satisfaction, ambos para verificar função sexual e satisfação antes e depois das aplicações (30 e 60 dias); além do questionário de satisfação geral após procedimento. No domínio sexual, houve melhora significativa em quase todas as dimensões. Todas as pacientes cessaram o uso de lubrificante na relação sexual após o tratamento. No questionário de de satisfação após o tratamento, a maioria das pacientes referiu melhora e satisfação com o tratamento e, portanto, concluiu que a radiofrequência fracionada ablativa foi efetiva nas queixas genitais (ressecamento vaginal e dispareunia) da síndrome geniturinária¹⁹.

Sarmiento et al. publicaram ensaio clínico comparando o uso da radiofrequência microablativa fracionada, com estrogênio tópico e ausência de tratamento para sintomas de atrofia vaginal. Tanto o grupo utilizando radiofrequência como estrogênio apresentaram desempenho semelhantes e superiores ao não tratamento em todos os parâmetros avaliados²⁰. Ainda, Fernandes et al. publicaram ensaio clínico comparando uso da radiofrequência, laser de CO2 e promestrie-no tópico no tratamento de SGM em mulheres sobreviventes de câncer de mama. Todos os grupos apresentaram boa resposta terapêutica, sem diferenças significantes entre eles²¹.

Conclusões

- I. O uso de estrogênio tópico vaginal é eficaz e seguro para a SGM (A).
(concordância 100%)
- II. O uso de progesterona ou progestagênios não são recomendados quando há o uso estrogênio tópico vaginal em baixa dose, embora seja importante a vigilância do endométrio por métodos por imagem em pacientes de alto risco (A).
(concordância 100%)
- III. Para sobreviventes de câncer de mama com SGM, o estrogênio tópico vaginal em baixas doses pode ser considerado em decisão compartilhada com oncologistas se os sintomas incômodos persistirem após tentativa de terapia não hormonal (D).
(concordância 93,3%)
- IV. Dispositivos baseados em energia laser e radiofrequência demonstram desempenho terapêutico semelhantes ao uso do estrogênio tópico (B).
(concordância 100%)
- V. Mulheres com história de neoplasia maligna endometrial, de mama e outras estrogênios dependentes e com sintomas intensos de SGU podem se beneficiar do uso de dispositivos à base de energia (D). (concordância 100%)
- VI. O tratamento da SGU pode ser continuado, com adequado seguimento clínico, por vários anos, enquanto os sintomas interferirem na qualidade de vida (D).
(concordância 93,3%)

Referências bibliográficas

1. Portman DJ, Gass MLS. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from International Society for Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *Menopause*. 2014; 21:1063-1068.
2. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013; 20:888-902.
3. Palacios S, Mejia A, Neyro JL. Treatment of the genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric* 2015;18 Suppl 1:23-9
4. Grimaldi EF, Restaino S, Inglesse S, Foltran L, Sorz A, Di Lorenzo G, Guashino S. Role of high molecular weight hyaluronic acid in postmenopausal vaginal discomfort. *Minerva Ginecol*. 2012 Aug;64(4):321-9.
5. Sinha A, Ewies AAA. Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacterics*. 2013;16:305-31.
6. Syndrome of menopause and risk of endometrial cancer. *Menopause*, 24(12), 1329-1332)
7. Sturdee DW, Panay N; International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010 Dec;13(6):509-22
8. Iguchi M, Littmann AE, Chang SH, Wester LA, Knipper JS, Shields RK. Heat stress and cardiovascular, hormonal, and heat shock proteins in humans. *J Athl Train* 2012;47:184-190.
9. Stefano S, Stavros A, McCasimo C The use of pulsed CO2 lasers for the treatment of vulvovaginal atrophy *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015 Dec; 27(6):504-8.
10. Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, Strufaldi R, Fonseca FLA, Santiago LHS, Wajsfeld T, Fernandes CE. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO2 laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause*. 2018 Jan;25(1):21-28.
11. Politano CA, Costa-Paiva L, Aguiar LB, Machado HC, Baccaro LF Fractional CO2 laser versus promestriene and lubricant in genitourinary syndrome of menopause: a randomized clinical trial. *Menopause*. 2019 Jun 24.
12. Gunawan YW e Erlina Y. Efficacy and safety of carbon dioxide laser therapy compared with sham for genitourinary syndrome of menopause management: a meta-analysis of randomized clinical trials. 2023 Sep 1;30(9):980-987.
13. Jang YC, Leung CY e Huang HL Comparison of Severity of Genitourinary Syndrome of Menopause Symptoms After Carbon Dioxide Laser vs Vaginal Estrogen Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis *JAMA Netw Open*. 2022 Sep 1;5(9):e2232563.
14. Wańczyk-Baszak J, Woźniak S, Milejski B, Paszkowski T. Genitourinary syndrome of menopause treatment using lasers and temperature-controlled radiofrequency. *Prz Menopauzalny*. 2018 Dec;17(4):180-184.
15. Bloom BS, Emer J, Goldberg DJ. Assessment of safety and efficacy of a bipolar fractionated radiofrequency device in the treatment of photo-damaged skin. *J Cosmet Laser Ther*. 2012;14(5):208-11.
16. Millheiser LS, Pauls RN, Herbst SJ, Chen BH. Radiofrequency treatment of vaginal laxity after vaginal delivery: non-surgical vaginal tightening. *J Sex Med*. 2010;7:3088-3095.
17. Alinsod RM. Radiofrequência com temperatura controlada para flacidez vulvovaginal. *Principal*. Jul-Ago 2015;:16-21.
18. Gold M, Andriessen A, Bader A, et al. Revisão e experiência clínica explorando evidências, eficácia clínica e segurança em relação ao tratamento não cirúrgico do rejuvenescimento feminino. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17:289-297. [[a i=7>PubMed](#)]
19. Kamilos MF, Borrelli CL: New therapeutic option in genitourinary syndrome of menopause: pilot study using microablative fractional radiofrequency Einstein (Sao Paulo). 2017 Oct-Dec; 15(4): 445-451.
20. Sarmento ACA, Fernandes FS, Maia RR et al. Microablative fractional radiofrequency for sexual dysfunction and vaginal Trophism: A randomized clinical trial. *Clinics (Sao Paulo)*. 2023 Oct 13;78:100293.
21. Fernandes MFR, Bianchi-Ferraro AMHM, Sartori MGF et al. CO2 laser, radiofrequency, and promestriene in the treatment of genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: a histomorphometric evaluation of the vulvar vestibule. *Menopause*. 2023 Dec 1;30(12):1213-1220

13

TRATAMENTO DOS SINTOMAS CLIMATÉRICOS NAS CONTRAINDICAÇÕES DA TH

Relatores:

Luciano de Melo Pompei

Wallace George Viana e Silva

Lucia Helena Simões da Costa Paiva

Rogério Bonassi Machado

A terapêutica hormonal permanece como a primeira linha para o tratamento dos sintomas vasomotores no climatério. Contudo, é necessário reconhecer que existem situações em que há contraindicações ou que há uma preferência pessoal da mulher, que deve ser respeitada. Para estes casos, deve-se lançar mão de terapias alternativas efetivas e livre de hormônios.

Dentre as opções existentes, vamos dividi-las entre terapias comportamentais não farmacológicas e terapias farmacológicas.

Terapias comportamentais

Exercícios físicos

Mulheres fisicamente ativas tendem a ter menos sintomas vasomotores em comparação às sedentárias. Os efeitos na saúde e bem-estar são inegáveis e a prática sempre deve ser encorajada¹. Porém, em revisão da Cochrane em 2014, os estudos não foram capazes de demonstrar um efeito significativo diretamente sobre sintomas vasomotores. Cabe ressaltar que o sobrepeso e a obesidade oferecem maior risco da presença destes sintomas e a

atividade física regular pode promover perda de peso, agindo assim de forma indireta nos fogachos².

Gatilhos

Apesar de haver uma associação positiva entre o consumo de álcool e sintomas vasomotores³, faltam dados robustos de literatura para recomendar contra o consumo assim como para o uso de vestimentas e temperatura ambiente inadequadas, comidas quentes e apimentadas, bebidas quentes e cafeína. Por isso, não são recomendados, mas podem colaborar⁴. Modificações dietéticas também não demonstraram efeitos significativos nos sintomas⁵.

