

**INDICAÇÕES RECENTES DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO
HORMONAL PARA MULHERES NA PERI E PÓS-MENOPAUSA E
SUAS CONTRAINDICAÇÕES: REVISÃO DE LITERATURA
SISTEMÁTICA**

***RECENT INDICATIONS FOR HORMONE REPLACEMENT THERAPY
IN PERI AND POSTMENOPAUSAL WOMEN AND
CONTRAINDICATIONS: A SYSTEMATIC REVIEW***

TAMARA VEIGA FARIA

Doutora e Mestre em Ciências da saúde pela Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto (FAMERP). Especialista em biologia e patologia celular pela Universidade do Estado de São Paulo (UNESP). Graduada em Enfermagem e Residência em oncologia pela FAMERP. Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Ceres - FACERES. Professora do curso de medicina da FACERES, em São José do Rio Preto/SP. E-mail: tamara.vfd@gmail.com

GABRIEL ANTONIO CABRIOTT DUMBRA

Pós Graduação em Metodologia do Ensino Superior e EAD pela Faculdade Educacional da Lapa FAEL. Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia (2022) pela Sta. Casa de Misericórdia de Araçatuba -SP. Graduação em Medicina pela Faculdade Ceres (2018) de São José do Rio Preto-SP.

JUSCIELE BROGIN MORELI

Pós doutora em Biologia Estrutural e Funcional pela UNIFESP. Doutora e Mestre pela faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. Graduação em Farmácia Generalista pela Universidade do Sagrado Coração. Professora de Morfofuncional no curso de



Medicina desde 2018. Atualmente, atuando no curso de medicina da Faculdade FACERES.

NAHOMY THAYNA CUNHA

Graduanda em Medicina pela faculdade Ceres – FACERES – SP

CAMILY FRIGERI

Graduanda em Medicina pela faculdade Ceres – FACERES – SP

CAROLINE PEREIRA BRESEGHELLO

Docente do curso de Medicina da FACERES. Residência Médica em Obstetrícia e Ginecologia pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FEBRASGO TEGO 68/2020. Certificação de área de atuação em Endoscopia Ginecológica pela FEBRASGO.

RESUMO

Objetivo: Identificar as indicações e contraindicações recentes da terapia de reposição hormonal para mulheres na peri ou pós-menopausa.

Materiais e Métodos: Estudo de revisão sistemática utilizando as bases de dados PubMed, LILACS e BVS, para pesquisa de estudos publicados de 2017 a 2022. A pesquisa foi conduzida considerando os termos, “*menopause*”, “*postmenopause*”, “*hormone replacement therapy*” e “*contraindication*”. A qualidade dos artigos foi avaliada usando *Study Quality Assessment Tool* do *Department of Health and Human Services*.

Resultados: Um total de 79 estudos foram identificados; 13 estudos foram elegíveis e incluídos. As novas indicações de TRH/TH identificadas foram hormônios bioidênticos, *Black Cohosh*, *Hypericum Perforatum* and *Dong Quai*, acupuntura e eletroacupuntura., isoflavona, inibidores seletivos da recaptação da serotonina, e cloridrato de clonidina. Ferramentas de estratificação do risco individual para se implementar a HRT/HT vem sendo descritas como instrumentos, estrol (E4) e neurokin 3 receptores (NK3R) foram as drogas experimentais em estudo como prováveis opções terapêuticas. Contraindicações em contextos clínicos e de saúde



específicos para neoplasia maligna ginecológica e outras condições de saúde como doenças cardiovasculares.

Contribuição: Novas TRH/TH para mulheres peri e pós menopausadas foram consideradas nos estudos desta revisão a partir de características demográficas e clínicas individuais das pacientes. A decisão clínica de TRH/TH para o manejo de sintomas da menopausa considera os benefícios e riscos potenciais, e deve ser uma decisão compartilhada entre médico e paciente.

Palavras-chave: Terapia de reposição hormonal; Terapia hormonal; Menopausa; pós-menopausa; contraindicações.

