INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

VIVÊNCIA DAS MULHERES NA MENOPAUSA E ALTERNATIVAS DA THS

Trabalho submetido por
Vanessa Sofia Pereira Bernardes
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Novembro de 2017

INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

VIVÊNCIA DAS MULHERES NA MENOPAUSA E ALTERNATIVAS DA THS

Trabalho submetido por
Vanessa Sofia Pereira Bernardes
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professor Doutor António Cunha Monteiro

Novembro de 2017

Resumo

A menopausa ocorre durante o ciclo de vida da mulher, no entanto, ainda se sente alguma dificuldade na aceitação desta fase. As mulheres deparam-se com alterações a níveis psicológico, morfológico e físico, tendo um enorme impacto na qualidade de vida das mesmas.

Os sintomas manifestados durante o climatério, são bastante variados entre as mulheres. Alguns dos sintomas são toleráveis e outros nem tanto, tendo muitas das vezes que se recorrer à terapêutica hormonal de substituição (THS). Quando a administração da THS está contraindicada há a necessidade de se optar por uma alternativa.

O principal objetivo desta monografia, é realizar uma revisão bibliográfica recorrendo a vários artigos e estudos, já realizados anteriormente, sobre a menopausa e os seus sintomas. Também será analisado as consequências que possam advir da menopausa, a terapêutica hormonal de substituição, os seus riscos e benefícios, as terapêuticas alternativas à THS e a qualidade de vida das mulheres durante a menopausa a efetuarem ou não a THS.

Ainda existe alguma precaução por parte dos médicos em prescrever a terapêutica hormonal de substituição, devido aos seus riscos quando mantida por longos períodos de tempo ou iniciada tardiamente. Nesta conformidade, é sempre importante tomar uma decisão bastante ponderada e partilhada entre o médico e a mulher menopáusica.

Mediante a análise dos resultados obtidos em vários estudos, é possível verificar que já estão disponíveis várias alternativas eficazes no alívio dos sintomas da menopausa. Estas alternativas contribuem para uma melhoria na qualidade de vida das mulheres e na prevenção de certas patologias ligadas à menopausa.

Palavras-chave: Menopausa, Mulheres, Qualidade de Vida, Terapêutica Hormonal de Substituição

Abstract

Menopause occurs during the life cycle of woman, however, they still have some difficulty in accepting this phase. Women are faced with changes at the psychological, morphological and physical levels, having a huge impact on the quality of life of themselves.

The symptoms manifested during the climacteric, are quite varied among women. Some of the symptoms are tolerable and others not so much, having to resort many times to hormone replacement therapy (HRT). When administration of HRT is contraindicated by a need to choose an alternative.

The aim of this monograph, is to perform a bibliographical review using several articles and studies, previously published, about menopause and its symptoms, the consequences that may result from menopause, hormone replacement therapy, its risks and benefits, alternative therapies to HRT and the quality of life of women during menopause whether or not using HRT.

There is still some caution by doctors in prescribing hormone replacement therapy, because of its risks when maintained for long periods of time or started later. Accordingly, it is always important to make a very thoughtful shared decision between the doctor and the menopausal woman.

By reviewing the results obtained in several studies, it is possible to verify that several effective alternatives are already available in the relief of menopausal symptoms contributing to an improvement in the quality of life of women and in the prevention of certain pathologies related to menopause.

Key words: Menopause, Women, Quality of Life, Hormonal Replacement Therapy

Índice Geral

Resumo 1
Abstract 3
Índice Geral 5
Índice de Figuras 7
Índice de Tabelas 9
Lista de Abreviaturas 11
1. Introdução 13
2. Menopausa 15
2.1. Hormonas Sexuais e Mecanismo Fisiológico 18
2.2. Diagnóstico 21
2.3. Sintomatologia 22
2.4. Patologias Associadas à Menopausa 25
3. Terapêutica Hormonal de Substituição (THS) 29
3.1. Diretrizes Sobre a THS 34
3.2. Benefícios Associados à THS 36
3.3. Riscos Associados à THS 39
4. Terapêuticas Alternativas à THS 43
5. Qualidade de Vida das Mulheres Menopáusicas 47
5.1. Antes da Administração de THS 49
5.2. Após a Administração de THS 51
6. Conclusão 55
7. Bibliografia 59

Índice de Figuras

Figura 1 - Esquema representativo do ciclo de vida da mulher entre a fase reprodutiva e a não reprodutiva 15

Figura 2 - Esquema STRAW refletindo os 10 estadios. Adaptado de Harlow et al., (2012) 16

Figura 3 - Complexo hipotálamo-hipófise-gónadas (linhas tracejadas corresponde à inibição; linhas contínuas corresponde à estimulação). Adaptado de Guimarães, Moura & Silva, (2014) 18

Figura 4 - Esquema da biossíntese dos esteroides ováricos. Adaptado de Guimarães, Moura & Silva, (2014) 20

Figura 5 - Efeitos da estrogenoterapia e placebo nos incidentes em estudo. Adaptado de WHI, (2004) 38

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Tabela com os fármacos utilizados na THS. Adaptado de INFOMED, (2017) 31

Lista de Abreviaturas

AVC – *Acidente Vascular Cerebral*

ARS – *Administração Regional de Saúde*

DME – *Dose Mínima Eficaz*

EEC – *Estrogénio Equino-Conjugado*

EMAS – *European Menopause and Andropause Society*

FSH – *Hormona Folículo-Estimulante ou Folitropina*

GnRH – *Hormona Libertadora da Gonadotrofina ou Gonadoliberina*

HDL – *Lipoproteínas de Alta Densidade*

LDL – *Lipoproteínas de Baixa Densidade*

LH – *Hormona Luteinizante ou Lutropina*

NAMS – *North American Menopause Society*

NIH – *National Institutes of Health*

OMS – *Organização Mundial da Saúde*

SHBG – *Globulina de Ligação de Hormonas Sexuais*

THS/HRT – *Terapêutica Hormonal de Substituição*

WHI – *Women's Health Initiative*

WHO – *World Health Organization*

1. Introdução

Ao longo da vida, a mulher sofre vários processos fisiológicos diversificados. Têm influência a nível físico, emocional e mental, devido essencialmente às alterações nos níveis séricos das hormonas.

O início do estadio da menarca, é um dos primeiros processos fisiológicos mais importantes no ciclo reprodutivo da mulher. Quando esta entra na fase reprodutiva, existe uma produção mais acentuada de estrogénios por parte dos ovários.

Com o avançar dos anos, a mulher começa a verificar alterações na função folicular dos ovários. Posteriormente, a produção de estrogénios é afetada, sendo cada vez menores os níveis séricos originando a menopausa.

O aumento da esperança média de vida da mulher em Portugal, a redução da mortalidade e o aumento do envelhecimento global da população, contribuem para que a percentagem de mulheres que se encontram na fase da pós-menopausa seja cada vez mais significativa (Cavadas, Nunes, Pinheiro, & Silva, 2010).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera a menopausa como uma fase do ciclo de vida da mulher, onde a capacidade reprodutiva cessa. Originando o aparecimento de mudanças fisiológicas nomeadamente, a supressão da função folicular dos ovários e uma diminuição na produção das hormonas. Tais mudanças fisiológicas, originam a última menstruação e, consequentemente um ano de amenorreia, sem interrupções. (Hulka & Meirik, 1996).

Após a diminuição da produção das hormonas sexuais, o estrogénio e a progesterona, a função folicular dos ovários fica comprometida (Guimarães, Moura & Silva, 2014). A diminuição gradual dos níveis séricos destas hormonas, vai originar o aparecimento de sintomas vasomotores, a nível psicológico e a nível do trato urogenital. Estes sintomas poderão contribuir para o impacto negativo na qualidade de vida da mulher (Mcphee & Ganong, 2011).

Durante a menopausa, os médicos têm que avaliar os níveis de FSH e estradiol, os sintomas e a intensidade em que se manifestam. Para manifestações mais exacerbadas, poderá ocorrer a administração de THS ou uma alternativa a esta.

A recorrência à administração da terapêutica hormonal de substituição é bastante comum. É muito importante que o especialista que a recomenda tenha em conta as preocupações da mulher menopáusicas. Esta terapia tem os seus benefícios e os seus riscos, estando entre eles, a prevenção da osteoporose e o risco do cancro do endométrio, respetivamente (Vigeta & Brêtas, 2004).

Atualmente, já existem alternativas à THS, quando esta está contraindicada ou outro motivo pelo qual não deve ser recomendada. Algumas das alternativas são, as isoflavonas, os moduladores seletivos dos recetores dos estrogénios, e a tibolona. As isoflavonas melhoram bastante os sintomas vasomotores, no entanto, não melhora a condição da atrofia do trato urogenital (Carvalho, 2014).

Por outro lado, a tibolona possui um efeito estrogénico e ao mesmo tempo, um efeito progestagénico. Esta é capaz de melhorar os sintomas vasomotores, a atrofia do trato urogenital e ainda prevenir a osteoporose (Pardini, 2014).

Segundo a OMS, a qualidade de vida é definida como, a capacidade que cada pessoa possui em entender a sua posição em diferentes contextos, e em relação aos seus objetivos, às suas expectativas, aos seus padrões e às suas preocupações (Fleck, 2000).

A qualidade de vida das mulheres menopáusicas, é muito afetada pelas manifestações provenientes das alterações hormonais da menopausa. Contudo, já pode ser alterada de modo positivo recorrendo às alternativas terapêuticas existentes. A administração de uma terapêutica proporciona à mulher uma melhoria a nível físico, psicológico, emocional e social.

2. Menopausa

Segundo a *North American Menopause Society* (NAMS), a menopausa é designada como um acontecimento fisiológico normal, presente no ciclo da vida da mulher. É caracterizado pelo último período menstrual espontâneo, após um ano de amenorreia, e pela perda da função folicular dos ovários, sem outra causa patológica ou psicológica. Esta perda da função folicular, promove a incapacidade da produção de estrogénios, e consequentemente origina a amenorreia (The North American Menopause Society, 2014).

A função folicular dos ovários começa a diminuir de forma gradual, sensivelmente a partir dos 40 anos. É determinada pelo decréscimo natural da frequência da ovulação, e pelas alterações menstruais provenientes (Mcphee & Ganong, 2011).

Nesta fase, ocorre uma maior secreção das hormonas luteinizante (LH), e folículo-estimulante (FSH). Esta secreção é devida à estimulação exercida pela hormona libertadora da gonadotrofina ou gonadoliberina (GnRH), e à diminuição da produção de estrogénios, devido à insensibilidade e insuficiência dos folículos ováricos (Mcphee & Ganong, 2011).