Perda de peso

Mulheres acima do peso demonstram um risco maior de apresentar sintomas vasomotores mais frequentes e intensos. Estudos randomizados têm demonstrado que intervenções comportamentais que promovem a perda de peso são capazes de diminuir os fogachos, além de serem um grande motivador da

continuidade da perda de gordura. O efeito parece ser mais pronunciado nos períodos mais precoces da transição e é proporcional a quanto peso foi perdido. Estudos maiores são necessários, mas dada a ampla possibilidade de recomendação livre de contraindicações e com efeitos benéficos adicionais à saúde, é uma medida recomendada para a melhora dos sintomas vasomotores⁶.

Terapia cognitivo comportamental

A terapia cognitivo-comportamental (TCC) é um conjunto de medidas assistenciais, por etapas, que abrangem psicoterapia especializada somada a estratégias de alívio dos sintomas vasomotores, como relaxamento, respiração controlada, percepção física dos sintomas. Foi avaliada em 2 estudos randomizados, com mulheres após tratamento para câncer de mama, MENOS 1⁷ e MENOS 2⁸, e significativamente mais efetiva que a assistência habitual para sintomas vasomotores, em intensidade e frequência. Quando comparados exercícios físicos, num estudo com 422 mulheres, os grupos com TCC (com e sem atividade física) superaram o que apenas fez atividade física⁹.

Hipnose

O mecanismo do efeito da hipnose na redução dos fogachos ainda é desconhecido. Há a teoria da expectativa, em que o indivíduo a ser submetido espera o efeito, são considerados mais “hipnotizáveis”, bem como há indivíduos cuja crença no método é baixa, são pouco “hipnotizáveis». Um estudo randomizado com 172 mulheres na pós-menopausa, que receberam 5 semanas de hipnose (mais sessões diárias de auto-hipnose) ou apenas aconselhamento no grupo controle, demonstrou uma frequência e intensidade significativamente menores nas hipnotizadas, até mesmo em análise fisiológica dos fogachos¹⁰. Qualidade do sono também demonstrou melhora, atingindo níveis altos de satisfação com a terapia¹¹.

Acupuntura

Alguns estudos sugeriram que a acupuntura poderia trazer benefícios relacionados a sintomas relacionado a menopausa. Porém, não demonstraram benefícios consistentes se comparado a técnicas de placebo. Em 2018, uma metanálise em guarda-chuva concluiu que a acupuntura mostrou resultados modestos para sintomas climatéricos, assim como em qualidade de vida. Conclui que estes benefícios podem ser, totalmente ou em parte, inespecíficos, embora não demonstrem claros sinais de danos potenciais^{12,13}. Em 2021, uma revisão demonstrou melhora dos sintomas vasomotores com eletroacupuntura comparável com inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e inibidores da recaptação da serotonina e norepinefrina (IRSN). Apesar de promissora, ainda necessita de mais estudos¹⁴.

Bloqueio de gânglio estrelar

O bloqueio do gânglio estrelar, utilizado para tratamento de dores crônicas, como migrânea, tem se demonstrado eficaz para diminuir sintomas vasomotores. Consiste em injeção de anestésico na topografia do gânglio (na porção anterior da coluna cervical, entre C6 e T2, bilateralmente). Estudos randomizados, com bupivacaína ou solução salina como placebo, demonstraram eficácia em reduzir intensidade e frequência dos fogachos¹⁵. Outro estudo, comparando bloqueio do gânglio ou paroxetina 7,5mg, em pacientes tratadas para câncer de mama, mostrou redução significativa em ambos os grupos, sem diferenças entre eles. Como é um procedimento invasivo que envolve riscos, a indicação precisa ser criteriosa e apenas para casos rigorosamente selecionados¹⁶.

Outras terapias

Outras terapias, como quiropraxia, calibração de oscilações neurais, respiração ritmada, relaxamento, não demonstraram evidências de benefícios para controle dos sintomas vasomotores⁵.

Terapias farmacológicas

Fitoterápicos

As isoflavonas são uma classe de fitoquímicos que se ligam aos receptores de estrogênio (REs) em animais e seres humanos. Têm maior afinidade para RE- β , do que por RE- α e possuem propriedades tanto como agonista quanto antagonista do estrogênio. As isoflavonas incluem a genisteína, daidzeína, gliciteína, biochanina e formononetina. A genisteína e a daidzeína são encontradas em quantidades elevadas na soja e nos produtos da soja assim como no *Trifolium pratense* L. (*Red Clover*) kudzu e amendoim. A eficácia terapêutica da suplementação de soja pode variar com base nas quantidades relativas de genisteína e daidzeína contidas nos diferentes suplementos. A quantidade de genisteína contida nos suplementos parece ser de grande importância. Suplementos de isoflavonas com o maior conteúdo de genisteína (> 18,8mg) foram os mais efetivos enquanto os com baixo teor de genisteína (por exemplo, os que foram feitos com o germe de soja) não foram eficazes nos sintomas pós-menopausais. As isoflavonas podem ter efeitos diversos se utilizadas isoladamente ou em compostos que contenham as três isoflavonas (genisteína, daidzeína e gliciteína)^{17,18}. As evidências, entretanto, são limitadas pela alta variedade de intervenções testadas (bebidas à base de soja, cápsulas de derivados de isoflavonas, uso de outros suplementos como vitaminas e minerais), acompanhamento por curtos períodos de tempo e por estudos com amostras de menor tamanho. Como resultado destas limitações, os achados são variados, desde melhoras significativas para sintomas vasomotores^{19,20}, até inexistência de superioridade sobre placebo (nível de Evidência B)^{21,22,23}.

Para a daidzeína agir é necessário que seja metabolizado em equol por ação de bactérias intestinais. O equol é quimicamente uma isoflavana (uma isoflavona reduzida) com propriedades estrogênicas não hormonais que se liga

a ambos os receptores de estrogênio, mas com uma elevada afinidade para RE- β , exercendo atividade biológica sobre o metabolismo de esteroides. Assim, as mulheres que não apresentem essa conversão intestinal em equol não seriam susceptíveis de responder ao tratamento com isoflavonas. Isso pode, em parte, explicar as diferenças de resposta entre aquelas que podem converter a isoflavona daidzeína para equol e, portanto, mostram eficácia de um suplemento e os não conversores, que provavelmente não responderiam. Estudo com suplementação de equol mostra melhora de alguns sintomas climatéricos e da qualidade de vida após 12 semanas de tratamento. Em 2019, uma revisão sistemática e metanálise encontrou efeitos positivos do equol sobre os sintomas vasomotores, mas, a maioria dos estudos tinha amostras com menos de 50 participantes²⁴.

Uma revisão sistemática com metanálise realizada por Lethaby et al. concluiu que ainda não há evidência concreta de que os fitoestrogênios efetivamente reduzem os fogachos e suores noturnos em mulheres climatéricas. Os autores ressaltam, porém, que os benefícios derivados dos concentrados de genisteína devem ter melhor investigação²⁵. Metanálise mais recente que avaliou a eficácia das isoflavonas mostrou resultados favoráveis quando comparados ao placebo²⁴.

Metanálise publicada por Sarri et al. em 2017 com 32 estudos e um tamanho de amostra de 4.165 mulheres comparou a eficácia de 12 diferentes classes de tratamento para ondas de calor. Foram comparados a TH oral e transdérmica, antidepressivos, acupuntura, fitoterápicos e placebo concluindo que as isoflavonas e Black cohosh foram superiores ao placebo, embora inferiores à TH²⁶.

A *Cimicifuga racemosa* ou *Actaea racemosa* L. (*Black cohosh*) também é uma terapia medicamentosa alternativa utilizada para tratar os sintomas vasomotores, porém os dados de ensaios clínicos sobre eficácia e segurança de uso são conflitantes. Uma revisão sistemática com meta-

nálise realizada por Leach et al.²⁷ não encontrou efeito benéfico da *Cimicifuga racemosa* sobre a frequência de fogachos ou escores de sintomas menopausais. Porém, devido à heterogeneidade entre os estudos, ainda é necessária investigação clínica sobre o seu efeito²⁸. Há, ainda, relatos de casos isolados de hepatotoxicidade descritos com *Black cohosh*, mas os dados são insuficientes para estabelecer um nexo causal⁵.

Outras composições contendo medicamentos alternativos como Erva de São João, *Ginkgo biloba*, *Maca*, Vitamina E, Ômega 3 e *Ginseng* não têm eficácia comprovada contra os sintomas vasomotores^{4,5}. Não há segurança quanto ao consumo de soja ou isoflavonas por mulheres com histórico de câncer de mama. Estudos em humanos mostram efeito nulo ou protetor, entretanto estudos com roedores e culturas celulares mostram possível associação de risco²⁹.