ABSTRACT

Objective: *To identify recent indications and contraindications of hormone replacement therapy for peri- or postmenopausal women.*

Materials and Methods: *Systematic review study using PubMed, LILACS and VHL databases, to search for studies published from 2017 to 2022. The search was conducted considering the terms, “menopause”, “postmenopause”, “hormone replacement therapy” and “contraindication”. The quality of articles was assessed using the Study Quality Assessment Tool of the Department of Health and Human Services.*

Results: *A total of 79 studies were identified; 13 studies were eligible and included. Newly identified HRT/HT indications were bioidentical hormones, Black Cohosh, Hypericum Perforatum and Dong Quai, acupuncture and electroacupuncture, isoflavone, selective serotonin reuptake inhibitors, and clonidine hydrochloride. Individual risk stratification tools to implement HRT/HT have been described as instruments, estetrol (E4) and neurokin 3 receptors (NK3R) were the experimental drugs under study as probable therapeutic options. Contraindications in specific clinical and health contexts for gynecologic malignancy and other health conditions such as cardiovascular disease.*

Contribution: *New HRT/HT for peri- and post-menopausal women were considered in the studies of this review based on the patients' individual demographic and clinical characteristics. The clinical decision on HRT/HT for the management of menopausal symptoms considers the potential benefits and risks, and should be a shared decision between physician and patient.*

Keywords: *Hormone replacement therapy; Hormone therapy; Menopause; Postmenopausal; menopausal management; Contraindications*



1 INTRODUÇÃO

Há um consenso na literatura de que a terapia de reposição hormonal (TRH) é eficaz no tratamento de sintomas debilitantes da menopausa¹⁻⁵, uma vez que parcela significativa das mulheres no mundo apresentam sintomas e uma associação negativa com a sua qualidade de vida^{6,7}. Manifestações vasomotores e síndrome geniturinária da menopausa moderadas ou graves são os principais sintomas observados entre as mulheres na menopausa ou pós-menopausa e, conseqüentemente sugerem a indicação de HRT, além de falência ovariana prematura e prevenção da perda de massa óssea e fratura por fragilidade^{1,8}.

Atualmente, a TRH ou terapia hormonal (TH) pode ser empregada de forma isolada ou combinada, e existe uma variedade quanto as vias de administração, tipos de hormônios, posologias, tempo de uso e duração do tratamento. No geral, a HT utilizada pode ser estrogênica isolada ou associada a progestágenos, a terapia combinada de estrogênios/bazedoxifeno ou o uso de tibolona em mulheres durante a peri e a pós-menopausa^{1,8}. Com o propósito de minimizar riscos, potencializar os benefícios e promover um tratamento individualizado¹⁶ a janela de oportunidade para início da TRH considera a idade da mulher, início dos sintomas climatéricos e comorbidades pré-existentes como critérios primordiais⁸.

A TRH tem sua indicação primária em mulheres com sintomas vasomotores abaixo de 60 anos de idade ou com menos de dez anos de menopausa. Terapia estrogênica via vaginal tem uma maior indicação e efetividade para atuar no tratamento dos sintomas da síndrome geniturinária da menopausa¹. Como benefícios secundários a TRH tem-se observado prevenção de fraturas osteoporóticas por maior controle da perda óssea e osteoporose⁹, diabetes mellitus do tipo 2¹⁰, doenças cardiovasculares¹¹, doença de Alzheimer entre outros¹. Vale ressaltar que atualmente a *American College of Cardiology* (ACC), a *American Heart Association* (AHA) e a *North American Menopause Society* (NAMS) não recomenda a TRH como uma opção terapêutica para mulheres com doenças cardiovasculares ou em tratamento de doenças crônicas, e sim oportunidades para prevenção na obtenção de benefícios



secundários^{12,13}. As contraindicações conhecidas da TRH são mulheres com doenças cardiovasculares ateroscleróticas ou com alto risco para eventos cardíacos e tromboembolismo⁸.

Como em toda terapia medicamentosa efeitos adversos podem ser observados durante a TRH, tais como, aumento do risco cardiovascular, derrame^{1,5,13,14}, trombose venosa^{1,4,5} e incidência de algumas doenças como câncer de mama^{4,5} e de endométrio⁵. Estes estão diretamente relacionados a diversos fatores, tais como, medicamento de escolha, posologia, via de administração, momento de início, tempo de uso, idade da mulher e presença ou ausência de fatores de risco para CVD^{1,4}. Achados de estudos recentes vem demonstrando maiores oportunidades de uso da TRH em casos específicos, como em pacientes consideradas de alto risco cardiovasculares ou em algumas neoplasias ginecológicas. O início precoce e com uma dose efetiva mais baixa provavelmente traga a mulher o máximo de benefícios e menores riscos⁵.