O período estabelecido entre a perda da função reprodutiva, o aparecimento da menopausa, e a adaptação do organismo perante esta falha, é designado como climatério, como representado na **figura 1** (Mcphee & Ganong, 2011).

Durante o climatério, o nível hormonal de estrogénio na mulher decresce, dando origem à pós-menopausa (Mcphee & Ganong, 2011). Após o cessar da fase reprodutiva e a ocorrência da irregularidade na menstruação, surge a pré-menopausa. Este acontecimento precede à perimenopausa (Giacomini & Mella, 2006).

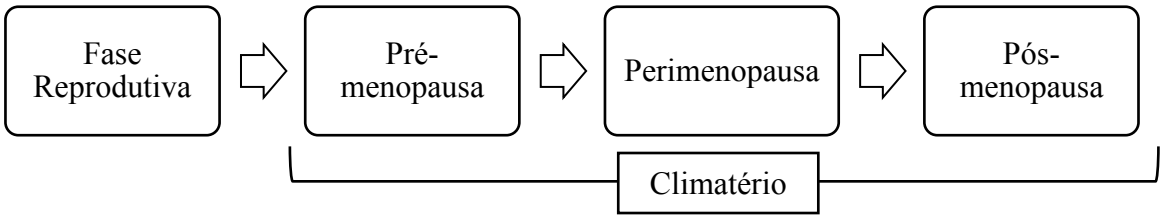

Figura 1 *- Esquema representativo do ciclo de vida da mulher entre a fase reprodutiva e a não reprodutiva*

Na pré-menopausa, a ocorrência da irregularidade na menstruação, do desaparecimento da regularidade das ovulações, e da falência da produção de corpo lúteo, são devidas a alterações somáticas sofridas a nível funcional dos ovários (Giacomini & Mella, 2006).

A perimenopausa, engloba o estado da transição do fim do período reprodutivo para a pré-menopausa. Durante esta fase, ocorre o aparecimento de amenorreia superior a 60 dias, e na pós-menopausa é característico a amenorreia ser superior a 12 meses, após o último período menstrual (Harlow *et al.*, 2012).

É na pós-menopausa que é possível observar-se o aparecimento de certas patologias, originadas pela diminuição dos níveis de estrogénio e de testosterona. A pós-menopausa coincide com o período final da perimenopausa e o aparecimento dos sintomas do climatério (Giacomini & Mella, 2006).

A *American Society for Reproductive Medicine*, sentiu a necessidade de esquematizar todas as transições de fases que a mulher está sujeita, ao longo do seu ciclo reprodutivo e posterior período da menopausa. A elaboração do esquema teve em conta os conceitos englobantes, para determinar o estadio em que a mulher se encontra, sendo designado por *STRAW – Stages of Reprodutive Aging in Women*, como representado na **figura 2**.

Contudo, mulheres sujeitas a menopausas iatrogénicas, não podem ser classificadas segundo este esquema. No período reprodutivo, pode observar-se a ocorrência da regularidade dos ciclos menstruais. No entanto, com o cessar do período reprodutivo, é observável a irregularidade destes ciclos relativamente à sua duração, e posterior aumento dos níveis séricos da FSH.

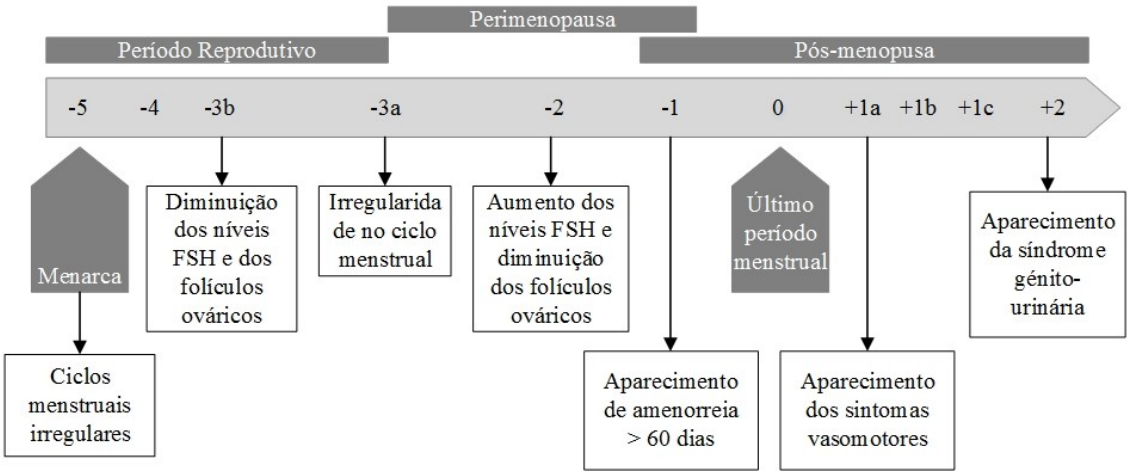

Figura 2 *- Esquema STRAW refletindo os 10 estadios. Adaptado de* Harlow *et al.*, (2012)

A avaliação da amenorreia deve ser considerada, de modo a identificar a sua origem. Esta pode ser resultante da supressão da função folicular dos ovários, originando a menopausa. Patologias como hipotiroidismo, tumores cerebrais, doenças autoimunes, entre outras, são também suscetíveis de originar tal acontecimento (Giacomini & Mella, 2006).

A menopausa pode ser classificada através de duas designações distintas. A primeira designação é de origem natural ou espontânea, que ocorre entre os 45 a 55 anos, e resulta do processo fisiológico da mulher. A segunda designação é de origem iatrogénica ou artificial, que pode resultar da execução de uma cirurgia, como por exemplo, a ooforectomia. Contudo, pode resultar também do efeito que a terapêutica medicamentosa proporciona, como é o caso dos medicamentos citostáticos, ou da radioterapia (Administração Regional de Saúde do Norte, 2011; The North American Menopause Society, 2014).

Por vezes a menopausa iatrogénica, é originada por acontecimentos menos prováveis. Por este motivo, a necessidade de cuidados médicos e o recurso a terapêutica hormonal de substituição, estão dependentes da idade a que ocorre tal acontecimento (Administração Regional de Saúde do Norte, 2011).

Dependendo do aparecimento da menopausa na vida da mulher, esta pode ser classificada como precoce ou tardia. Quando se designa de uma menopausa precoce, sabe-se que se está perante uma menopausa que surgiu antes dos 45 anos e depois dos 40 anos. Quando se designa de uma menopausa tardia, sabe-se que se está perante uma menopausa que surgiu após os 55 anos (Ginecologia, 2016).

Alguns fatores contribuem para o aparecimento antecipado da menopausa, como por exemplo, o tabagismo, a realização de histerectomia ou ooforectomia, e os transtornos autoimunes (Coney, 2017).

Com o hipoestrogenismo e com o aparecimento dos primeiros sintomas da menopausa, a mulher sente a necessidade de saber mais sobre esta fase da sua vida. Para tal, houve uma necessidade de formar várias organizações, como a *International Health Foundation*, a *International Menopause Society*, a *The North American Menopause Society*, entre outras, com o intuito de auxiliar e fornecer todo o tipo de informação sobre a menopausa e terapêutica associada (Neves-e-Castro, 2013).

2.1. Hormonas sexuais e Mecanismo fisiológico

O funcionamento dos ovários está dependente do complexo hipotálamo-hipófise-gonadas, como representado na **figura 3**. O hipotálamo e posteriormente a hipófise, vão estimular a produção das hormonas sexuais, o estrogénio e a progesterona (Guimarães, Moura & Silva, 2014).

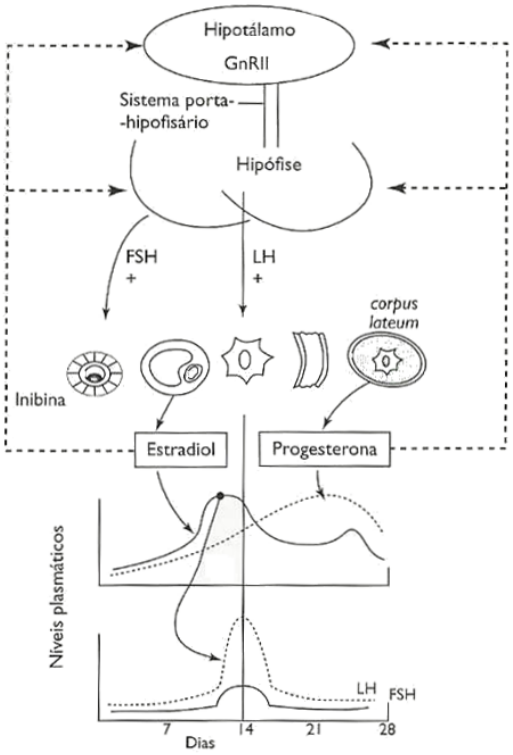

Figura 3 *- Complexo hipotálamo-hipófise-gónadas (linhas tracejadas corresponde à inibição; linhas contínuas corresponde à estimulação). Adaptado de* Guimarães, Moura & Silva, (2014)

Este complexo hipotálamo-hipófise-ovário, é influenciado pelo mecanismo de retroação das hormonas sexuais. Quando há uma elevada produção das mesmas, sendo a progesterona e o estrogénio, vão inibir o complexo e consequentemente inibir a produção das hormonas hipofisárias. Após a diminuição da concentração das hormonas hipofisárias, LH e FSH, ocorre uma redução na produção das hormonas sexuais nos ovários, originando a menstruação (Guimarães, Moura & Silva, 2014).

Neste complexo, são ainda produzidas substâncias não esteroides, tais como, a ativina e a inibina. A primeira potencia a função da hormona FSH, quanto à produção de progesterona, e a segunda tem o efeito de inibir a secreção da hormona FSH (Guimarães, Moura & Silva, 2014).

No hipotálamo é produzida a hormona GnRH, que atua na hipófise dando origem à produção das hormonas hipofisárias, LH e FSH. A hormona FSH é responsável pela estimulação do desenvolvimento folicular e da gametogénese nos ovários. Enquanto que, a hormona LH tem como função induzir a ovulação durante o ciclo ovárico que, por sua vez, vai estimular o corpo lúteo originando a produção de progesterona. A hormona luteinizante para além desta função, participa também no desenvolvimento folicular (Guimarães, Moura & Silva, 2014).

No começo de cada ciclo ovárico, os níveis da hormona FSH encontram-se elevados, promovendo o desenvolvimento folicular, e juntamente com a hormona LH conseguem sintetizar os estrogénios. Posteriormente, estes esteroides, vão atuar através do mecanismo de retroação, inibindo a secreção de FSH (Guimarães, Moura & Silva, 2014).