Os fitomedicamentos atualmente aprovados pela ANVISA para o tratamento dos sintomas do climatério são os derivados do *Glycine max* L. Merr (soja); o *Trifolium pratense* L. e a *Actaea racemosa* L. ou *Black cohosh*³⁰.

Existe uma grande quantidade de estudos sobre a eficácia desses produtos, porém os dados têm pouco poder estatístico devido a amostras pequenas, diferentes formulações, dosagens e duração de seguimento variada⁴. Os processos de fabricação são múltiplos e a composição é variável. Portanto, são necessários mais estudos para comprovar se os suplementos com isoflavonas são eficazes para as mulheres com SVM^{5, 31}.

Terapia farmacológica

INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA (ISRS) E INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA-NOREPINEFRINA (IRSN)

Dentre as terapias farmacológicas, incluem-se alguns inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS), como a paroxetina, escitalopram, citalopram, sertralina, entre outros, e os inibidores seletivos da recaptação de serotoni-

na-norepinefrina (IRSN) como a venlafaxina e desvenlafaxina, medicações que aumentam os níveis de serotonina e norepinefrina, ambos implicados na origem das ondas de calor. É a classe de medicamentos mais utilizada como alternativa à TH. Apesar de alguns dados conflitantes, esses antidepressivos se mostraram efetivos na redução dos fogachos em mulheres climatéricas, independentemente da menopausa ser natural ou cirúrgica^{23,32,33}. Metanálises indicaram que a paroxetina, citalopram, escitalopram, venlafaxina e desvenlafaxina são os mais efetivos reduzindo até 65% a frequência e severidade das ondas de calor³¹ enquanto a fluoxetina e sertralina parecem ser menos efetivas ou com eficácia duvidosa^{32,33}.

Contraindicações para o uso destas classes terapêuticas são: síndrome neuroléptica, síndrome serotoninérgica, uso atual de inibidores da monoamino-oxidase. Uso com precaução em portadores de convulsões, transtorno bipolar, hiponatremia descompensada, hipertensão mal controlada, insuficiência renal ou hepática, assim como uso atual de outros antidepressivos da mesma classe⁵.

Venlafaxina

Venlafaxina é um antidepressivo inibidor da recaptação de serotonina-norepinefrina que tem sido estudada na dose diária de 37,5mg, 75mg e 150mg para tratar as ondas de calor. As doses de 37,5 e 75mg mostraram-se efetivas na melhora tanto da frequência quanto da severidade das ondas de calor³⁴. Loprinzi et al. em 2000, conduziram ensaio clínico randomizado duplo-cego com 191 mulheres randomizadas para receberem venlafaxina nas doses de 37,5, 75 ou 150mg/dia ou placebo. A redução nas ondas de calor foi de 37%, 61% e 61% respectivamente, enquanto no grupo placebo foi de apenas 27%, porém com maior incidência de efeitos colaterais como boca seca no grupo que recebeu venlafaxina em doses mais elevadas de 75 e 150mg/dia³⁵.

Existem poucos ensaios clínicos que compararam diretamente a eficácia dos antidepressivos

com a terapêutica hormonal (TH). Um ensaio clínico comparando eficácia do estradiol em ultrabaixa dose (0,5mg/dia) com venlafaxina na dose de 75mg/dia e placebo mostrou que ambos são mais efetivos que o placebo para tratar os sintomas vasomotores em mulheres de meia-idade. Embora a eficácia do estradiol em ultrabaixa dose tenha sido ligeiramente superior (redução de 52%) à da venlafaxina (redução de 48%), a diferença é pequena e de pouca importância clínica³⁶. Uma metanálise recente comparou a eficácia do tratamento com IRSN com a terapêutica hormonal e mostrou que após oito semanas de uso, a venlafaxina na dose de 75mg mostrou uma redução na frequência de sintomas vasomotores com menos 1,8 episódios de ondas de calor ao dia (IC 95%: 0,8 a 2,7); semelhante ao observado com baixa dose de estradiol (0,5mg/dia) que foi de menos 2,3 ondas de calor/dia (IC 95%: 1,3 a 3,4)³⁷.

Os efeitos adversos da venlafaxina incluem náusea, cefaleia, sonolência e boca seca sendo mais comuns com altas doses da medicação. Devem ser usadas com precaução em hipertensas, pois podem elevar os níveis tensionais^{32,38}.

Desvenlafaxina

O succinato de desvenlafaxina também é um IRSN efetivo no tratamento dos sintomas vasomotores associados à menopausa. Ensaio clínico randomizado, controlado com placebo, avaliou a eficácia e segurança de duas diferentes doses de desvenlafaxina (100mg e 150mg) em comparação com o placebo. Foram tratadas 458 mulheres na pós-menopausa e após 12 semanas de tratamento observou-se uma redução no número de ondas de calor de 65,4% e 66,6% respectivamente comparado a 50,8% no grupo placebo. O número de despertares noturnos também foi significativamente reduzido durante o tratamento com desvenlafaxina³⁸.

Em 2013, outro ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, avaliou a desvenlafaxina na dose de 100mg/dia em 365

mulheres na pós-menopausa com sintomas vasomotores acompanhadas por 12 semanas. A desvenlafaxina foi significativamente mais efetiva que o placebo, reduzindo em 64% o número e a intensidade das ondas de calor comparado a 41% no grupo que recebeu placebo³⁹. As mulheres pós-menopáusicas com ondas de calor moderadas a intensas que são tratadas com desvenlafaxina apresentam uma rápida redução de sintomas, que se manteve mesmo após um ano do início do tratamento⁴⁰.

O perfil de tolerabilidade da desvenlafaxina é semelhante e consistente com outros SSRI / SNRIs, mas estudos não têm mostrado evidência de aumento de peso ou disfunção sexual, efeitos colaterais normalmente associados a esta classe de drogas³⁸. Também cabe precaução para hipertensos malcontrolados, pela possível elevação dos níveis tensionais (que devem ser monitorados), especialmente na dose de 150mg/d^{32,38}.

Paroxetina

A paroxetina é um antidepressivo inibidor seletivo da recaptação da serotonina que tem mostrado ser um dos antidepressivos mais eficazes para tratamento das ondas de calor em doses que variam de 7,5, 10, 12,5 e 20mg/dia⁴¹⁻⁴⁴ (nível de Evidência A). Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, avaliou os efeitos da paroxetina de liberação controlada em doses de 12,5 ou 25mg/dia em 165 mulheres pós-menopausa apresentando fogachos durante 6 semanas. Ao final do estudo, as mulheres que usaram paroxetina apresentaram redução média de 62,2% (12,5mg) e 64,6% (25mg) na incidência de fogachos, enquanto o grupo que usou placebo apresentou redução de apenas 37,8%. Houve menos efeitos adversos na dose de 12,5mg⁴¹. Em 2005, outro ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, comparou o efeito de paroxetina nas doses de 10 e 20mg/dia com o placebo sobre a incidência de ondas de calor em 279 mulheres climatéricas. As mulheres que usaram paroxetina

apresentaram redução na incidência de fogachos de 40,6% (10mg/dia) e 51,7% (20mg/dia), valores significativamente maiores do que as que usaram placebo. A eficácia foi considerada semelhante entre as duas doses, entretanto as que usaram paroxetina em menor dose foram menos propensas a descontinuar o tratamento⁴². Esses dados sugerem que é adequado iniciar o tratamento com doses mais baixas, aumentando-se a dose se não houver resposta clínica.

Posteriormente, metanálise utilizando os dados desses dois estudos com paroxetina confirmou o efeito significativo da droga, que leva a uma redução média de um fogacho e meio por dia (DM -1,66, IC95%: -2.43 a -0.89)⁴³. Uma metanálise publicada por Shams et al. (2014) incluindo 11 ensaios clínicos com 2069 mulheres comparou a eficácia dos diferentes ISRS entre si e mostrou que a paroxetina foi um dos antidepressivos mais eficazes em reduzir as ondas de calor.³³ Outra metanálise que avaliou a eficácia dos antidepressivos incluindo 18 ensaios clínicos concluiu que a paroxetina pode ser considerada um tratamento não hormonal de primeira linha com boa relação custo-efetividade e boa tolerância³².