De acordo com o estudo de revisão realizado por Magraith & Stuckey¹⁵., as escolhas relacionadas ao tempo de uso e aos tipos de tratamentos são importantes para otimizar os benefícios e minimizar os possíveis riscos. Pan et al.⁵ complementa através da atualização do manejo de TRH em mulheres na pós-menopausa que esta população está cada vez mais em destaque nos estudos, sendo discutidos os benefícios e riscos dessa terapia. Nesse sentido, faz-se necessário uma prática clínica baseada em evidências científicas, anamnese detalhada, e propedêutica complementar coesa para que os riscos sejam minimizados^{1,8}, além de uma reavaliação periódica dos benefícios e riscos em continuar ou cessar o tratamento proposto¹. A qualidade de vida e a tomada de decisões compartilhadas devem ser consideradas¹³.

Embora as evidências nesta área tenham se expandido e demonstrado mais orientações clínicas para a prática de TRH minimizando riscos, ainda existe uma escassez de dados que resuma as novas opções medicamentosas e não medicamentosas apropriadas a TRH em mulheres na menopausa. A fim de direcionar as estratégias do cuidado, riscos, benefícios e tomadas de decisões, o objetivo desse



estudo foi identificar as novas indicações da TRH/TH em mulheres na menopausa ou pós-menopausa, e as possíveis contraindicações dessa terapia.

MÉTODOS DO ESTUDO

Estudo de revisão sistemática da literatura.

ESTRATÉGIA DE BUSCA

Três bases de dados de acesso online foram selecionadas para a pesquisa: Pubmed/Medline, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Com um vocabulário controlado na estratégia de busca em cada uma das bases de dados bibliográficas, Pubmed/Medline (*MeSH terms*), LILACS (*DeCs terms*) e BVS (*DeCs terms*), os seguintes termos foram utilizados: “*menopause*”, “*postmenopause*”, “*hormone replacement therapy*”, “*contraindication*” bem como seus sinônimos e combinações.

2 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Para realizar esta pesquisa, a seguinte pergunta foi feita: Quais são as novas indicações de terapia de reposição hormonal para mulheres na menopausa ou pós-menopausa, e suas contraindicações?

A população do estudo incluiu pacientes na menopausa ou pós menopausa com indicação de HRT. Foi estudado como intervenção a indicação de uma nova HRT medicamentosa ou não medicamentosa. Como grupo de comparação foi considerado mulheres na menopausa ou pós-menopausa sem uso de HRT. O seguinte desfecho foi necessário: alguma nova indicação ou tratamento para reposição hormonal em mulheres na menopausa ou pós-menopausa. Estes incluem resultados quantitativos e qualitativos (Tabela 1).



Tabela 1. Critérios de elegibilidade PICOT.

Pergunta PICOT:	Quais são as novas indicações de terapia de reposição hormonal para mulheres na menopausa ou pós-menopausa, e suas contraindicações?
População	Mulheres na menopausa ou pós-menopausa com indicação de terapia de reposição hormonal.
Intervenção	Indicação de nova terapia de reposição hormonal medicamentosa ou não medicamentosa
Comparação	Mulheres na menopausa ou pós-menopausa sem uso de terapia de reposição hormonal
Desfecho	O estudo reportou alguma nova indicação ou opção terapêutica de reposição hormonal para mulheres na menopausa ou pós-menopausa, bem como contraindicações da terapia hormonal. Estes incluem resultados quantitativos e qualitativos.
Tipo de estudo	Experimentais, observacionais e revisão