Os níveis dos estrogénios atingem um nível sérico máximo, um pouco antes de metade do ciclo. É a partir dessa altura, que as células foliculares iniciam a produção de progesterona. Com o aumento dos níveis séricos das hormonas esteroides, observa-se um aumento da secreção das hormonas hipofisárias, o que vai originar a ovulação (Guimarães, Moura & Silva, 2014).

A mulher vai sofrendo alterações, com a evolução dos anos a nível dos ovários. Estes começam a diminuir as suas atividades gametogénica e endócrina, até ocorrer uma suspensão total de tais atividades. Os níveis das hormonas esteroides diminuem e promovem uma maior secreção das hormonas hipofisárias dando origem à menopausa (Guimarães, Moura & Silva, 2014).

A hormona LH, está envolvida no primeiro passo da biossíntese dos esteroides ováricos (**figura 4**), transformando o colesterol em pregnenolona. Posteriormente, dá origem à progesterona e à androstenediona (Guimarães, Moura & Silva, 2014).

A hormona FSH através do processo de aromatização, está envolvida no final da biossíntese transformando os androgénios (androstenediona e testosterona) em estrogénios (estrona, estradiol e estriol) como demonstrado na **figura 4**. Com o decorrer desta biossíntese, o ovário liberta não só os estrogénios e a progesterona, como também liberta hormonas esteroides masculinas, os androgénios (Guimarães, Moura & Silva, 2014).

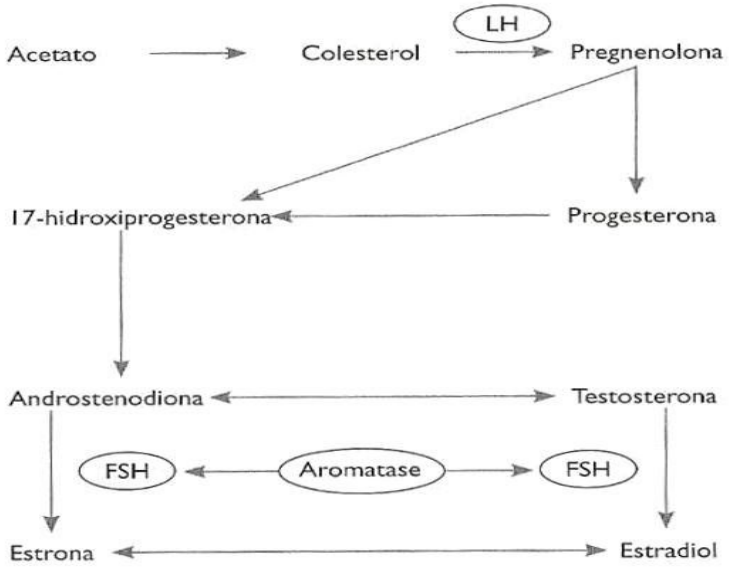

Figura 4 *- Esquema da biossíntese dos esteroides ováricos. Adaptado de* Guimarães, Moura & Silva, (2014)

A aromatase presente nos tecidos periféricos nomeadamente, no tecido adiposo, no tecido ósseo e nos músculos, consegue transformar os androgénios desta via biossintética em estrogénios (Guimarães, Moura & Silva, 2014).

Contudo, se a quantidade de aromatase presente no organismo da mulher for escassa, pode originar o hiperandrogenismo. Este fenómeno consiste na acumulação de androgénios e, no aparecimento de certos sinais mais característicos de sexo masculino. Esta escassez de aromatase também poderá provocar a osteopenia (Guimarães, Moura & Silva, 2014).

O estradiol é o principal estrogénio a ser segregado pelo ovário. Enquanto que, a estrona e o estriol, podem ser originados no fígado através da metabolização do estradiol. Também podem ser originados nos tecidos periféricos, através da metabolização de androgénios, nomeadamente da androstenediona (Guimarães, Moura & Silva, 2014).

Após a diminuição dos níveis séricos do estradiol, e como a estrona pode ser originada através da metabolização da androstenediona, esta passa a ser a principal fonte de estrogénio circulante no organismo da mulher menopáusica (Coney, 2017).

Os estrogénios têm recetores no organismo do tipo α e β. Os recetores α, podem encontrar-se sobretudo na mama e no útero. Os recetores β, podem ser encontrados em maior abundância nos ossos e no sistema cardiovascular (Clarkson *et al.*, 2011).

2.2. Diagnóstico

A menopausa em tempos passados, podia ser diagnosticada a nível retrospetivo baseando-se na ausência da menstruação. Com o evoluir da tecnologia e da ciência, foi possível diagnosticar-se de uma forma mais precisa, recorrendo a exames laboratoriais, observando sinais de hipoestrogenismo e um nível de FSH elevado.

Também pode ser diagnosticada com auxílio da análise quantitativa, dos sintomas manifestados pelas mulheres menopáusicas, com recurso aos índices já elaborados. Ter sempre em conta, a predisposição da mulher relativamente há presença de miomas, hipotiroidismo ou cancro do cólon e do endométrio (Giacomini & Mella, 2006; Miranda *et al.*, 2014).

Quando se avalia os sintomas originados, provenientes da transição do climatério, é necessário realizar-se um questionário muito específico e bastante direcionado. De modo, que todos esses sintomas manifestados sejam detetados, e assim conseguir-se obter um diagnóstico mais assertivo, e possivelmente adequar uma terapêutica (Giacomini & Mella, 2006).

Para se diagnosticar efetivamente a menopausa, é necessário recorrer a parâmetros clínicos sobre o doseamento sérico da FSH e do estradiol. A hormona FSH é considerada um marcador de diagnóstico da supressão folicular dos ovários (Coney, 2017). Segundo a ARS do Norte, a hormona FSH tem de estar com um valor superior a 40 mUI/ml, e o estradiol com um valor inferior a 30 pg/ml (Administração Regional de Saúde do Norte, 2011).

Após a mulher se encontrar na fase da menopausa, e através de análises clínicas, também é possível verificar alterações a nível lipoproteíco. Pode-se observar um aumento de 4% do colesterol total, da LDL (lipoproteínas de baixa densidade) e a diminuição da HDL (lipoproteínas de elevada densidade) (Giacomini & Mella, 2006).

2.3. Sintomatologia

Com o aparecimento do climatério, a saúde geral e bem-estar das mulheres sofrem alterações fisiológicas. Durante a perimenopausa os níveis de estrogénios, vão atingindo valores mais baixos. Consequentemente, dão origem ao aparecimento de sintomas vasomotores, psicológicos e da atrofia do trato urogenital. Este aparecimento, desregula o centro termorregulador hipotalâmico, interferindo com a qualidade de vida da mulher (Mcphee & Ganong, 2011).

Os sintomas vasomotores, controlados pelo hipotálamo, mais característicos são as ondas de calor, mais conhecido como afrontamentos, afetando cerca de 60 a 80 % das mulheres, a sudorese, sendo mais vulgar durante a noite, as insónias, as cefaleias, as palpitações, a irritabilidade e a fadiga (Mcphee & Ganong, 2011). A exacerbação dos sintomas vasomotores, pode ser devida a certos medicamentos contendo fármacos vasodilatadores, ácido nicotínico, metoclopramida, glucocorticoides, e hormonas tiroideias (Kaunitz & Manson, 2015).

Outros sintomas menos característicos, ainda assim com alguma predominância são as alterações psicológicas, tais como, a depressão, as alterações de humor e a ansiedade (Neves-E-Castro, 2009).

A qualidade do sono durante a menopausa, é frequentemente afetada negativamente. Propiciando um aumento das queixas de insónias, de dificuldade em manter o sono durante a noite, e dos diversos despertares noturnos, por parte das mulheres que se encontram nesta fase. Isto pode dever-se a alterações nos níveis hormonais, alterações na pressão arterial, alterações de humor, comorbidades médicas existentes, e ao estilo de vida praticado pelas mulheres em questão.

A depressão por vezes é causada devido aos afrontamentos noturnos, sofridos pela mulher que consequentemente, proporciona uma má qualidade do sono, irritabilidade e distúrbios cognitivos (Giacomini & Mella, 2006).

Durante esta transição do climatério para a menopausa, as mulheres tendem a manifestar de uma forma exacerbada e descontrolada muitos dos sintomas descritos acima. Por norma recorre-se a um profissional de saúde, para controlar a presença de tais sintomas, e assim contribuir para uma melhoria na qualidade de vida.

Esta manifestação mais intensa e exacerbada, pode ocorrer devido ao estilo de vida da mulher menopáusica. Nomeadamente a obesidade, o tabagismo, o sedentarismo, o consumo de álcool, a fatores genéticos e sociais. A obesidade é considerada uma doença, e proporciona um fator de risco elevado a nível cardiovascular e a nível de diabetes.

A supressão dos níveis de estrogénio na menopausa, afeta o sistema nervoso central (SNC). As áreas cognitivas do cérebro possuem recetores desta hormona, manifestando dificuldades na concentração e falhas na memória. Ainda assim, as mulheres que recorrem à administração da THS, observam uma melhoria dos sintomas descritos anteriormente (Giacomini & Mella, 2006).

Em mulheres que possuam insuficiência ovárica prematura, ou menopausa provocada por ooforectomia, é habitual observar-se uma exacerbação mais intensa dos sintomas vasomotores e, uma diminuição abrupta dos níveis de androgénios (Giacomini & Mella, 2006).

Quando a mulher se encontra na menopausa, a diminuição do colagénio ao longo dos anos é notória. Pode dar origem ao enrugamento, a uma maior secura da pele e ao adelgaçamento, ficando assim mais propícia a traumas. A exposição solar e o tabagismo, são dois fatores que podem potenciar estes efeitos na pele durante a menopausa (Giacomini & Mella, 2006).

Probo *et al.* (2016), analisaram o grau de incidência e a intensidade dos sintomas originados na menopausa, em mulheres que praticavam atividade física e em mulheres inativas. Cada grupo era constituído por 30 mulheres, a estes grupos foram realizados questionários onde tiveram em conta, a idade, a raça, o estado conjugal e o nível de escolaridade. Observaram uma intensidade, e prevalência menor dos sintomas característicos da menopausa no grupo constituído por mulheres que praticavam exercício físico. Relativamente ao grupo constituído por mulheres inativas, observaram uma intensidade moderada na manifestação dos sintomas analisados (Probo, Soares, Silva, & Cabral, 2016).

Um outro estudo foi realizado em Portugal, onde incluíram 104 mulheres na fase da menopausa, repartidas por 3 grupos. O primeiro grupo consistia em mulheres que praticavam exercício físico, durante 30 minutos por dia. O segundo grupo, praticava entre 30 a 60 minutos por dia, e o terceiro grupo, praticava durante 60 minutos por dia.

Após 3 meses de estudo, observaram que o terceiro grupo, demonstrou uma redução na intensidade dos sintomas presentes no climatério. Ocorreu também uma melhoria a nível psicológico e na qualidade de vida, quando comparado com os restantes grupos (Guimarães & Baptista, 2011).