Os efeitos adversos dos ISRS incluem náusea, sonolência, tontura, boca seca, diminuição da libido, mais frequentes no início do tratamento, melhorando com o decorrer do uso^{32,33}.

Escitalopram

O escitalopram nas doses de 10-20mg/dia tem se mostrado efetivo na melhora dos sintomas vasomotores^{37,44,45}. Freeman e colaboradores (2011) realizaram um estudo com 205 mulheres sintomáticas e mostrou uma redução significativa tanto na frequência como na intensidade das ondas de calor comparado ao placebo (47% vs. 33%, $p < 0,001$; 24% vs. 14%, $p < 0,001$)⁴⁵ (nível de Evidência A). Os estudos MsFLASH (*Menopausal Strategies: Finding Lasting Answers to Symptoms and Health*), concluídos em 2020, compararam a eficácia do escitalopram 10 e 20mg com

17 β -estradiol via oral 0,5mg/dia e venlafaxina 75mg mostrando eficácia semelhante entre estes três grupos de tratamento, todos atingindo o limite mínimo de melhora clínica de 50%. Foram comparados com placebo, yoga e suplementos com ômega-3, todos estes ineficazes para as ondas de calor³⁷. O escitalopram, portanto, deve ser considerado como opção para tratamento não hormonal³².

Outros: Citalopram, Sertralina, Fluoxetina, Duloxetina

A sertralina tem sido utilizada na dose de 50mg/dia para tratamento das ondas de calor. Alguns estudos têm mostrado melhora significativa na frequência e intensidade das ondas de calor⁴⁶ com esta dosagem, entretanto, outros estudos não mostram uma melhora significativa^{33,47}. Importante ressaltar que todos os estudos usando sertralina para ondas de calor apresentaram limitações significantes, dificultando a interpretação dos resultados. Existem poucos ensaios clínicos com número adequado de participantes que avaliam os efeitos do citalopram de 10, 20 e 30mg/dia comparado ao placebo. Houve melhora da frequência e intensidade das ondas de calor independentemente da dose utilizada⁴⁸. A dose de 30mg não é recomendada para esta indicação devido à toxicidade e pouco benefício em relação a doses menores. A fluoxetina na dose de 20mg a 40mg tem mostrado resultados conflitantes. Alguns estudos mostram alguma melhora das ondas de calor⁴⁹, entretanto, resultados de metanálises mostram que a fluoxetina não diminui a frequência de ondas de calor diárias ou é pouco efetiva quando comparada ao placebo^{33,43}. A duloxetina, um IRSN, se mostrou eficaz em alguns estudos menores, com uma redução de 53,6% na frequência semanal dos fogachos, na dose de 60mg/dia, resultados semelhantes aos alcançados com escitalopram 20mg/dia, com um perfil de tolerabilidade semelhante⁵⁰.

É importante ressaltar que alguns antidepressivos podem interferir no

metabolismo do tamoxifeno através da inibição do citocromo CYP2D6, via enzimática necessária para a metabolização do tamoxifeno em seu metabólito ativo, o endoxifeno, podendo diminuir, ao menos em tese, o efeito do tamoxifeno no tratamento da neoplasia da mama. Dentre eles, a utilização de paroxetina ou fluoxetina não tem sido recomendada pela maior interferência com o metabolismo do tamoxifeno^{34,42,51}. Apesar desta possibilidade de interferência, um estudo não encontrou efeito de aumento de mortalidade relacionada à associação de uso de tamoxifeno com ISRS inibidores potentes da CYP2D6 ou outros ISRSs⁵². Outro estudo não encontrou aumento do risco de recidiva de câncer de mama em mulheres que usaram tamoxifeno e ISRS concomitantemente⁵³. Mesmo assim, recomenda-se cautela na escolha de antidepressivos para tratamento de sintomas vasomotores em mulheres com câncer de mama usuárias de tamoxifeno, dando preferência para a venlafaxina e desvenlafaxina, que causam menor interferência nesta via enzimática³².

CLONIDINA

A clonidina, um agonista alfa-adrenérgico com ação anti-hipertensiva que atua através da redução da reatividade vascular central e periférica mostrou alguma efetividade na redução dos sintomas vasomotores. Metanálise que avaliou 10 estudos com clonidina mostrou que nos estudos com seguimento por quatro semanas, a clonidina levou a uma redução média de um fogacho por dia (DM -0,95, IC95% -1,44 a -0,47) e nos estudos com seguimento de oito semanas ela levou a uma redução média de um fogacho e meio por dia (DM -1,63, IC95%: -2,76 a -0,50)²³, porém, dados sobre a segurança do uso da medicação são limitados. Alguns dos efeitos colaterais são boca seca, insônia e sonolência²⁶. Comparado aos antidepressivos, sua eficácia é menor^{54,55}. Devido sua baixa eficácia e alguns efeitos colaterais, como tontura, hipotensão, dor de cabeça e boca seca observados particularmente com

doses mais elevadas, seu uso para tratamento dos sintomas vasomotores é limitado^{54,55}.

GABAPENTINA

A gabapentina, um anticonvulsivante análogo do ácido gama aminobutírico (GABA), cuja ação embora pouco conhecida, parece envolver um efeito direto no centro termorregulador do hipotálamo, também apresenta efetividade para tratar os sintomas vasomotores. Sabe-se que atravessa a barreira hematoencefálica e mimetiza as ações do GABA. Tem sido estudada nas doses que variam de 900 (divididas em 3 doses diárias de 300mg) a 2400mg/dia com redução de 50% nas ondas de calor⁵⁶⁻⁵⁸. Metanálise realizada com dois ensaios clínicos^{56,57} mostrou que a gabapentina na dose 900mg/dia diminui a ocorrência de em média 2 fogachos por dia (DM -2,05, IC95%: -2,80 a -1,30)²³. Os efeitos adversos mais comuns com o uso da gabapentina são tontura, sonolência e edema periférico mais frequentes nas primeiras semanas, mas melhoram com a continuidade do uso. A gabapentina, os ISRS e os ISRSN têm efeito parecido na redução dos fogachos.

PREGABALINA

A pregabalina também é um análogo do ácido gama aminobutírico (GABA) e é estruturalmente relacionada à gabapentina, muito utilizada para dor neuropática. Um estudo com 163 mulheres comparando pregabalina nas doses de 75mg duas vezes ao dia, 150mg duas vezes ao dia e placebo demonstrou eficácia em reduzir a frequência de ondas de calor em 58,5%, 61,1% e 36,3% respectivamente, eficácia comparável com gabapentina e ISRS/IRSN. Entretanto, os efeitos adversos foram significativos, como ganho de peso, tontura e dificuldades cognitivas, especialmente no grupo com dose maior⁵⁹. Por haver limitado numero de estudos com pregabalina para ondas de calor e por ser um medicamento que pode ter potencial de uso abusivo, seu uso não é recomendado⁵.

OXIBUTININA

A oxibutinina é um anticolinérgico consagradamente eficaz para o tratamento da hiperatividade do detrusor e sintomas de urgência miccional, com ação antimuscarínica nos receptores M1 e M3, localizados em pequenos vasos, bexiga e cérebro. Um estudo duplo-cego, randomizado, comparou por 12 semanas 148 mulheres que receberam placebo ou oxibutinina de liberação lenta 15mg/d. O grupo de tratamento teve uma melhora significativa nos sintomas vasomotores após 12 semanas, com alguns efeitos adversos mais comuns, como boca seca (52,1%) e infecção do trato urinário⁶⁰. Outro estudo, com 150 mulheres, com ou sem tratamento para câncer de mama, comparou as doses de 2,5mg duas vezes ao dia, 5mg duas vezes ao dia e placebo. A melhora no escore de fogachos foi de 70% no grupo com 2,5mg, 86% no grupo com 5mg, significativamente melhores que o placebo, com 29%. A frequência dos fogachos também foi reduzida em 60% no grupo com 2,5mg, 77% no grupo com 5mg e apenas 27% no placebo. Todas estas diferenças foram significativas. Em contrapartida, a incidência de boca seca foi maior nos grupos de tratamento: 33% na dose de 5mg e 21% na dose de 2,5mg, contra 7% no grupo placebo. Em mulheres após tratamento de câncer de mama que utilizam tamoxifeno, a oxibutinina pode ser uma válida opção terapêutica, pois não interfere com a via de metabolismo CYP2D6⁶¹. É uma opção terapêutica, porém, o uso prolongado pode acarretar em um declínio cognitivo em mulheres mais velhas⁵.