Um banco de dados foi preparado no *software* Excel (Versão 16.4) e todos os estudos identificados através da busca inicial nas três diferentes bases de dados foram arquivados. Os seguintes critérios de elegibilidade foram adotados: (1) estudos publicados nos últimos 5 anos (2017 a abril 2022); (2) estudos sem restrição do motivo para indicação da TRH em mulheres na menopausa ou pós-menopausa; (3) estudos sem restrição do país de origem; (4) estudos no idioma inglês e português; (5) estudos que analisassem alguma nova indicação, TRH em mulheres na menopausa ou pós-menopausa e/ou contraindicação desse tratamento; (6) literatura cinzenta, séries de casos, estudos de caso, resumos de anais e congressos, protocolos de estudos, guidelines, artigos de comentários, cartas aos editores e *policy briefs* foram excluídos. Ao final, o texto completo dos estudos considerados possivelmente relevantes e independentemente selecionados por três autores do estudo para inclusão ou exclusão final com base nos critérios de elegibilidade pré-definidos. Para avaliar a qualidade dos artigos incluídos foi utilizado as ferramentas de avaliação de qualidade do estudo do *Department of Health and Human Services*¹⁶.

ETAPA 1: IDENTIFICAÇÃO DOS ARTIGOS POR MEIO DA BUSCA NAS BASES DE DADOS ELETRÔNICAS



As buscas eletrônicas foram realizadas por dois revisores independentes. Posteriormente os títulos e resumos dos estudos identificados foram independentemente avaliados quanto à adequabilidade ao objetivo da pesquisa. Foram excluídos os estudos que não abordavam especificamente a TRH em mulheres na menopausa ou pós-menopausa. As discordâncias foram resolvidas por consenso entre os dois revisores, ou por um terceiro revisor, quando necessário. Os estudos duplicados foram removidos.

ETAPA 2: AVALIAÇÃO DE ELEGIBILIDADE DOS ARTIGOS EM TEXTO COMPLETO

Os estudos selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade foram lidos na íntegra. Durante todo o processo de seleção, incertezas foram discutidas entre os autores até que um consenso fosse alcançado. Um fluxo de informações foi originado de acordo com as diferentes fases da revisão sistemática. Em relação as informações de elegibilidade, foram excluídos os estudos que não abordavam especificamente uma possível indicação de TRH em mulheres na peri ou pós-menopausa e/ou contraindicações.

A avaliação da qualidade metodológica dos artigos revisados foi realizada usando as ferramentas de avaliação de qualidade disponíveis no *US Department of Health and Human Services*¹⁶.

ETAPA 3: ESTUDOS INCLUÍDOS NA SÍNTESE QUALITATIVA

O número de artigos identificados, triados, avaliados quanto à elegibilidade e incluídos nesta revisão foram registrados, assim como os motivos da exclusão. As características (exemplo: país de desenvolvimento do estudo, desenho, tamanho da amostra, métodos, resultados e conclusões) de cada estudo foram registradas e



resumidas. Considerando a variada metodologia dos estudos, bem como as medidas de avaliação dos resultados, foi optado pela realização de uma síntese qualitativa, ao invés de uma combinação dos dados através de abordagem estatística meta-analítica.

Esta revisão sistemática foi realizada com base nas diretrizes propostas pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews (PRISMA)*¹⁷. O fluxograma com as diferentes fases de uma revisão, e a descrição das informações referente ao número de artigos identificados, incluídos e excluídos e os motivos das exclusões foi originado neste estudo de revisão sistemática (Figura 1).

RESULTADOS

De acordo com a busca eletrônica foram encontradas um total de 79 referências: 67 (PubMed/Medline), 15 (BVS), e 2 (LILACS). Após excluir 14 referências duplicados, foram selecionadas 65 referências para avaliação de elegibilidade. Após leitura dos títulos e resumos (n=65), um total de 42 estudos foram excluídos por não atenderem aos critérios pré-estabelecidos (Figura 1).

O texto completo dos 23 artigos restantes foi avaliado para elegibilidade, e 10 artigos foram excluídos pelas seguintes razões: não abordaram especificamente a TRH/TH em mulheres na menopausa ou pós-menopausa (n=2); guidelines para HT (n=4); artigo de comentários (n=1) e opinião de especialistas (n=2); artigo no idioma alemão (n=1). Ao final de todo o processo foram selecionados para inclusão nesta revisão 13 artigos (Figura 1). Artigos selecionados foram analisados quanto ao objetivo, desenho do estudo, características da população estudada, indicações para TRH/TH e as novas indicações terapêuticas, bem como as possíveis contraindicações. No total 11 estudos foram de revisão^{2,4-6,13,14,18-22} e 2 estudos foram de metodologia observacional do tipo coorte retrospectivo^{23,24}. A Tabela 2 apresenta as características dos artigos selecionados.