Os sintomas vasomotores, podem ser classificados através do Índice de Kupperman e do Índice Menopausal de Blatt. O Índice de Kupperman, é utilizado com o intuito de avaliar a intensidade dos sintomas vasomotores presentes na fase do climatério. A cada sintoma manifestado é atribuído um valor, estando este dependente da intensidade do sintoma (Zahar & *et al.*, 2005).

Após todos os sintomas serem avaliados, é efetuado uma multiplicação pelos fatores de conversão. Posteriormente é realizada a soma de todos os valores, que dá origem a um valor dentro de um dos seguintes intervalos. Um valor até 19 é considerado de intensidade leve, um valor entre 20 e 35 é considerado de intensidade moderada, e um valor acima de 35 é considerado um intensidade acentuada (Zahar *et al.*, 2005).

2.4. Patologias associadas à Menopausa

Os níveis de massa óssea vão aumentando ao longo da vida, dependendo do estilo de vida de cada mulher. A osteoporose é uma consequência do aparecimento da menopausa, devido à diminuição da reabsorção óssea. A consequente perda progressiva da densidade óssea existente, contribui para uma maior fragilidade dos ossos, podendo dar origem a fraturas (Mcphee & Ganong, 2011).

Estima-se que as mulheres percam entre 0,3 e 0,5% da massa óssea, por cada ano após atingir o seu pico máximo. Contudo, na presença da menopausa, a perda aumenta de 2 a 3% por cada ano, devido à diminuição dos níveis de estrogénio (Lanzillotti *et al.*, 2003).

Por sua vez, o aceleramento do aparecimento da osteoporose, pode dever-se a certos fatores de risco. Como é o caso do tabagismo, do sedentarismo, do excesso de peso, da pouca exposição solar, entre outros (Coney, 2017).

Outra complicação bastante predominante associada a esta fase da vida da mulher, é a atrofia do epitélio vaginal ou síndrome génito-urinária da menopausa. Como este tecido é dependente dos níveis séricos de estrogénio, a diminuição deste esteroide origina tal complicação (Mcphee & Ganong, 2011).

A atrofia do trato urogenital feminino, consiste na diminuição da lubrificação do epitélio vaginal, na modificação da flora vaginal, e no aumento da atrofia do epitélio vaginal. A flora vaginal sofre alterações, devido à redução do pH da urina, podendo originar o prurido (Coney, 2017).

As estruturas de suporte com características elásticas, que envolvem a bexiga, uretra e útero ficam mais enfraquecidas na menopausa. O nível de colagénio presente vai diminuindo. E estas alterações, dão origem ao surgimento de prurido, inflamação ou infeção urinária ou vaginal, incontinência urinária, prolapso uterino e cistocele (Guimarães, Moura & Silva, 2014).

A cistocele, ocorre quando o tecido de suporte da bexiga perde a sua capacidade de sustentação. Pode provocar um prolapso da bexiga e um prolapso uterino, também designado como histerocele. Esta última complicação, ocorre quando os ligamentos de suporte da parte superior da vagina, perdem a sua capacidade de sustentação e provocam um decaimento do útero (Candoso, 2010).

Durante a pós-menopausa, o risco relativo de morte por doença coronária aumenta significativamente, quando comparado com a pré-menopausa e a perimenopausa. O risco relativo da doença cardiovascular, aumenta com o avançar da menopausa e isto, pode dever-se à diminuição dos níveis de estrogénio, que têm um efeito cardioprotetor (Giacomini & Mella, 2006).

De forma a diminuir este risco relativo, tem de se minimizar os riscos evitáveis. Como por exemplo, o tabagismo, a ingestão de álcool e de gorduras saturadas, o sedentarismo, a obesidade, a diminuição do exercício físico, entre outros (Giacomini & Mella, 2006).

O risco de doença cardiovascular, pode ser determinado através da síndrome metabólica ou pode ser calculado através do *SCORE – Systematic Coronary Risk Evaluation*. Este *SCORE* é utilizado por toda a Europa e recomendado pela Direcção-Geral de Saúde (George, 2011).

Outra escala que pode ser utilizada, a de *Framingham* que é recomendada a nível americano. Tem em conta a idade, os tipos de colesterol, a presença de diabetes, o tabagismo e os valores da pressão arterial (Mafra & Oliveira, 2008).

A síndrome metabólica está dependente de certos fatores. Sendo estes a dislipidemia, a hipertensão arterial, a obesidade visceral que está associada ao aumento do risco de cancro da mama e do endométrio, e a atrofia do metabolismo da glicose (Meirelles, 2014).

Heidari *et al.* (2010), demonstraram que a síndrome metabólica, está associada a um risco acrescido de mortalidade em mulheres na fase da pós-menopausa. Refletindo uma prevalência entre 30 e 69% dependendo do país. Esta consequência, pode estar relacionada com a diminuição dos estrogénios, originando um aumento da gordura visceral, e com a falência da função folicular dos ovários (Heidari *et al.*, 2010).

A gordura visceral é uma das consequências da resistência insulínica. Contudo, existem outras consequências, como é o caso do aumento de triglicéridos, do aumento da hipertensão arterial, e da diminuição dos níveis de LDL (Meirelles, 2014). O aumento da gordura visceral, vai aumentar a incidência do aparecimento de diabetes tipo II.

Os estrogénios estão associados ao crescimento neuronal. Quando a mulher se encontra na menopausa, ocorre uma diminuição na produção de estrogénios e, consequentemente ocorre um declínio no metabolismo da glicose cerebral. Originando o aparecimento de certas demências, como as alterações de humor ou doença de Alzheimer (Kaur, Pitkin, & Singhal, 2016; Mosconi *et al.*, 2017).

Mosconi *et al.* (2017), analisaram 43 mulheres com idades entre os 40 e os 60 anos, em 3 fases diferentes durante a menopausa, para avaliar o metabolismo cerebral da glicose. As mulheres foram divididas consoante a fase da menopausa em que se encontravam. O primeiro grupo foi constituído por 15 mulheres na pré-menopausa, o segundo grupo foi constituído por 14 mulheres na perimenopausa, e o terceiro grupo foi constituído por 14 mulheres na pós-menopausa (Mosconi *et al.*, 2017).

Observaram que, apenas o grupo constituído por mulheres na pré-menopausa revelaram valores mais baixos, relativamente ao hipometabolismo cerebral. Demonstrando um risco aumentado para o aparecimento da doença de Alzheimer, em mulheres na transição da perimenopausa para a pós-menopausa (Mosconi *et al.*, 2017).

3. Terapêutica Hormonal de Substituição (THS)

Após o decréscimo da produção das hormonas sexuais na vida da mulher, nomeadamente o estrogénio, inicia-se o aparecimento de sintomas característicos da menopausa e a síndrome génito-urinária, constituindo o climatério.

Com o intuito de aliviar tais sintomas referidos anteriormente, possíveis consequências e patologias que possam ser originadas devido à ausência do estrogénio, recorre-se ao tratamento que se considera ser o mais utilizado nos últimos tempos. O recurso à terapia hormonal de substituição, tenta melhorar a qualidade de vida das mulheres menopáusicas (Gompel, Rozenberg, & Barlow, 2008).

Observando os resultados de vários estudos, foi possível verificar que as mulheres que utilizaram a THS, tiveram uma diminuição de 87% relativamente à gravidade dos afrontamentos, comparando com as mulheres que realizaram o placebo (Ah, Jl, Lester, & Moore, 2009).

Antes de se iniciar esta terapêutica, é necessário que ocorra uma decisão ponderada entre o médico e a mulher menopáusica, de modo a avaliar a relação benefício-risco que sucede desta terapia.

Entre os riscos da THS, encontram-se o risco de doença cardiovascular, o risco de tromboembolismo venoso, verificado com maior prevalência durante o primeiro ano de administração, o risco de cancro da mama, observado ao longo da duração da terapêutica, e o risco do cancro do endométrio (Vigeta & Brêtas, 2004).

Para avaliar se uma mulher pode iniciar esta terapêutica, é necessário ter em conta alguns critérios. Sendo eles, a idade, que deve estar compreendida entre os 50 e os 59 anos, o estadio da menopausa em que se encontra, preferencialmente na fase da pré-menopausa, os sintomas existentes, e as suas comorbidades. Relativamente à THS, tem de se avaliar o impacto na qualidade de vida, as dosagens e as vias de administração (Pardini, 2014; The North American Menopause Society, 2012).

Mulheres com idade superior a 60 anos não devem iniciar a THS, pois os riscos sobrepõem-se aos benefícios que poderiam usufruir da mesma (Pardini, 2014). Ainda assim, existem fatores modificáveis que podem exacerbar mais os riscos desta terapêutica, como o sedentarismo, a ingestão de álcool, a obesidade, a existência de diabetes ou o tabagismo (Rosano *et al.*, 2009).

Após a decisão ponderada entre o médico e a mulher menopáusica, para o início e manutenção da administração da THS, é necessário avaliar todos os componentes da história pessoal e clínica de cada mulher.

A avaliação dos componentes consiste, na realização de um exame físico, uma citologia, uma mamografia, uma ultrassonografia pélvica para observar o tecido endometrial e excluir casos de hiperplasia ou cancro. Também é necessário efetuar análises clínicas com hemograma completo, incluindo glicémia, colesterol, triglicéridos, densitometria óssea, avaliar os níveis de cálcio e fósforo, avaliar os níveis da tiroide, avaliar a função hepática e renal e avaliar a remodelação óssea (Queirós, 2014).

Quando se inicia a administração desta terapêutica, é necessário que ocorra alterações no estilo de vida mulher. Nomeadamente a ingestão de uma dieta equilibrada, a diminuição da ingestão de álcool, a prática de atividade física e a cessação tabágica.

Para um alívio sintomático, os estrogénios devem ser administrados na dose mínima eficaz – DME (Hulley & Grady, 2009). A THS é constituída por estrogénios isolados, ou em associação com progestagénios sintéticos, como é demonstrado na **tabela 1**. A sua administração pode ser realizada de forma contínua ou de forma cíclica, com uma duração variável até um máximo de 5 anos (Giacomini & Mella, 2006).

A escolha de como se realiza a administração da THS deve ser feita de forma individualizada e de acordo com as preferências da mulher. Quando é realizada a administração de forma cíclica, o estrogénio é administrado de forma contínua, e apenas o progestagénio é administrado em 10 a 12 dias por mês. Após cada administração de progesterona, é normal ocorrer sangramento (Pardini, 2014).

Os ajustes de dose, estão dependentes da monitorização que deve ser feita ao longo dos anos, sobre os efeitos secundários e sobre a necessidade da THS.