ANTAGONISTAS DA NEUROQUININA B

A via da neuroquinina B tem sido estudada para abordagem farmacológica a fim de se obter alívio dos sintomas vasomotores sem a necessidade de empregar hormônios. Vários antagonistas desta via têm sido estudados⁶², sendo que um deles, o fezolinetanto, um antagonista NK3, foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) e já é comercializado nos EUA. O antagonismo NK3 diminui a ação da neuroquinina B no centro termorregulatório e, com isso, ocorrem menos disparos de ondas de calor⁵.

Um estudo multicêntrico e multinacional, randomizado, controlado por placebo, avaliou o fezolinetanto por 12 semanas seguidas por extensão de 40 semanas (totalizando 52 semanas). Houve redução da frequência da intensidade de ondas de calor com as doses de 30mg e 45mg de fezolinetanto em comparação com o placebo. A melhora se manteve até o final das 52 semanas de estudo⁶³. A dose de 45mg está aprovada no EUA⁵.

Uma revisão sistematizada e metanálise recente avaliou os efeitos do fezolinetanto frente a tratamentos hormonais e não hormonais e concluiu que o efeito na frequência de fogachos moderados a intensos foi comparável ao dos tratamentos hormonais e superior ao dos não-hormonais avaliados na revisão (paroxetina, desvenlafaxina e gabapentina)⁶⁴.

Importante notar que o fezolinetanto, também outros medicamentos desta nova família dos antagonistas da neuroquinina B, ainda não estão disponíveis no Brasil.

Categoria	Droga/Dose diária	Titulação	Eficácia
ISRS	Paroxetina 10-25mg	Início 10mg	64%
	Citalopram 10-20mg	Início 10mg	50%
	Escitalopram 10-20mg	Mulheres mais velhas e sensíveis, é possível iniciar com 5mg, sem estudos de eficácia	50%

Categoria	Droga/Dose diária	Titulação	Eficácia
IRSN	Venlafaxina 37,5-150mg	Início 37,5mg	61%
	Desvenlafaxina 100-150mg	Início 25-50mg	64%
Gabapentinoides	Gabapentina 900mg-2,4g	Início 100-300mg à noite, adicionar 300mg à tarde e então 300mg pela manhã	46%
	Pregabalina 150mg-300mg	Início 75mg duas vezes ao dia	61%
Antagonistas da Neuroquinina B	Fezolinetanto 45mg	Dose única diária	61%

Doses sugeridas dos fármacos para tratamento dos SVM⁵ e sua eficácia

Categoria	Tratamento	Recomendado	Não recomendado
Estilo de vida	Atividade física		Nível Evidência B
	Evitar gatilhos		Nível Evidência B
	Modificações de dieta		Nível Evidência B
	Perda de peso	Nível Evidência B	
Técnicas alternativas	Terapia cognitivo-comportamental	Nível Evidência A	
	Hipnose	Nível Evidência A	
	Respiração ritmada		Nível Evidência A
	Relaxamento		Nível Evidência B
Outros tratamentos e tecnologias	Acupuntura		Nível Evidência A
	Bloqueio de gânglio	Nível Evidência C	
	Estrelar		
	Quiropraxia		Nível Evidência B
Fitoterápicos	Isoflavonas		Nível Evidência A
	Equol		Nível Evidência A
	<i>Black cohosh</i>		Nível Evidência A
Medicamentos de prescrição	ISRS/IRSN	Nível Evidência A	
	Gabapentina	Nível Evidência A	
	Clonidina		Nível Evidência C
	Oxibutinina	Nível Evidência B	
	Pregabalina		Nível Evidência C
	Fezolinetanto	Nível Evidência A	

Tratamentos não hormonais para sintomas vasomotores, de acordo com os níveis de evidência⁵.

Conclusões

- I. Não há efeito comprovado de mudanças no estilo de vida para reduzir sintomas vasomotores. A acupuntura e a terapia cognitivo-comportamental podem ter alguma eficácia (B). (concordância 93,3%)
- II. Devido à grande variedade de compostos, estudos sobre a eficácia dos fitoestrogênios apresentam resultados controversos para tratar os sintomas vasomotores, em alguns estudos sequer superam placebo (A). (concordância 93,3%)
- III. Alguns inibidores seletivos de recaptção de serotonina ou da recaptção de serotonina-norepinefrina, gabapentina e oxibutinina são eficazes para redução de sintomas vasomotores (A). (concordância 100%)
- IV. Paroxetina e fluoxetina devem ser evitadas em usuárias de tamoxifeno pela possibilidade de interferirem negativamente no seu efeito no tratamento do câncer de mama (D). (concordância 93,3%)
- V. Uma nova classe terapêutica, a dos antagonistas da neuroquinina B, tem se mostrado eficaz no alívio dos sintomas vasomotores. Um dos representantes dessa classe farmacológica, o fezolinetanto, foi aprovado recentemente (A). (concordância 100%)

Referências bibliográficas

1. Haimov-Kochman R, Constantini N, Brzezinski A, Hochner-Celnikier D. Regular exercise is the most significant lifestyle parameter associated with the severity of climacteric symptoms: a cross sectional study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013 Sep;170(1):229-34. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.06.018. Epub 2013 Jul 15. PMID: 23866909.
2. Daley A, Stokes-Lampard H, Thomas A, MacArthur C. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Nov 28;(11):CD006108.
3. Zhang L, Ruan X, Cui Y, Gu M, Mueck AO. Menopausal Symptoms and Associated Social and Environmental Factors in Midlife Chinese Women. Clin Interv Aging. 2020 Nov 16;15:2195-2208. doi: 10.2147/CIA.S278976. PMID: 33235442; PMCID: PMC7678706.
4. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 141: management of menopausal symptoms. Obstet Gynecol. 2014;123(1):202-16.
5. "The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2023 Jun 1;30(6):573-590. doi: 10.1097/GME.0000000000002200. PMID: 37252752.
6. Thurston RC, Ewing LJ, Low CA, Christie AJ, Levine MD. Behavioral weight loss for the management of menopausal hot flashes: a pilot study. Menopause. 2015 Jan;22(1):59-65. doi: 10.1097/GME.0000000000000274. PMID: 24977456; PMCID: PMC4270932.
7. Mann E, Smith MJ, Hellier J, Balabanovic JA, Hamed H, Grunfeld EA, Hunter MS. Cognitive behavioural treatment for women who have menopausal symptoms after breast cancer treatment (MENOS 1): a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2012 Mar;13(3):309-18. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70364-3. Epub 2012 Feb 15. PMID: 22340966; PMCID: PMC3314999.
8. Ayers B, Smith M, Hellier J, Mann E, Hunter MS. Effectiveness of group and self-help cognitive behavior therapy in reducing problematic menopausal hot flushes and night sweats (MENOS 2): a randomized controlled trial. Menopause. 2012 Jul;19(7):749-59. doi: 10.1097/gme.0b013e-31823fe835. PMID: 22336748.
9. Duijts SF, van Beurden M, Oldenburg HS, Hunter MS, Kieffer JM, Stuiver MM, Gerritsma MA, Menke-Pluymers MB, Plaisier PW, Rijna H, Lopes Cardozo AM, Timmers G, van der Meij S, van der Veen H, Bijker N, de Widt-Levert LM, Geenen MM, Heuff G, van Dulken EJ, Boven E, Aaronson NK. Efficacy of