No geral, a população dos estudos foi composta de mulheres na peri e pós menopausa. Para os estudos que caracterizaram de modo específico a população, foi possível observar que a TRH/TH investigada nos seguintes grupos: mulheres de



menopausa recente¹⁸; mulheres jovens com menos de 10 anos de menopausa e em uso de baixas doses de TRH/TH¹³; mulheres com diagnóstico de câncer de mama, endométrio e/ou embolia pulmonar, em TRH/TH através do uso de drogas do tipo oral ou transdérmico²⁴; mulheres pós neoplasia maligna ginecológica (sarcoma uterino, câncer de colo de útero, câncer de vagina e vulva)²¹; mulheres pós condições ginecológicas benignas e malignas²⁰; mulheres com leiomiomas uterino²; mulheres com câncer de mama²²; mulheres submetidas a salpingooforectomia bilateral por patologia benigna e com menos de 50 anos de idade²³.

A indicação TRH/TH para sintomas vasomotores foi observada em 92% (n=12) dos estudos selecionados^{2,4-6,13,14,18-22,24}. Dentre estes estudos, Ugras et al.²² avaliaram a indicação de TRH/TH em mulheres com sintomas vasomotores e síndrome geniturinária, e Shufelt et al.⁶ para mulheres com sintomas vasomotores, prevenção da osteoporose e redução de fraturas. Richardson et al.²³ discutiram a abordagem da TRH/TH pós salpingooforectomia bilateral por patologia benigna, tais como, disfunção uterina, sangramento, dor pélvica crônica, cisto complexo e síndrome pré-menopausa.

Novas indicações de TRH/TH foi identificado em 62% (n=8) dos estudos selecionados e se apresentaram da seguinte forma: hormônios bioidênticos para indivíduos alérgicos aos componentes farmacêuticos de formulações de uso padrão na TRH/TH⁴; isoflavona, inibidor seletivo de serotonina, cloridrato de clonidina, and *black cohosh* como opções não hormonais para mulheres no pós operatório de salpingooforectomia bilateral por patologia benigna²³; *Black cohosh*, *Hypericum perforatum* and *Dong Quai* para mulheres com sintomas vasomotores moderados⁵; Acupuntura e eletroacupuntura para manejo dos sintomas vasomotores de fogachos e insônia em mulheres com câncer de mama⁵.

As drogas experimentais nomeadas de Estetrol (E4) e Neurokin 3 receptor (NK3R)¹⁹ também foram demonstradas como novas e prováveis opções terapêuticas em estudo. Também foi observado o uso de outras ferramentas de estratificação do risco individual para se implementar a TRH/TH^{6,13}, e indicação individualizada no cenário de mulheres com condições ginecológicas benignas hormônio dependentes²⁰,



e de mulheres com neoplasia maligna ginecológica²¹. Para os demais estudos (n=5)^{2,14,18,22,24}, não foi observado evidências relacionadas a novas indicações de TRH/TH.

A respeito das contraindicações relativas ao uso de estrogênio para mulheres peri e pós menopausada faz-se necessário primeiramente considerar os aspectos individuais da população de cada estudo, bem como as características clínicas. Em um aspecto global, notou-se o uso contraindicado de TRH/TH em tumores malignos^{4,20-24} e outras condições de saúde^{2,4,13,14,20,24}, por exemplo, embolia pulmonar, tromboembolismo venoso, doenças cardiovasculares, etc.

Tabela 3 demonstra a análise de qualidade de todos os estudos incluídos por meio da *Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies and Systematic Reviews and Meta-Analyses* (U.S. Department of Health & Human Services).