Terapêutica Hormonal de Substituição	
Estrogénios	Estradiol – via oral (1 a 2 mg)
	Estradiol – via transdérmica (25 a 100 µg)
	Estradiol – via tópica (1 mg/g)
	Derivado da Estrona: EEC – via oral (0,3 a 2,5 mg)
	Etinilestradiol – via oral (0,02 a 0,5 mg)
Terapêutica Combinada	Estradiol + Levonorgestrel – via transdérmica (1,5 mg + 525 µg ou 1,5 mg + 1,5 mg)
	Valerato de Estradiol + Medroxiprogesterona – via oral (2 + 10 mg)
	Valerato de Estradiol + Dienogest – via oral (1 e 2 mg + 2 mg)
	Estradiol + Noretisterona – via oral (0,5 a 2 mg + 0,1 a 1 mg)
	Estradiol + Noretisterona – via transdérmica (50 + 250 µg/24h)
	Valerato de Estradiol + Norgestrel – via oral (2 mg + 0,5 mg)
	Estradiol + Drospirenona – via oral (1 mg + 2 mg)
	Estradiol + Didrogesterona – via oral (0,5 a 2 mg + 2,5 a 10 mg)
	Valerato de Estradiol + Ciproterona – via oral (2 mg + 1 mg)

Tabela 1 - *Tabela com os fármacos utilizados na THS. Adaptado de* INFOMED*,* (2017)

Os estrogénios são hormonas endógenas, que podem ser classificados como naturais ou sintéticos. No grupo dos sintéticos existem o etinilestradiol, o mestranol, o quinestrol e o dietilestilbestrol. No entanto estes estrogénios sintéticos, têm um uso restrito devido ao efeito que exercem promovendo a produção de proteínas SHBG, ou substratos de resina (Pardini, 2014).

Os estrogénios conjugados, o estradiol, a estrona, o estriol e o valerato de estradiol pertencem ao grupo dos estrogénios naturais (Pardini, 2014). Os estrogénios conjugados (EEC), são extraídos através da urina das éguas e posteriormente formulados. São constituídos por estrogénios naturais, como o estradiol, a estrona, o sulfato de estrona, o sulfato de equilina, entre outros (Athanazio, 2007).

O estradiol possui uma ação mais ativa, cerca de dez vezes, comparativamente com o estriol, devido à sua maior afinidade com o recetor e uma maior lentidão na dissociação. O etinilestradiol é um estrogénio sintético, com bastante potência hormonal, pois a absorção intestinal é elevada e a metabolização na primeira passagem hepática é muito reduzida (Giacomini & Mella, 2006).

A administração de estrogénios pode ser feita por via oral, ou por uma via alternativa. As vias alternativas são, a via transdérmica e a via tópica. Relativamente à via oral, esta tem um custo menor e causa menos alergia quando comparado com as restantes vias alternativas. Exerce também efeito a nível da HDL e LDL, sendo que o nível da primeira sofre um aumento, e o nível da segunda sofre uma diminuição.

Contudo, a utilização da via oral tem algumas desvantagens, como é o caso, de aumentar os níveis de triglicéridos, diminuir os níveis de antitrombina III e promover a formação de angiotensinogénio, provocando um aumento da pressão arterial (Giacomini & Mella, 2006). Cerca de 39% dos ginecologistas e obstetrícias portugueses prescrevem a THS recorrendo à via transdérmica (Machado, 2010).

Pode optar-se pela via transdérmica, relativamente à administração de estrogénios. Pois nesta via, os esteroides não sofrem o efeito de primeira passagem hepática e metabolização no trato gastrointestinal. Contribuindo assim, para a redução nas alterações dos fatores de coagulação, a diminuição do risco de tromboembolismo venoso profundo e de AVC, e a diminuição dos níveis de triglicéridos (Guimarães, Moura & Silva, 2014).

A utilização de estrogénios de baixas dosagens, em formas farmacêuticas tópicas, como é o caso dos cremes, podem contribuir para a melhoria da sintomatologia relacionada com os prolapsos, os urinários e a atrofia do trato urogenital (Candoso, 2010).

A administração de estrogénios está desaconselhada, em mulheres com doenças hepáticas ou com patologias cardiovasculares. A administração de estrogénios está contraindicada em casos de cancro da mama e do endométrio, hepatopatia ativa, tromboembolismo venoso, porfiria, hemorragia anormal, doença coronária, hipertensão arterial, diabetes mellitus não controlada, entre outros (Vigeta & Brêtas, 2004).

O mais usual na administração da THS é recorrer-se a uma terapêutica combinada, entre um estrogénio com um progestagénio, tanto para mulheres que efetuaram ou não a histerectomia. Esta administração combinada tem alguns benefícios muito importantes, pois o progestagénio vai exercer um efeito inibitório na hiperplasia endometrial, e diminuir o efeito proliferativo do estradiol nas células mamárias, inibindo a expressão do estradiol nos seus recetores (Pardini, 2014).

No entanto, ainda é recomendado o uso de estrogénios isolados em mulheres que foram submetidas a histerectomia, anteriormente (Kaur, Pitkin, & Singhal, 2016).

Os progestagénios podem ser derivados da progesterona, da testosterona ou da espironolactona. Os derivados da progesterona são a progesterona micronizada, a medroxiprogesterona, a ciproterona e a didrogesterona. Os derivados da testosterona são a dienogest, a noretisterona, a levonorgestrel e a norgestrel. O derivado da espironolactona é a drospirenona. A afinidade destes derivados com os seus recetores, depende da partícula que são provenientes (Vigo, Lubianca, & Corleta, 2011).

No entanto, estes progestagénios podem originar um aumento da gordura visceral e da retenção hídrica, um dano hepático e prejudicar a ação da insulina (Pardini, 2014). Estes compostos podem ser administrados por via oral, por via transdérmica ou através de um dispositivo intrauterino. A via transdérmica é mais recomendada em associações de estrogénios com derivados da testosterona (Ginecologia, 2016).

Existem algumas interações quando se administra a THS com certos fármacos. A rifampicina diminui a atividade dos estrogénios. Relativamente aos anti-hipertensores, anticoagulantes orais, anticonvulsivantes, e hipoglicemiantes, a eficácia dos mesmos fica alterada. E administração combinada com benzodiazepinas, provoca uma intensificação dos efeitos sedativos (Giacomini & Mella, 2006).

A administração da THS pode provocar alguns efeitos adversos transitórios, tais como náuseas, aumento de peso, retenção de líquidos, sangramento anormal e mastalgia (Kaur, Pitkin & Singhal, 2016).

A terapêutica hormonal de substituição tem algumas contraindicações relativas, como é o caso de antecedentes de eventos cardiovasculares, antecedentes de cancro da mama ou do endométrio, perturbações hepáticas, hemorragia vaginal não diagnosticada, hipertensão arterial não controlada ou endometriose (Stuenkel, 2015).

Um estudo realizado pela WHI, avaliou a alteração da função cognitiva, incluindo a doença de Alzheimer, das mulheres com mais de 65 anos a realizarem ou não a THS. Observaram que as mulheres com mais idade e que utilizavam a THS, manifestaram uma incidência maior, cerca de 2 vezes mais, quando comparadas com o grupo que não utilizava a tal terapêutica. Foi também observado, que tal incidência era ainda mais pronunciada quando analisaram mulheres com baixa função cognitiva no início do estudo (Espeland *et al.*, 2004).

3.1. Diretrizes sobre a THS

As entidades *British Menopause Society* e *Women's Health Concern*, em 2013 projetaram recomendações sobre o uso da THS, os seus benefícios e os seus riscos. Realçando a individualização da administração da THS por cada mulher, tendo em conta a dose, a duração e a via de administração (Barclay, 2013).

Deve ser feita uma avaliação anual dos benefícios e riscos da sua utilização, ter em conta as alternativas à THS existentes, os benefícios da utilização dos fitoestrogénios, e a estimulação para adquirir novos hábitos alimentares e um novo estilo de vida por parte dos profissionais de saúde. As mulheres com insuficiência ovárica primária devem recorrer à administração da THS até à idade do surgimento da menopausa natural (Barclay, 2013).

A *The North American Menopause Society*, em 2014 publicou na sua plataforma online várias recomendações sobre os cuidados clínicos e pontos-chave da menopausa e de toda a sua envolvente. Elucidando melhor os profissionais de saúde e as mulheres que entram nesta fase das suas vidas (Shifren & Gass, 2014).

Abordam temáticas relacionadas com a saúde cardiovascular, a sexualidade, a função cognitiva, o risco de cancro, a THS, o uso de bazedoxifeno combinado com estrogénios conjugados, para o alívio dos sintomas vasomotores e prevenção da osteoporose, e o uso de estrogénios isolados, em mulheres sujeitas anteriormente a histerectomia ou ooforectomia.

Os benefícios do uso da THS superam os riscos, quando administrada em mulheres com idades inferiores a 60 anos ou com menos de 10 anos de menopausa. Mais uma vez, as mulheres com insuficiência ovárica primária ou com menopausa precoce devem utilizar a THS, sempre que esta não estiver contraindicada, até à idade do aparecimento da menopausa natural (Shifren & Gass, 2014).

Em 2015, o *National Institute for Health and Care Excellence*, publicou diretrizes sobre a menopausa e, como os profissionais de saúde podem realizar o aconselhamento. O profissional de saúde sempre que aconselhar a THS para o alívio dos sintomas vasomotores, tem de discutir com a mulher menopáusica todos os benefícios e riscos desta terapêutica (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, 2015).

Salientando que a administração de estrogénios isolados relativamente ao risco de cancro da mama, é mínimo quando comparado com a administração de estrogénio com um progestagénio. O risco de doença cardiovascular fica reduzido quando a administração de THS é iniciada antes dos 60 anos. Para o alívio da ansiedade e alteração de humor pode recorrer à terapia comportamental cognitiva (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, 2015).

A *American Association of Clinical Endocrinologists* e a *American College of Endocrinology*, elaboraram e publicaram uma declaração, em agosto de 2017, com recomendações sobre a abordagem individualizada que o profissional de saúde deve adquirir, para o alívio dos sintomas presentes na menopausa. Reforçaram também as recomendações, já publicadas anteriormente em outras diretrizes suas (Cobin & Goodman, 2017).

O profissional de saúde, deve ter em conta a idade da mulher, os fatores de risco para doenças cardiovasculares, metabólicas e genéticas, e a duração da menopausa. Este deve recorrer a sistemas transdérmicos, aquando da administração de estrogénios de modo a obter um menor risco de AVC e doença coronária. Sempre que a administração de um progestagénio é necessária, deve-se dar preferência à progesterona micronizada. A THS não deve ser recomendada em casos de prevenção de diabetes (Cobin & Goodman, 2017).