- cognitive behavioral therapy and physical exercise in alleviating treatment-induced menopausal symptoms in patients with breast cancer: results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 20;30(33):4124-33. doi: 10.1200/JCO.2012.41.8525. Epub 2012 Oct 8. PMID: 23045575.
10. Sliwinski JR, Elkins GR. Hypnotherapy to Reduce Hot Flashes: Examination of Response Expectancies as a Mediator of Outcomes. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2017 Oct;22(4):652-659. doi: 10.1177/2156587217708523. Epub 2017 May 22. PMID: 28528570; PMCID: PMC5871284.
 11. Elkins GR, Fisher WI, Johnson AK, Carpenter JS, Keith TZ. Clinical hypnosis in the treatment of postmenopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause*. 2013 Mar;20(3):291-8. doi: 10.1097/gme.0b013e31826ce3ed. PMID: 23435026; PMCID: PMC3556367.
 12. Befus D, Coeytaux RR, Goldstein KM, McDuffie JR, Shepherd-Banigan M, Goode AP, Kosinski A, Van Noord MG, Adam SS, Masilamani V, Nagi A, Williams JW Jr. Management of Menopause Symptoms with Acupuncture: An Umbrella Systematic Review and Meta-Analysis. *J Altern Complement Med*. 2018 Jan 3. doi: 10.1089/acm.2016.0408. [Epub ahead of print].
 13. Goldstein KM, Coeytaux RR, Williams JW Jr, Shepherd-Banigan M, Goode AP, McDuffie JR, Befus D, Adam S, Masilamani V, Van Noord M, Nagi A, Wing L. Nonpharmacologic Treatments for Menopause Associated Vasomotor Symptoms [Internet]. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); 2016 Jul. VA Evidence-based Synthesis Program Reports.
 14. Li T, Zhang Y, Cheng Q, Hou M, Zheng X, Zheng Q, Li L. Quantitative study on the efficacy of acupuncture in the treatment of menopausal hot flashes and its comparison with nonhormonal drugs. *Menopause*. 2021 Mar 15;28(5):564-572. doi: 10.1097/GME.0000000000001767. PMID: 33739313.
 15. Walega DR, Rubin LH, Banuvar S, Shulman LP, Maki PM. Effects of stellate ganglion block on vasomotor symptoms: findings from a randomized controlled clinical trial in postmenopausal women. *Menopause*. 2014 Aug;21(8):807-14. doi: 10.1097/GME.0000000000000194. PMID: 24496086; PMCID: PMC4110158.
 16. Rahimzadeh P, Imani F, Nafissi N, Ebrahimi B, Faiz SHR. Comparison of the effects of stellate ganglion block and paroxetine on hot flashes and sleep disturbance in breast cancer survivors. *Cancer Manag Res*. 2018 Oct 26;10:4831-4837. doi: 10.2147/CMAR.S173511. PMID: 30464591; PMCID: PMC6208490.
 17. Setchell KDR. The history and basic science development of soy isoflavones. *Menopause*. 2017 Dec;24(12):1338-1350.
 18. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F et al. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Dec 10;12:CD001395.
 19. Rattanantantikul T, Maiprasert M, Sugkraroek P, Bumrungpert A. Efficacy and Safety of Nutraceutical on Menopausal Symptoms in Post-Menopausal Women: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Diet Suppl*. 2022;19(2):168-183. doi: 10.1080/19390211.2020.1853648. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33331798.
 20. Imhof M, Gocan A, Imhof M, Schmidt M. Soy germ extract alleviates menopausal hot flashes: placebo-controlled double-blind trial. *Eur J Clin Nutr*. 2018 Jul;72(7):961-970. doi: 10.1038/s41430-018-0173-3. Epub 2018 May 30. PMID: 29849181; PMCID: PMC6035149.
 21. Simpson EEA, Furlong ON, Parr HJ, Hodge SJ, Slevin MM, McSorley EM, McCormack JM, McConville C, Magee PJ. The effect of a randomized 12-week soy drink intervention on everyday mood in postmenopausal women. *Menopause*. 2019 Aug;26(8):867-873. doi: 10.1097/GME.0000000000001322. PMID: 30889093.
 22. Daily JW, Ko BS, Ryuk J, Liu M, Zhang W, Park S. Equol Decreases Hot Flashes in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Med Food*. 2019 Feb;22(2):127-139. doi: 10.1089/jmf.2018.4265. Epub 2018 Dec 28. PMID: 30592686. Fontvieille A, Dionne IJ, Riesco E. Long-term exercise training and soy isoflavones to improve quality of life and climacteric symptoms. *Climacteric*. 2017 Jun;20(3):233-239. doi: 10.1080/13697137.2017.1294153. Epub 2017 Mar 29. PMID: 28351156.
 23. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, Nicolaidis C, Walker M, Humphrey L. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006 May 3;295(17):2057-71. doi: 10.1001/jama.295.17.2057. PMID: 16670414.
 24. Daily JW, Ko BS, Ryuk J, Liu M, Zhang W, Park S. Equol Decreases Hot Flashes in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Med Food*. 2019 Feb;22(2):127-139. doi: 10.1089/jmf.2018.4265. Epub 2018 Dec 28. PMID: 30592686.
 25. Chen Mn, Lin CC, Liu CF. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric*. 2015 Apr;18(2):260-9.
 26. Sarri G, Pedder H, Dias S, Guo Y, Lumsden MA. Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause. *BJOG*. 2017 Sep;124(10):1514-1523.
 27. Leach MJ, Moore V. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;9:CD00072.
 28. Leach MJ, Moore V. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;2012(9):CD007244. doi: 10.1002/14651858.CD007244.pub2. PMID: 22972105; PMCID: PMC6599854.
 29. Utian WH. NAMS. The role of soy isoflavones in menopausal health: report of North American Menopause Society Menopause 2011;18(7):732-53.
 30. Brasil. Ministério da Saúde. Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA). Memento fitoterápico. Farmacopéia brasileira. Brasília: ANVISA; 2016. 115p.
 31. Santen RJ, Loprinzi, CH. Patient education: Nonhormonal treatments for menopausal symptoms (Beyond the Basics). Disponível em <https://www.uptodate.com/contents/nonhormonal-treatments-for-menopausal-symptoms-beyond-the-basics> acessado em 16 de fevereiro 2017.
 32. Handley AP1, Williams M. The efficacy and tolerability of SSRI/SNRIs in the treatment of vasomotor symptoms in menopausal women: a systematic review. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2015 Jan;27(1):54-61.