DISCUSSÃO

De acordo com as características dos 13 artigos incluídos, foi possível observar que sintomas vasomotores são as principais indicações de TRH/TH para mulheres peri e pós menopausadas, seguido de síndrome geniturinária. Novas indicações de TRH/TH foram consideradas em dois estudos como opções não hormonais, sendo estes a isoflavona, inibidores seletivos da recaptação da serotonina, Cloridrato de clonidine²³, *Black Cohosh*^{5,23}, *Hypericum Perforatum* and *Dong Qua*⁵; como opções hormonais de TRH/TH um estudo considerou a indicação de hormônios bioidênticos⁴ e, um estudo demonstrou os achados experimentais do E4 e NK3R como futuras opções terapêuticas¹⁹; Acupuntura e eletroacupuntura foram as opções de terapia complementar evidenciadas dentro das novas indicações⁵, assim como o uso de ferramentas de estratificação do risco individual para se implementar a TRH/TH^{13,19}. Dentre os estudos que investigaram as contraindicações de TRH/TH a maior frequência foi para câncer de mama^{4,20-24}, câncer de endométrio^{4,20,21,24} e de ovário^{20,21}



a depender do tipo histológico, e outras condições de saúde como doenças cardiovasculares^{4,13,14}.

Baseado nos achados desta revisão, a indicação de TRH/TH para manejo dos sintomas vasomotores representa uma evidência consistente na literatura^{1-5,8,18} e segue mantendo os padrões já consolidados. Considerar a idade da mulher, início dos sintomas climatéricos e a presença de comorbidades são os critérios essenciais para uma adequada prática clínica^{1-5,8,18}. *According to North American Menopause Society (NAMS) guideline*, “para mulheres com idade inferior a 60 anos ou que estão dentro de 10 anos do início da menopausa e não têm contraindicações, a relação risco-benefício é mais favorável para o tratamento de incômodos [sintomas vasomotores] e para aquelas com risco elevado de perda óssea ou fratura.”

Como indicações recentes da TRH/TH estas foram demonstradas como opções de origem hormonal^{4,19}, não hormonal^{5,23}, e terapia complementar⁵. Genazzani et al.¹⁹ no estudo de revisão discutiram os resultados experimentais do desenvolvimento do estrogênio natural (estetrol, E4) e antagonistas do receptor de neurokinin 3 (NK3R) como novos tratamentos orais. O E4 com sua ação seletiva em diferentes tecidos foi potencialmente considerado a nova geração de TH por possibilitar melhoras relacionadas ao risco cardiovascular e na segurança do tecido mamário. Por outro lado, os antagonistas NK3R podem melhorar os sintomas de fogachos pelo mecanismo de ação no eixo hipotálamo-hipófise-ovário e na secreção do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)¹⁹. Um dos estudos reportou o uso de terapia hormonal bioidentica (cBHT) e um crescente interesse de uso no grupo de mulheres saudáveis, sintomáticas, antes dos 60 anos de idade e com menos de 10 anos da menopausa. No entanto, o uso de cBHT deve ser restrito àqueles com alergia a um ou mais ingrediente farmacêutico ativo nas formulações para TRH/TH aprovadas pelo *Food and Drug Administration (FDA)*⁴.

A menopausa cirúrgica é um cenário particular e merece destaque. Em decorrência de uma remoção cirúrgica abrupta de ambos os ovários o nível dos hormônios estrogênio e progesterona circulante diminuem imediatamente, e não de modo gradual, como na menopausa natural. Os sintomas relacionados a deficiência



desses hormônios são mais frequentes no grupo de mulheres menopausadas cirurgicamente, podendo estar associados ao maior risco de osteoporose e doença cardiovascular no futuro^{23,25}. Portanto, os guidelines recomendam primeiramente a conscientização dessas mulheres quanto a importância de iniciar a TRH/TH e continuar com o tratamento pelo menos até alcançar a idade da menopausa natural²⁵. Dos treze estudos elegíveis encontrados por nossa pesquisa, um estudo de coorte retrospectiva avaliou o um total de 65 mulheres em pré-menopausa submetidas a bilateral salpingoophorectomy (BSO) por patologia benigna em um hospital do Reino Unido durante o período de 6 meses. Um dos achados do estudo demonstraram que a TRH/TH foi discutida no pré-operatório para 5,6% das mulheres e no pós-operatório para 52,7%, enfatizando as recomendações de iniciar TRH/TH via transdérmico imediatamente após procedimento cirúrgico e reavaliar a possibilidade de converter para via oral após 6 semanas. Estrogênios tópicos por via vaginal podem ser usados em associação. Além disso, discutir com a paciente essa indicação e a importância de mantê-la até aproximadamente os 50 anos de idade²³.