Mulheres a fazer terapêutica anticancerígena recorrendo ao tamoxifeno, não é aconselhado que os médicos recomendem a paroxetina nem a fluoxetina para o alívio dos sintomas vasomotores. Contudo, podem recomendar a venlafaxina, o citalopram e a clonidina (Cobin & Goodman, 2017).

3.2. Benefícios associados à THS

Os benefícios da THS podem ser mantidos através de uma dose mínima eficaz, reduzindo os riscos associados e possíveis efeitos adversos. Uma outra aplicação desta terapêutica está direcionada na prevenção de certas patologias que possam advir da menopausa. É o caso de doenças cardiovasculares ou osteoporose, quando esta terapêutica é iniciada em idades entre os 50 e 59 anos, e tem uma duração até um máximo de 5 anos (Sánchez Aguirre *et al.*, 2017).

Cerca de 70% das mulheres abandonam este tratamento, após o primeiro ano de administração, devido ao surgimento de sangramento irregular, de náuseas, de cefaleias, de aumento de peso e de aumento da retenção de líquidos (Giacomini & Mella, 2006).

O estrogénio exerce um efeito sobre as lipoproteínas séricas e os lípidos. Diminui os valores circulantes de LDL e aumenta os valores de HDL, originando assim uma regressão da doença coronária (Giacomini & Mella, 2006).

Estima-se que o efeito protetor obtido, é cerca de 20 a 50% por parte do estrogénio relativamente à doença cardiovascular em mulheres sem qualquer tipo de antecedentes cardiovasculares, que iniciam a estrogenoterapia assim que se encontram na pré-menopausa (Pardini, 2014).

Como o estrogénio contribui para o aumento de HDL, isto proporciona um efeito protetor no aparecimento da arteriosclerose sobre os vasos sanguíneos. O estrogénio tem um efeito antioxidante, diminuindo a produção de peroxidases lipídicas. Consequentemente diminui a oxidação da LDL, e assim não ocorre a formação de placas nos vasos sanguíneos (Giacomini & Mella, 2006).

A administração da THS, quando é iniciada logo após a manifestação da menopausa, contribui para uma redução no risco de doenças cardiovasculares (Investigators, 2002). Quando a terapêutica consiste na administração de estrogénios isolados, e estes estão em doses mais baixas (0,625 mg/dia), exercem o efeito contrário de quando administrados em doses elevadas (1,25 mg/dia). Diminuindo a coagulabilidade com consequente, diminuição da agregação plaquetária e do fibrinogénio (Giacomini & Mella, 2006).

Em mulheres com idades até aos 50 anos, que no passado tenham sido submetidas a histerectomia, a terapêutica com estrogénios equino-conjugados demonstrou ter um efeito protetor, no risco de contrair doença arterial coronária e enfarte agudo do miocárdio (Lacroix *et al.*, 2011).

Está comprovado que a administração conjunta de estrogénio com progesterona, durante a menopausa, manifesta um efeito protetor contra o desenvolvimento da osteoporose em mulheres com mais de 65 anos. Ainda assim, estas também devem de ingerir cálcio e vitamina D de forma adequada para uma maior prevenção (Coney, 2017).

O estrogénio contribui para a remodelação óssea, devido ao seu efeito exercido diretamente no tecido ósseo, nomeadamente nos osteoclastos. O esteroide também exerce efeito sobre o metabolismo da vitamina D, estimulando a produção de hidroxilase, que posteriormente torna esta vitamina na sua forma ativa (Guimarães, Moura & Silva, 2014). Esta remodelação óssea que o estrogénio exerce na osteoporose contribui para a prevenção de fraturas (Giacomini & Mella, 2006).

Após os resultados obtidos do estudo realizado pela WHI, Karim *et al.* (2011) estudaram as consequências obtidas, através da cessação da THS por parte das mulheres. Observaram que as mulheres que descontinuaram esta terapêutica, manifestaram um maior risco de fraturas, e um menor valor relativamente à densidade óssea num período de 2 anos (Karim *et al.*, 2011).

Um dos sintomas mais prevalentes e intensos no aparecimento da menopausa, são os afrontamentos. Para tal, a THS em baixa dosagem é bastante utilizada para minimizar este sintoma. Contribuindo para uma melhoria na qualidade de vida, no sono, e até prevenir as insónias provenientes de afrontamentos noturnos (Giacomini & Mella, 2006).

O Instituto Cochrane estimou, uma diminuição de cerca de 75% na frequência e uma diminuição de 87% na gravidade dos sintomas vasomotores, em mulheres que usam a THS (Pardini, 2014).

O estudo realizado pela WHI publicado em 2004, avaliou os benefícios e os riscos associados à administração da estrogenoterapia, em mulheres que realizaram histerectomia anteriormente. Relativamente aos benefícios, avaliaram a probabilidade da ocorrência de fraturas, em mulheres que tomaram os estrogénios equino-conjugados (Women's Health Initiative, 2004).

Observaram que, cerca de 11 mulheres apresentaram menos fraturas, comparativamente com o grupo que tomou o placebo, cerca de 17 mulheres. É possível observar, na **figura 5**, que 26 mulheres tiveram menos probabilidade de contrair cancro da mama, tomando a EEC, comparativamente com as 33 mulheres que se encontravam a tomar placebo (Women's Health Initiative, 2004).

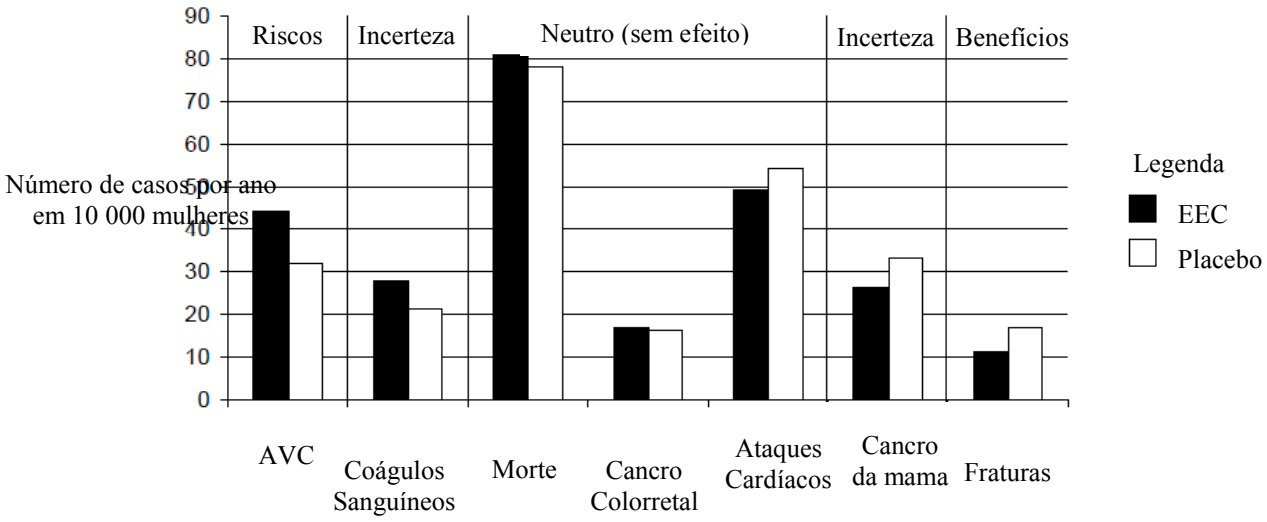

Figura 5 *- Efeitos da estrogenoterapia e placebo nos incidentes em estudo. Adaptado de* WHI, (2004)

Segundo a NAMS, a administração de THS contribui para a melhoria das alterações comportamentais e de humor. No entanto, a idade da mulher menopáusica deve ser considerada, pois esta terapêutica está desaconselhada em idades superiores a 60 anos, manifestando o efeito oposto (The North American Menopause Society, 2012).

3.3. Riscos associados à THS

O começo da administração da THS, após os 60 anos de idade ou após 10 anos de menopausa, pode propiciar um aumento no risco de acontecimentos coronários. Por outro lado, as mulheres que se encontram na fase da menopausa há menos de 10 anos, demonstraram uma diminuição nas causas por morte cardiovascular (Boardman *et al.*, 2015).

Os estrogénios quando administrados em doses elevadas, contribuem para o aumento do risco de fenómenos tromboembólicos. Estes aumentam a coagulabilidade sanguínea, provocando alterações nos fatores que regulam a coagulação. As alterações manifestadas são caracterizadas pelo aumento dos fatores II, VII, IX, X e de fibrinogénio, e a diminuição de antitrombina III (Guimarães, Moura & Silva, 2014).

Os estrogénios bloqueiam os canais de cálcio presentes no coração, e na parede vascular. Por sua vez a progesterona inibe as contrações cálcio-dependentes das artérias, aumentando assim o risco tromboembólicos. A THS pode provocar alterações no sistema homeostásico, originando a diminuição dos inibidores da coagulação e o aumento da atividade fibrinolítica (Giacomini & Mella, 2006).

Está comprovado que, as mulheres a realizarem a THS, têm um risco de acontecimento de um episódio de tromboembolismo venoso maior, quando comparado com mulheres que não realizam a THS. A possibilidade de ocorrência de tal acontecimento, tem maior incidência sobretudo no primeiro ano de administração (Rymer, Wilson, & Ballard, 2003).

Os estrogénios equino-conjugados combinados com progestagénios, não devem ser iniciados devido ao aumento que provocam no risco de doença coronária (Roussouw, 2002). As diferenças existentes entre os resultados obtidos dos estudos, sobre os efeitos da administração dos EEC isolados e dos EEC combinados, demonstram que a administração combinada com o progestagénio poderá contribuir para o aumento do risco da doença coronária (Rosano, Vitale & Fini, 2006).

A administração da THS recorrendo à via oral, contribui para o aumento acentuado do risco de doenças cardiovasculares, quando comparado com a administração da THS recorrendo à via transdérmica (Bińkowska, 2014).

Durante a menopausa a mulher sofre bastantes alterações, nomeadamente a nível cardiovascular. Quando é administrado o estrogénio, este para além de aumentar os fatores de coagulação referidos anteriormente, também proporciona o aumento dos níveis de triglicéridos e da proteína C reativa (Guimarães, Moura & Silva, 2014).

Segundo a EMAS, o risco de contrair cancro da mama aumenta dependendo da duração da THS e da terapêutica combinada (Gompel *et al.*, 2008). Com base nos resultados do estudo WHI, executado pelo *National Institutes of Health* (NIH), observou-se um aumento em 23% do risco relativo, efetuando a THS com uma duração superior a 5 anos. Isto é, 8 mulheres em cada 10 000 por ano, a contraírem cancro da mama. Neste mesmo estudo, foi possível evidenciar também um aumento do risco de aparecimento da doença tromboembólica (Roussouw, 2002).