33. Shams T, Firwana B, Habib F, Alshahrani A, Alnough B, Murad MH, Ferwana M. SSRIs for hot flashes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Gen Intern Med*. 2014 Jan;29(1):204-13.
34. Carpenter JS, Storniolo AM, Johns S, Monahan PO, Azzouz F, Elam JL, Johnson CS, Shelton RC. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trials of venlafaxine for hot flashes after breast cancer. *Oncologist* 2007;12(1):124-35.
35. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, LaVasseur BI, Barton DL, Novotny PJ, Dakhil SR, Rodger K, Rummans TA, Christensen BJ. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2000 Dec 16;356(9247):2059-63.
36. Joffe H, Guthrie KA, LaCroix AZ, Reed SD, Ensrud KE, Manson JE et al. Low-dose estradiol and the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine for vasomotor symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014 Jul;174(7):1058-66.
37. Reed SD, LaCroix AZ, Anderson GL, Ensrud KE, Caan B, Carpenter JS, Cohen L, Diem SJ, Freeman EW, Joffe H, Larson JC, McCurry SM, Mitchell CM, Newton KM, Sternfeld B, Guthrie KA. Lights on MsFLASH: a review of contributions. *Menopause*. 2020 Apr;27(4):473-484. doi: 10.1097/GME.0000000000001461. PMID: 31977667; PMCID: PMC8009305.
38. Archer DF, Seidman L, Constantine GD, Pickar JH, Olivier S. A double-blind, randomly assigned, placebo-controlled study of desvenlafaxine efficacy and safety for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Feb;200(2):172.e1-10.
39. Pinkerton JV, Constantine G, Hwang E, Cheng RF. Desvenlafaxine compared with placebo for treatment of menopausal vasomotor symptoms: a 12-week, multicenter, parallel-group, randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial. *Menopause* 2013;20(1):28-37.
40. Pinkerton JV, Archer DF, Guico-Pabia CJ, Hwang E, Cheng RF. Maintenance of the efficacy of desvenlafaxine in menopausal vasomotor symptoms: a 1-year randomized controlled trial. *Menopause* 2013;20(1):38-46.
41. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289(21):2827-34.
42. Stearns V, Slack R, Greep N et al. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 2005;23(28):6919-30.
43. Nelson HD, Vesco KK, Haney E et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:2057-71
44. Carpenter JS, Guthrie KA, Larson JC, Freeman EW, Joffe H, Reed SD et al. Effect of escitalopram on hot flash interference: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2012;97(6):1399-404.
45. Freedman RR, Kruger ML, Tancer ME. Escitalopram treatment of menopausal hot flashes. *Menopause* 2011;18(8):893-6.
46. Gordon PR, Kerwin JP, Boesen KG, Senf J. Sertraline to treat hot flashes: a randomized controlled, double-blind, crossover trial in a general population. *Menopause* 2006;13(4):568-75.
47. Grady D, Cohen B, Tice J, Kristof M, Olyae A, Sawaya GF. Ineffectiveness of sertraline for treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;109(4):823-30.
48. Barton DL, LaVasseur BI, Sloan JA, Stawis AN, Flynn KA, Dyar M, Johnson DB, Atherton PJ, Diekmann B, Loprinzi CL. Phase III, placebo-controlled trial of three doses of citalopram for the treatment of hot flashes: NCCTG trial N05C9. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3278-83.
49. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, Quella SK, Stella PJ, Mailliard JA, Halyard MY, Pruthi S, Novotny PJ, Rummans TA. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1578-83.
50. Biglia N, Bounous VE, Susini T, Pecchio S, Sgro LG, Tuninetti V, Torta R. Duloxetine and escitalopram for hot flashes: efficacy and compliance in breast cancer survivors. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2018 Jan;27(1). doi: 10.1111/ecc.12484. Epub 2016 Mar 3. PMID: 26936232.
51. Desmarais JE, Looper KJ. Interactions between tamoxifen and antidepressants via cytochrome P450 2D6. *J Clin Psychiatry* 2009;70(12):1688-97
52. Donneyong MM, Bykov K, Bosco-Levy P, Dong YH, Levin R, Gagne JJ. Risk of mortality with concomitant use of tamoxifen and selective serotonin reuptake inhibitors: multi-database cohort study. *BMJ*. 2016 Sep 30;354:i5014.
53. Haque R, Shi J, Schottinger JE, Ahmed SA, Cheetham TC, Chung J, Avila C, Kleinman K, Habel LA, Fletcher SW, Kwan ML. Tamoxifen and Antidepressant Drug Interaction in a Cohort of 16,887 Breast Cancer Survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Dec 1;108(3):djv337.
54. Rada G, Capurro D, Pantoja T, Corbalán J, Moreno G, Letelier LM, Vera C. Non-hormonal interventions for hot flashes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Sep 8;(9):CD004923.
55. Boekhout AH, Vincent AD, Dalesio OB, van den Bosch J, Foekema-Töns JH, Adriaansz S, Sprangers S, Nuijen B, Beijnen JH, Schellens JH. Management of hot flashes in patients who have breast cancer with venlafaxine and clonidine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 10;29(29):3862-8.
56. Bordeleau L, Pritchard KI, Loprinzi CL et al. Multicenter, randomized, cross-over clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2010;28(35):5147-52.
57. Pinkerton JV, Kagan R, Portman D, Sathyanarayana R, Sweeney M. Phase 3 randomized controlled study of gastro-relevant gabapentin for the treatment of moderate-to-severe hot flashes in menopause. *Menopause*. 2014; 21: 567- 573.
58. Rhoda H. Cobin Neil F. Goodman (2017) American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on Menopause-2017 Update. *Endocrine Practice*: July 2017, Vol. 23, No. 7, pp. 869-880.37. 37.
59. Loprinzi CL, Qin R, Balcueva EP, Flynn KA, Rowland KM Jr, Graham DL, Erwin NK, Dakhil SR, Jurgens DJ, Burger KN. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of pregabalin for alleviating hot flashes, N07C1. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 1;28(4):641-7. doi: 10.1200/JCO.2009.24.5647. Epub 2009 Nov 9. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2010 Apr 1;28(10):1808. Balcueva, Ernie P [corrected to Balcueva, Ernie P]. PMID: 19901102; PMCID: PMC2815998.

60. Simon JA, Gaines T, LaGuardia KD; Extended-Release Oxybutynin Therapy for VMS Study Group. Extended-release oxybutynin therapy for vasomotor symptoms in women: a randomized clinical trial. *Menopause*. 2016 Nov;23(11):1214-1221. doi: 10.1097/GME.0000000000000773. PMID: 27760081.
61. Leon-Ferre RA, Novotny PJ, Wolfe EG, et al. Oxybutynin vs placebo for hot flashes in women with or without breast cancer: a randomized, double-blind clinical trial (ACCRU SC-1603). *JNCI Cancer Spectr* 2019; 21:pkz088. doi: 10.1093/jncics/pkz088
62. Anderson RA, Skorupskaite K, Sassarini J. The neurokinin B pathway in the treatment of menopausal hot flashes. *Climacteric*. 2019;22(1):51-54.
63. Lederman S, Ottery FD, Cano A et al. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. *Lancet*. 2023;401(10382):1091-1102.
64. Morgia A, Ajmera M, Gao E et al. Systematic review and network meta-analysis comparing the efficacy of fezolinetant with hormone and nonhormone therapies for treatment of vasomotor symptoms due to menopause. *Menopause*. 2024;31(1):68-76.

14

POSICIONAMENTO DA SOBRAC SOBRE TERAPÊUTICA BIOIDÊNTICA E IMPLANTES HORMONAIS MANIPULADOS

Relatores:

Maria Celeste Osório Wender

Luciano de Melo Pompei

Rogério Bonassi Machado

Mona Lúcia Dall'Agno

Hormônios bioidênticos são substâncias que possuem exatamente as mesmas estruturas química e molecular encontradas nos hormônios endógenos. Apenas as formulações hormonais produzidas em laboratórios de manipulação têm sido chamadas indevidamente de terapêutica hormonal bioidêntica (THB), como se fossem novas opções de terapêutica hormonal (TH). Além de serem chamadas de “novidade”, há o apelo de que seriam superiores ao compará-las à TH clássica por serem “naturais” e, portanto, mais seguras.

As terapias chamadas THB combinam diversos tipos de estrogênios, como estradiol, estrona e estriol; também podem incluir androgênios, como testosterona e deidroepiandrosterona (DHEA), além de outros hormônios diversos; todos em dosagens cujo cálculo se baseia em testes hormonais salivares e utilizando-se de distintas vias de administração, como a oral, implantes ou transdérmicas¹. Essas combinações não são regulamentadas ou testadas em ensaios clínicos randomizados (ECRs). Além disso, invariavelmente, formulações manipuladas, principalmente aquelas com substâncias hormonais

como base, podem apresentar diferenças em relação às suas composições, resultando em ações distintas e para-efeitos indesejáveis, bem como originar dúvidas no que diz respeito à eficácia e segurança do composto².

Além das combinações hormonais duvidosas, os testes salivares indicados para dosagem de esteroides sexuais afim de orientar a formulação da THB no início do tratamento hormonal e ao longo do uso da terapia, para que sejam realizados ajustes nas doses prescritas³, não são recomendados. Estudos demonstraram inconstâncias na acurácia destes testes, além de os resultados não serem comparáveis às medidas séricas dos mesmos hormônios avaliados. O exame salivar parece ter interferências conforme os alimentos consumidos, podem apresentar variações inter e intraindividuais, são de baixa confiabilidade e reprodutibilidade, e ademais, têm alto custo^{1,4-7}. Não há consenso sobre a real utilidade e indicação dos testes hormonais salivares.

É importante salientar que os hormônios bioidênticos estão disponíveis em diversos produtos produzidos há anos pela indústria

farmacêutica. Esses são dispensados com bula contendo informações completas, baseadas em ECRs, e são regulamentados.

As vias de administração também passaram a ser uma preocupação. Implantes hormonais não regulamentados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) vêm ganhando espaço ao prometer inúmeros benefícios aos seus usuários, desde tratar os sintomas da menopausa até ação antienvelhecimento, passando pela diminuição da gordura corporal e contracepção. Os efeitos colaterais podem ser imprevisíveis e graves, já que não há possibilidade de ajuste de dose, controle da liberação hormonal e do tempo de atividade. Pode existir também a dificuldade para a sua remoção⁸.

Há escassez de dados de segurança e eficácia da THB, com poucos dados farmacocinéticos de alta qualidade. Algumas das preocupações dizem respeito à regulamentação e monitoramento mínimo de sobredosagem e subdosagem, bem como, ausência de bula que descreva composição, dosagem e riscos aos usuários⁹. Sua utilização tem resultado em

discussões do ponto de vista ético¹⁰ e consequentes posicionamentos de diferentes entidades, como a Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetria¹¹⁻¹⁵ e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia¹⁶ no Brasil, e o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas⁴, a Sociedade Americana e Saúde Reprodutiva¹⁷ e a Sociedade Norte-americana de Menopausa (NAMS)¹⁸. Todas, considerando as preocupações baseadas em segurança e não padronização de doses, recomendam que a indicação médica do uso de THB em detrimento de outras formulações de TH existentes deve ser documentada e se justifica apenas em situações de mulheres que não toleram a TH clássica devido a alergias, intolerâncias ou por necessidade de dosagens hormonais diferentes daquelas comercialmente aprovadas¹⁸. Apenas o desejo da paciente em usar THB não suporta a sua prescrição⁹. As evidências são insuficientes para apoiar o seu uso para o tratamento dos sintomas da síndrome climatérica^{18,19}. O uso de implantes hormonais não regulamentados também não é recomendado^{18,19}.