Ainda no que se diz respeito aos achados do estudo de Richardson et al.²³, os pesquisadores abordaram alternativas para TRH/TH em mulheres na premenopausa submetidas a BSO para doença benigna. Dentre estas alternativas, o tratamento não hormonal para os sintomas menopausais foi a opção considerada para aquelas mulheres com contraindicação à TRH/TH. Como exemplo, os autores citaram o cloridrato de clonidina, inibidores seletivos da recaptção da serotonina, inibidores seletivos da recaptção da noradrenalina, terapia cognitiva comportamental (CBT), isoflavonas and *Black cohosh*. A CBT é uma opção de terapia complementar e pode trazer benefícios relacionados ao humor depressivo e ansiedade. Os produtos a base de ervas medicinais, como isoflavonas and *black cohosh* podem proporcionar um possível alívio dos sintomas vasomotores²³.

Evidências similares sobre o uso de ervas medicinais para alívio dos sintomas pós-menopausa também foram observadas no estudo de revisão de Pan e colaboradores⁵. *Black Cohosh*, *Hypericum perforatum* e *Dong quai* os derivados



fitoterápicos considerados eficazes no alívio dos sintomas de ondas de calor, insônia e irritabilidade, e *Schisandra chinensis* no alívio da sudorese e palpitações cardíacas.

Acupuntura e eletroacupuntura também foram consideradas opções clínicas pelo efeito positivo sobre os sintomas pós menopausa, como por exemplo a insônia, e uma alternativa apropriada para mulheres com mama câncer. Embora a TRH/TH seja a recomendação primária no manejo dos sintomas moderados para severos pós menopausa, os autores apontam que mulheres pós-menopausadas buscam cada vez mais as terapias alternativas e complementares em virtude de suas preocupações com os possíveis riscos e contraindicações associadas a TRH/TH ⁵.

Outro ponto relevante a ser considerado está relacionado as contraindicações relativas para TRH/TH. Ainda que as principais contraindicações, de um modo geral, sejam o risco de doenças cardiovasculares^{4,13,14} e tumores malignos^{4,20-24}, o uso de TRH/TH exige uma avaliação clínica individualizada do paciente⁶, escolha da via de administração, dose, combinações e provável tempo de uso¹³, deve ser uma tomada de decisão compartilhada e baseada no equilíbrio entre os benefícios e riscos⁶. Estudiosos da área reforçam a individualidade na avaliação e na indicação TRH/TH ^{20,21}, ou seja, cada caso deve ser discutido individualmente em relação aos múltiplos fatores e a paciente deve consentir²¹.

Como estratégia para auxiliar na estratificação e implementação da TRH/TH, Lundberg et al.¹³ referem o desenvolvido uma equação que calcula o risco individual de doença cardiovasculares aterosclerótica de uma mulher com mais de 10 anos de menopausa e seu risco de vida no formato de uma ferramenta denominada do aplicativo NAMS, *MenoPro app*. Esta ferramenta possui um algoritmo online que através de uma equação pooled-cohort e perguntas sobre a gravidade dos sintomas relacionados à menopausa calcula o risco de doença cardiovasculares aterosclerótica da mulher¹³.

O presente estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, o estudo é uma revisão sistemática; apesar de todo o desenvolvimento da pesquisa ter sido realizado conforme as diretrizes propostas pelo PRISMA, sabemos a estratégia de busca principal foi mais específica e em conjunto com os critérios de seleção podem ter



resultado na perda de artigos. Segundo o período de busca restrito aos últimos 5 anos pode ter sido considerado curto e ter limitado os achados; no entanto, este período foi estabelecido a fim de direcionar a seleção de artigos completos que pudessem conter dados a respeito de indicações recentes de TRH/TH para mulheres na peri e pós menopausa. Terceiro, esta revisão sistemática demonstrou dados de qualidade razoável nos estudos incluídos e examinados. Os dados disponíveis são em grande parte uma revisão não sistemática. Mais estudos são necessários para uma melhor caracterização e especificidade relacionadas ao uso das novas indicações de TRH/TH.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Frente há uma variedade de opções terapêuticas disponíveis para tratar os sintomas relacionados à menopausa, o presente estudo demonstrou indicações atuais para TRH/TH, opções não-hormonais, terapia complementar para mulheres de alto risco e contraindicações. Os dados levantados reforçaram a necessidade de uma assistência individualizada, benefícios e riscos bem estabelecidos e decisões compartilhadas entre paciente e médico para se alcançar melhorias significativas na prática clínica.