Nas mulheres que foram submetidas a uma histerectomia anteriormente, e posteriormente realizaram a terapêutica de substituição recorrendo apenas ao estrogénio, observou-se uma possível prevenção relativamente ao risco de cancro da mama (Roussouw, 2002). Quando a terapêutica é baseada apenas em estrogénios e administrada por um curto período de tempo, não há aumento do risco de contrair cancro da mama (Giacomini & Mella, 2006).

O cancro do endométrio está considerado como um tipo de cancro bastante comum no mundo, com maior incidência nos países desenvolvidos. O aumento do risco deste tipo de cancro, pode estar relacionado com o aumento da obesidade, com o aumento da esperança média de vida nos países desenvolvidos, com a hiperplasia endometrial e com o sedentarismo (Athanazio, 2007).

A utilização de uma THS, baseada apenas em estrogénios, sem a compensação de progestagénios, também contribui para o aumento do risco do cancro do endométrio (Athanazio, 2007).

Um estudo realizado por Strom *et al.* (2006), demonstrou que os estrogénios equino-conjugados quando administrados isoladamente, aumentavam o risco de hiperplasia e cancro do endométrio. Por sua vez este aumento, encontra-se dependente da dose e da duração da administração (Strom *et al.*, 2006).

Em outros estudos recentes, confirmam que a administração de estrogénios em terapêuticas com mais de 5 anos, pode aumentar o risco de cancro da mama até 35%. Estas terapêuticas podem também aumentar o risco do cancro do endométrio, até 3 vezes mais, para durações de administração entre 1 a 5 anos, ou 10 vezes mais em terapêuticas com uma duração superior a 10 anos (Guimarães, Moura & Silva, 2014).

No entanto, este risco do cancro do endométrio, pode ser reduzido através da administração de um progestagénio. Esta hormona sexual impede que o estrogénio tenha tantos recetores, e consequentemente continue a estimular a hiperplasia do endométrio. O médico especialista terá de ter em conta alguns fatores de risco, como o sangramento anormal proveniente do endométrio, a obesidade, a hipertensão e a diabetes relativamente ao controlo do risco de contrair cancro do endométrio (Giacomini & Mella, 2006).

O estudo realizado pela WHI publicado em 2004, com uma duração de 7 anos, avaliou os riscos associados à administração da estrogenoterapia, em mulheres que realizaram histerectomia anteriormente. A avaliação dos riscos, consistiu em analisar o número de mulheres que sofreram incidentes cardiovasculares, nomeadamente os AVC's (Women's Health Initiative, 2004).

Observou-se uma maior percentagem deste incidente em mulheres que estavam sob a administração da estrogenoterapia, cerca de 44 mulheres, comparativamente com as mulheres sob a administração de placebo, cerca de 32 mulheres. Observou-se também um possível aumento na ocorrência de coágulos sanguíneos, em mulheres a realizar a estrogenoterapia, tal como representado na **figura 5**, presente na subsecção anterior (Women's Health Initiative, 2004).

4. Terapêuticas Alternativas à THS

A mulher durante toda a fase que antecede e procede a menopausa, sofre alterações a todos os níveis tendo que se adaptar a estas. É necessário que a mulher investa mais na prática de atividade física, numa alimentação equilibrada, no controlo do peso e na cessação tabágica (Giacomini & Mella, 2006). A relação benefício-risco da terapêutica hormonal de substituição, parece ainda alarmar bastante as mulheres de modo a escolherem uma alternativa a esta.

Uma das alternativas para a THS são as isoflavonas. Estes compostos são considerados fitoestrogénios não hormonais, modeladores seletivos dos recetores de estrogénios, que têm função antioxidante. Ainda assim existem certos sintomas nomeadamente, as insónias, a atrofia do epitélio vaginal e a secura vaginal que não conseguem ser resolvidos com tal alternativa. A atividade das isoflavonas, é cerca de 100 mil vezes menor comparativamente com os estrogénios sintéticos (Carvalho, 2014; Vigeta & Brêtas, 2004).

As isoflavonas estão presentes essencialmente na soja, sendo assim bastante importante para a alimentação equilibrada da mulher menopáusica. Têm na sua constituição proteínas, fibras, vitaminas e fitoesteroides, nomeadamente a genistina, a genisteína, o equol, a daidzeína, entre outras (Han *et al*., 2002).

A administração de isoflavonas, proporciona à mulher certos benefícios a nível da arteriosclerose. As suas características antioxidantes, contribuem para a inibição da oxidação do LDL reduzindo assim os seus níveis. Contribuem também para a prevenção da osteoporose reduzindo a perda da massa óssea, das doenças renais, dos sintomas da menopausa, da prevenção do cancro da mama e doenças cardiovasculares (Carvalho, 2014; Han *et al.*, 2002).

O estudo realizado por Han *et al.*, (2002), pretendia avaliar o efeito das isoflavonas quanto ao alívio dos sintomas manifestados no período do climatério. Foram também avaliados o perfil lipídico e os níveis hormonais das mulheres, que se encontravam na pós-menopausa. Estas foram divididas por 2 grupos, constituídos por 40 mulheres cada um. Num dos grupos foi administrado 100 mg por dia de isoflavonas, durante um período de 16 semanas, e no outro grupo foi administrado placebo (Han *et al*., 2002).

Foi possível observar uma diminuição acentuada dos sintomas no climatério, nomeadamente nos afrontamentos, diminuição nos níveis de colesterol e um aumento nos níveis de estradiol, no grupo que tomou isoflavonas (Han *et al.*, 2002).

Outro estudo realizado por Alekel *et al.*, (2000), onde 69 mulheres menopáusicas foram divididas em três grupos, com duração de 24 semanas. Um primeiro grupo serviu de controlo, outro de administração de isoflavonas de baixa dosagem e outro de administração de isoflavonas de alta dosagem. Conseguiu-se observar que as mulheres que tomaram isoflavonas, com uma dosagem mais elevada, cerca de 80,4 mg por dia, tiveram um aumento de 5,6% na densidade óssea e um aumento de 10,1% do conteúdo mineral (Alekel *et al.*, 2000).

Relativamente ao efeito preventivo das isoflavonas no cancro da mama, Santos *et al.*, (2014), realizaram um estudo onde verificaram que a isoflavona origina um efeito anticancerígeno. Este efeito é devido à genisteína, presente na sua constituição, inibindo assim o processo de carcinogénese nas células mamárias (Santos, Xavier, Guimarães, & Campos, 2014).

Uma alternativa para o alívio dos afrontamentos e suores noturnos, em mulheres que optem por não tomar a THS, ou que esta esteja contraindicada, são os antidepressivos e a gabapentina. Ambas demonstraram um efeito superior quando comparado com o placebo, ainda assim manifestam menor eficácia que o estrogénio (Pardini, 2014).

Em mulheres com idade superior a 60 anos, com osteoporose, e que a THS seja contraindicada, pode-se recorrer ao raloxifeno. Este fármaco contribui para aumento da massa óssea e diminuição das fraturas vertebrais. O raloxifeno é um modulador seletivo do recetor do estrogénio, contudo este composto aumenta o risco de AVC e de tromboembolismo, e pode piorar os sintomas vasomotores (Pardini, 2014).

Um outro composto foi desenvolvido, sendo constituído por bazedoxifeno combinado com estrogénios conjugados. O bazedoxifeno é um modulador seletivo do recetor do estrogénio. Esta combinação demonstrou possuir um efeito positivo na redução da hiperplasia do endométrio, no aumento da densidade mineral óssea e no alivio dos sintomas vasomotores (Lindsay, Gallagher, Kagan, Pickar, & Constantine, 2009).

A tibolona é um gonadomimético, isto é, um esteroide sintético. É utilizado para o alívio dos sintomas vasomotores e neuro psíquicos, para a melhoria da atrofia do trato urogenital, e para prevenção da osteoporose. A administração pode causar menos hemorragia nos 3 primeiros meses. Este esteroide é metabolizado, dando origem a três metabolitos. Dois dos seus derivados têm atividade estrogénica e o restante tem atividade progestagénica (Pardini, 2014).

A administração desta terapêutica consiste, na toma de um comprimido de 2,5 mg por dia sem interrupção. O ajuste de dose em idosas não é necessário, no entanto, a sua utilização contínua deve ser reavaliada todos os anos (TECNIMEDE, 2016). Este composto está contraindicado em casos de cancro do endométrio ou da mama, eventos cardiovasculares, e tromboembolismo venoso (Hickey, Elliott, & Davison, 2012).

5. Qualidade de vida das mulheres menopáusicas

A análise da qualidade de vida das mulheres menopáusicas, deve-se ao fato de a esperança média de vida estar a aumentar, com o avançar dos anos. A qualidade de vida destas, sofre algumas alterações não só a nível psicológico, mas também a nível fisiológico e morfológico. Estas alterações são originadas pelo declínio existente de estrogénio circulante e por fatores sociais e culturais (Miranda *et al.*, 2014).

As insónias, os afrontamentos noturnos e a obesidade, ou excesso de peso, contribuem para as perturbações no sono. Estes são alguns dos sintomas mais comuns entre as mulheres menopáusicas, originando maior cansaço, maior irritabilidade e maior sonolência durante o dia, afetando assim a sua produtividade no quotidiano (Correa, Bittencourt, Tufik & Hachul, 2014).

Os profissionais de saúde especialistas portugueses nesta área, ginecologistas e obstetrícias, relatam que o aparecimento da menopausa na vida das mulheres, afeta a qualidade de vida das mesmas. Nomeadamente, com o surgimento dos sintomas mais característicos, tais como, os afrontamentos, os suores noturnos, e as queixas do trato urinário (Machado, 2010).

O fator qualidade de vida, deve ser avaliado neste tipo de mulheres, com a presença da menopausa. Só assim é possível obter uma melhor perceção, sobre a intensidade dos sintomas, a interferência que tais sintomas proporcionam na vida das mesmas e sobre a eficácia da THS.

Hoje em dia, é muito comum a recorrência à THS, para a melhoria dos sintomas presentes no climatério, e consequentemente para uma melhoria na qualidade de vida nesta fase da vida das mulheres.

O estudo realizado por Vigeta & Brêtas em 2004, observou que das 11 mulheres entrevistadas, apenas 7 mulheres tinham bastante conhecimento sobre a pré-menopausa e a menopausa. Estas conseguiam identificar em que fase da menopausa se encontravam, identificar os sintomas precedentes à menopausa e os sintomas manifestados durante o climatério (Vigeta & Brêtas, 2004).