Conclusões

- I. Não há evidências científicas para sugerir e apoiar o uso de terapêuticas hormonais bioidênticas manipuladas devido a preocupações relacionadas à segurança e fiscalização desses compostos (A). **(concordância 100%)**
- II. Testes salivares hormonais não devem ser utilizados com o objetivo de adequar e individualizar as doses de hormônios por demonstrarem imprecisão. Dosagens hormonais são raramente necessárias (D). **(concordância 100%)**
- III. O uso de implantes hormonais não regulamentados não está recomendado, devido à escassez de evidências científicas que garantam segurança e eficácia relacionada a essa via de administração (D). **(concordância 100%)**

Referências bibliográficas

1. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):3975-4011. doi:10.1210/jc.2015-2236
2. Cirigliano M. Bioidentical hormone therapy: a review of the evidence. *J Womens Health (Larchmt)*. 2007;16:600-631.
3. Files JA. Bioidentical hormones therapy. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(7):673-80.
4. Committee on Gynecologic Practice and the American Society for Reproductive Medicine Practice Committee. Committee opinion No. 532: compounded bioidentical menopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol*. 2012;120(2 Pt 1):411-415.
5. Huntley AL. Compounded or confused? Bioidentical hormones and menopausal health. *Menopause Int*. 2011;17(1):16-8.
6. Lewis JG, McGill H, Patton VM, et al. Caution on the use of saliva measurements to monitor absorption of transdermal creams in postmenopausal women. *Maturitas*. 2002;41(1):1-6.
7. McBane SE, Borgelt LM, Barnes KN, Westberg SM, Lodise NM, Stassinis M. Use of compounded bioidentical hormone therapy in menopausal women: an opinion statement of the Women's Health Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy*. 2014;34:410-423.
8. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia [homepage na internet]. Pedido público de providências quanto ao uso indiscriminado de implantes hormonais no Brasil [acesso em 06 jan 2024]. Disponível em: <https://diabetes.org.br/wp-content/uploads/2023/12/Carta-das-Sociedades-Medicas-a-ANVISA.pdf>
9. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Sciences Policy; Committee on the Clinical Utility of Treating Patients with Compounded Bioidentical Hormone Replacement Therapy, Jackson LM, Parker RM, Mattison DR (eds). In: *The Clinical Utility of Compounded Bioidentical Hormone Therapy: A Review of Safety, Effectiveness, and Use*. Washington, DC: National Academies Press; 2020
10. Rosenthal MS. Ethical problems with bioidentical hormone therapy. *Int J Impot Res*. 2008 2008;20(1):45-52.
11. Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia [homepage na internet]. Hormônios bioidênticos na pós-menopausa. [acesso em 06 jan 2024]. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/731-hormonios-bioidenticos-na-pos-menopausa>
12. Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia [homepage na internet]. Hormônios Bioidênticos na Menopausa: O que há de Verdade [acesso em 06 jan 2024]. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/167-hormonios-bioidenticos-na-menopausa-o-que-ha-de-verdade>
13. Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia [homepage na internet]. Posição das Comissões Nacionais Especializadas de Anticoncepção e Climatério da Febrasgo sobre implantes hormonais [acesso em 06 jan 2024]. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/1312-posicao-das-comissoes-nacionais-especializadas-de-anticoncepcao-e-climaterio-da-febrasgo-sobre-implantes-hormonais>
14. Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia [homepage na internet]. Nota de esclarecimento – posição da FEBRASGO sobre a prescrição de androgênios para mulheres [acesso em 06 jan 2024]. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/1659-nota-de-esclarecimento-posicao-da-febrasgo-sobre-prescricao-de-androgenios-para-mulher>
15. Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia [homepage na internet]. Posição da FEBRASGO sobre o Tratamento de “Modulação Hormonal” para o Antienvhecimento [acesso em 06 jan 2024]. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/647-posicao-da-febrasgo-referente-ao-julgamento-da-segunda-turma-do-tribunal-regional-federal-da-5-regiao-sobre-o-tratamento-de-modulacao-hormonal-para-o-antienvhecimento>
16. Pfeifer S, Goldberg J, Lobo R, et al. Compounded bioidentical menopausal hormone therapy. *Fertil Steril*. 2012;98(2):308-12.
17. The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767-794.
18. Liu Y, Yuan Y, Day AJ, et al. Safety and efficacy of compounded bioidentical hormone therapy (cBHT) in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. 2022;29(4):465-482. Published 2022 Feb 14.

Declaração de conflito de interesses

Em atendimento à Portaria 593, de 25 de agosto de 2000, e ao Artigo nº 66, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, publicado no Diário Oficial da União, de 18 de novembro de 2005, é obrigatório que o palestrante/conferencista ou colaborador em evento médico manifeste, por escrito, a existência ou não de conflito de interesse aos organizadores do evento, para apresentação no material do evento.

Os colaboradores a seguir declaram conflito de interesses como:

Consultor(a) da(s) respectiva(s) empresa(s) / instituição(ões):

Adriana Orcesi Pedro: Apsen, Amgen, Libbs, Mantecorp Farmasa, Myralis, Genon;

Luciano de Melo Pompei: Astellas, Bayer, Besins, Eurofarma, EMS, Mantecorp Farmasa, Libbs, Myralis, Theramex;

César Eduardo Fernandes: Bayer e Sanofi;

Jaime Kulak Junior: Bayer, Theramex, Besins;

Nilson Roberto de Melo: Besins Healthcare, Theramex, Abbot, Libbs, Gedeon Richter, Exeltis, Mantecorp Farmasa, Myralis, Adyum, Farmoquímica;

Gustavo Arantes Rosa Maciel: Fleury Medicina e Saúde;

Eliana Aguiar Petri Nahas: Libbs Farmacêutica;

Rita de Cássia de Maio Dardes: Libbs, Organon, Biolab, Astellas

Pesquisador(a) ou condutor(a) de ensaio clínico de produto(s) para a(s) respectiva(s) empresa(s):

Adriana Orcesi Pedro: Libbs Farmacêutica

Palestrante eventual da(s) respectiva(s) empresa(s):

Adriana Orcesi Pedro: Amgen, EMS, Libbs, Genon;

Ana Lucia Ribeiro Valadares: Libbs, Theramex;

Anna Valéria Gueldini de Moraes: Arese, BTL, Bayer;

Célia Regina da Silva: Herbarium, Nestlé, GSK e APSEN;

César Eduardo Fernandes: Pfizer, Bayer, Libbs, Sanofi e Theramex;

Dolores Pardini: Theramex e Besins;

Eliana Aguiar Petri Nahas: Libbs, Theramex, Organon;

Gabriela Pravatta Rezende: Speaker da Organon;

Jaime Kulak Junior: BAYER, Theramex, Besins;

José Maria Soares Júnior: Theramex, libbs, Organon e Ache;

Luciano de Melo Pompei: Abbott, Aché, Bayer, Besins, Exeltis, Mantecorp, Libbs, Myralis, Organon, Theramex;

Marcelo Luís Steiner: Genom, Abbott, Theramex, Miralys;

Márcio Alexandre Hipólito Rodrigues: Besins, Theramex e Novonordisk;

Marco Aurélio Albernaz: Bayer, Theramex, Libbs, Organon, AstraZeneca;

Nilson Roberto de Melo: Besins Healthcare, Theramex, Abbott, Libbs, Gedeon Richter, Exeltis, Mantecorp Farmasa, Myralis, Adyum, Farmoquímica;

Rita de Cássia de Maio Dardes: Libbs, Organon, Biolab, Astellas, Marjan e Eurofarma;

Rogério Bonassi Machado: Abbott, Astellas, Bayer, Besins, Genom, Libbs, Organon, MSD e Theramex;

Rogério César Bocardo: Libbs; Wallace George Viana e Silva: Bayer, Mantecorp

ALEF
EDITORA

Realização



Apoio



APOIO INSTITUCIONAL