REFERÊNCIAS

1. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 25:1362-1387, 2018
2. Moro E, Degli Esposti E, Borghese G, et al: The Impact of Hormonal Replacement Treatment in Postmenopausal Women with Uterine Fibroids: A State-of-the-Art Review of the Literature. *Medicina (Kaunas)* 55, 2019
3. Dolitsky SN, Cordeiro Mitchell CN, Stadler SS, et al: Efficacy of progestin-only treatment for the management of menopausal symptoms: a systematic review. *Menopause* 28:217-224, 2020



4. Flores VA, Pal L, Manson JE: Hormone Therapy in Menopause: Concepts, Controversies, and Approach to Treatment. *Endocr Rev* 42:720-752, 2021
5. Pan M, Pan X, Zhou J, et al: Update on hormone therapy for the management of postmenopausal women. *Biosci Trends* 16:46-57, 2022
6. Shufelt C, Manson J: Managing Menopause by Combining Evidence With Clinical Judgment. *Clin Obstet Gynecol* 61:470-479, 2018
7. Valdes A, Bajaj T: Estrogen Therapy, StatPearls. Treasure Island (FL), 2022
8. Pompei LM, Machado RB, Wender MCO, et al: Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa. Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC). São Paulo, Leitura Médica, 2018
9. Compston J, Cooper A, Cooper C, et al: UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos* 12:43, 2017
10. Ferrara A, Karter AJ, Ackerson LM, et al: Hormone replacement therapy is associated with better glycemic control in women with type 2 diabetes: The Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. *Diabetes Care* 24:1144-50, 2001
11. 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* 288:321-33, 2002
12. Bittner V: The New 2019 AHA/ACC Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation* 142:2402-2404, 2020
13. Lundberg G, Wu P, Wenger N: Menopausal Hormone Therapy: a Comprehensive Review. *Curr Atheroscler Rep* 22:33, 2020
14. Villa P, Amar ID, Shachor M, et al: Cardiovascular Risk/Benefit Profile of MHT. *Medicina (Kaunas)* 55, 2019
15. Magraith K, Stuckey B: Making choices at menopause. *Aust J Gen Pract* 48:457-462, 2019
16. National Heart, Lung, and Blood Institute: Study Quality Assessment Tools, Bethesda: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2021
17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 6:e1000097, 2009



18. Chester RC, Kling JM, Manson JE: What the Women's Health Initiative has taught us about menopausal hormone therapy. *Clin Cardiol* 41:247-252, 2018
19. Genazzani AR, Gaspard U, Foidart JM: Oral investigational drugs currently in phase I or phase II for the amelioration of menopausal symptoms. *Expert Opin Investig Drugs* 28:235-247, 2019
20. Brennan A, Rees M: Menopausal hormone therapy in women with benign gynaecological conditions and cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 35:101575, 2021
21. Sourouni M, Kiesel L: Hormone Replacement Therapy After Gynaecological Malignancies: a Review Article. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 81:549-554, 2021
22. Ugras SK, Layeequr Rahman R: Hormone replacement therapy after breast cancer: Yes, No or maybe? *Mol Cell Endocrinol* 525:111180, 2021
23. Richardson A, West E, Cust M: Hormone replacement therapy in pre-menopausal women undergoing bilateral salpingo-oophorectomy for benign disease: A review of practice. *Post Reprod Health* 23:63-70, 2017
24. Lindh-Astrand L, Hoffmann M, Fredrikson M, et al: Use of hormone therapy (HT) among Swedish women with contraindications - A pharmacoepidemiological cohort study. *Maturitas* 123:55-60, 2019
25. Sarri G, Davies M, Lumsden MA, et al: Diagnosis and management of menopause: summary of NICE guidance. *BMJ* 351:h5746, 2015