Um estudo mais recente, realizado por Freitas *et al.* (2015), teve como objetivo avaliar a qualidade de vida de 626 mulheres, com sintomas climatéricos dependendo do tipo de menopausa em que se encontravam. Responderam a um questionário baseado em fatores sociais, demográficos e clínicos, como por exemplo, a idade, a prática de exercício físico, o tipo de menopausa e as comorbidades (Freitas *et al.*, 2015).

A distribuição pelos grupos, foi feita através da classificação do tipo de menopausa de cada mulher. Havendo então a constituição de 3 grupos, um grupo continha 175 mulheres com menopausa precoce, um segundo grupo continha 383 mulheres com menopausa natural, e um terceiro grupo continha 68 mulheres com menopausa induzida (Freitas *et al.*, 2015).

Através da análise dos dados obtidos, foi possível observar que a qualidade de vida das mulheres com menopausa induzida, era pior quando comparada com os restantes grupos. Relativamente à prática regular de exercício físico, demonstrou-se como um fator negativo, pois apenas 139 mulheres dos 3 grupos praticavam, contribuindo assim para um valor mais elevado, no que diz respeito à obesidade e excesso de peso (Freitas *et al.*, 2015).

Os sintomas climatéricos, foram mais manifestados pelos grupos que eram constituídos pelas mulheres com menopausa natural e induzida, afetando assim a qualidade de vida das mesmas (Freitas *et al.*, 2015).

5.1. Antes da administração de THS

Um estudo realizado por Zahar *et al.* em 2005, pretendeu avaliar a qualidade de vida das mulheres menopáusicas, com idades entre os 40 e 65 anos, que recorreram ou não à THS (Zahar *et al.*, 2005).

Cerca de 106 mulheres recorreram à THS e cerca de 101 mulheres não recorreram a essa terapêutica. Nestes dois grupos foram avaliadas as características sociodemográficas tendo em conta a idade, a duração da menopausa, o nível de escolaridade, o estado matrimonial e a ocupação profissional. Também foram avaliadas as características clínicas baseando-se nas comorbidades, e as características comportamentais verificando a ingestão de álcool, o tabagismo e a prática de exercício físico (Zahar *et al.*, 2005).

Para avaliarem a intensidade dos sintomas presentes nas vidas das mulheres, na fase da menopausa recorreram ao Índice de Kupperman. Observou-se então que a administração de antidepressivos, e a agudização da intensidade dos sintomas era maior no grupo em que se encontravam as mulheres que não usavam a THS (Zahar *et al.*, 2005).

Relativamente à qualidade de vida das mulheres que recorreram à THS, melhorou pois esta terapêutica foi administrada em mulheres jovens e proporcionou um alívio dos sintomas manifestados (Zahar *et al.*, 2005).

Existem alguns fatores que podem contribuir positiva ou negativamente, na qualidade de vida da mulher menopáusica. Como é o caso da idade, do nível de escolaridade, da sexualidade entre o casal, da ocupação profissional, das comorbidades que as mulheres apresentam, do tabagismo, da obesidade, dos rendimentos familiares, assim como da prática regular de exercício físico (Lorenzi, Baracat, Saciloto, & Junior, 2006).

Para tal, foi realizado um estudo por Lorenzi *et al.* (2006), que analisou 323 mulheres pós-menopáusicas e sem recorrência a terapêuticas não hormonais para o alívio dos sintomas provenientes da menopausa. A avaliação foi feita através de entrevistas com recurso a um questionário, o "*Menopause Health Questionnaire*" elaborado pelo NAMS (Lorenzi *et al.*, 2006).

Conseguiram analisar vários fatores que interferiam com a qualidade de vida da mulher, tendo-se verificado uma contribuição negativa na qualidade de vida, relativamente ao baixo nível de escolaridade, à etnia não caucasiana, ao sedentarismo, à obesidade e às comorbidades apresentadas anteriormente à fase da menopausa (Lorenzi *et al.*, 2006).

Os sintomas presentes na fase do climatério, também contribuíram negativamente para a qualidade de vida da mulher. No entanto, observaram-se oscilações relativamente aos grupos com níveis de escolaridade diferentes, quanto maior o nível de escolaridade menor era o seu contributo negativo na qualidade de vida (Lorenzi *et al.*, 2006).

Miranda *et al.* (2014), realizaram um estudo através de entrevistas onde incluíram 198 mulheres na fase da menopausa. De modo a conseguirem entender, quais as condições que podem ou não afetar a qualidade de vida da mulher (Miranda *et al.*, 2014).

Neste estudo foram criados 2 grupos, em que um grupo era não usuário de THS e o outro grupo era usuário de THS, cada grupo era constituído por 99 mulheres. O grupo que consistia na administração de THS, foi avaliado no início do estudo e após terminar a administração da terapêutica, que teve uma duração de 6 meses. O outro grupo sem a administração da THS, foi avaliado no início do estudo e a cada 3 meses (Miranda *et al.*, 2014).

Observaram que no grupo de administração da THS, o nível de escolaridade, o consumo de álcool, o tabagismo e o estado conjugal eram maiores quando comparado com o grupo de controlo. No entanto, as comorbidades demonstraram-se com valores maiores no grupo de controlo. O alívio dos sintomas vasomotores no grupo com a administração da THS mostrou-se de forma positiva (Miranda *et al.*, 2014).

Um estudo mais recente, realizado por Serpa *et al.* (2016), incluiu a análise de 113 mulheres menopáusicas através de entrevistas. Foi possível observar que, a prevalência de doenças crónicas foi de 54,9%, e quanto ao nível da educação, cerca de 69% das mulheres apenas tinham o nível de escolaridade obrigatório (Serpa *et al.*, 2016).

Um dos fatores que contribuiu negativamente, na qualidade de vida da mulher menopáusica, foi a idade pois cerca de 78 mulheres tinham uma idade superior a 50 anos. Outros fatores foram as doenças crónicas e o uso de medicamentos para as mesmas, constatando que, as mulheres não usuárias de qualquer tipo de medicação, apresentavam uma melhoria na qualidade de vida (Serpa *et al.*, 2016).

Por outro lado, foi possível observar que a presença de um companheiro na vida conjugal da mulher menopáusica, contribuiu de forma positiva na sua qualidade de vida (Serpa *et al.*, 2016).

5.2. Após a administração de THS

Após a administração da THS, constata-se que as mulheres adquirem um estilo de vida mais saudável, conseguem ter uma vida social mais favorável e recorrem aos serviços médicos preventivos sempre que necessário (Vigeta & Brêtas, 2004).

A administração da THS contribui de forma positiva, no alívio dos sintomas provenientes do hipoestrogenismo e, consequentemente proporciona uma melhoria na qualidade de vida, como é observado pelos profissionais especialistas portugueses (Machado, 2010).

Um estudo realizado em 2004, baseou-se na elaboração de entrevistas a mulheres usuárias e não usuárias da THS, em locais de serviço de saúde pública. A amostra é constituída por 11 mulheres na fase da menopausa e pós-menopausa, entre os 45 e 59 anos (Vigeta & Brêtas, 2004).

Um grupo era constituído por 4 mulheres a utilizar a THS, outro grupo era constituído por 4 mulheres que não utilizam qualquer tipo de terapêutica, e o último grupo era constituído por 3 mulheres que recorreram a uma das alternativas da THS, as isoflavonas (Vigeta & Brêtas, 2004).

As 4 mulheres que estavam sob a THS, constataram que certas mulheres na fase da menopausa não podiam recorrer a esta terapêutica, porque não tinham uma situação económica favorável. No entanto, as que utilizavam a THS, recorriam a esta porque não se sentiam confortáveis, em comentar as suas vivências durante a menopausa. Por outro lado, constataram também que a qualidade de sono e a boa disposição, melhoraram significativamente após a administração da THS (Vigeta & Brêtas, 2004).

Vieira *et al.* (2007), realizaram um estudo com uma duração de 6 meses, em que avaliaram a qualidade de vida das mulheres que se encontravam na pós-menopausa. Um grupo era constituído por 33 mulheres a realizarem terapêutica com EEC, e o outro grupo era constituído por 32 mulheres a realizarem terapêutica com isoflavonas (Vieira *et al.*, 2007).

Em ambos os grupos, observou-se uma melhoria em todas as características avaliadas. Tais como, os sintomas vasomotores, as características sexuais, físicas e psicossociais, contribuindo assim para uma melhoria na qualidade de vida das mulheres. No entanto, a melhoria dos sintomas vasomotores foi mais significativa no grupo que recebeu EEC (Vieira *et al.*, 2007).

Um outro estudo realizado entre 2007 e 2008 por Martins *et al.* (2009), avaliou a qualidade de vida de 250 mulheres, que se encontravam na fase da pós-menopausa e que usavam ou não a THS. Um grupo era constituído por 70 mulheres usuárias de THS e outro grupo era constituído por 180 mulheres não usuárias (Martins *et al.*, 2009).

No início do estudo, foi realizado a todas as mulheres um exame físico e uma entrevista. Foram registados os seguintes dados: idade, idade da primeira menstruação, idade e duração da menopausa, estado conjugal, nível de escolaridade, estado profissional, história clínica, e tabagismo (Martins *et al.*, 2009).

Para avaliarem os sintomas provenientes do climatério, recorreram ao Índice de Blatt e Kupperman. Observaram que no grupo de mulheres usuárias de THS, os sintomas demonstraram-se de intensidade leve, enquanto que, o outro grupo apresentou sintomas de intensidade moderada a acentuada, interferindo assim com a qualidade de vida dessas mulheres (Martins *et al.*, 2009).

Relativamente à prática de exercício físico o valor demonstrou-se de forma negativa. Verificou-se que 86,4% das mulheres não praticavam qualquer tipo de atividade física, enquanto que, a nível do consumo de tabaco, apenas 20,4% é que eram fumadoras. A qualidade de vida ficou afetada, quando se analisou as comorbidades em ambos os grupos (Martins *et al.*, 2009).

Gravena *et al.* (2013), realizaram um estudo onde avaliaram a presença e a intensidade dos sintomas, na fase do climatério e o estado nutricional das 456 mulheres pós-menopáusicas utilizando ou não a THS (Gravena *et al.*, 2013).

As mulheres foram divididas em 2 grupos, um grupo era constituído por mulheres que utilizaram a THS, por um período contínuo de pelo menos 6 meses, e o outro grupo era constituído por mulheres que não utilizaram a THS (Gravena *et al.*, 2013).

Observaram que 72,6% das mulheres encontravam-se em excesso de peso, sendo menos prevalente nas mulheres usuárias de THS. Dessas mulheres, 81,4% encontravam-se com obesidade abdominal, pois em ambos os grupos a prevalência de mulheres sedentárias foi maior, quando comparado com as mulheres ativas na atividade física (Gravena *et al.*, 2013).

Relativamente aos sintomas presentes no climatério, observaram-se que 69,5% desses sintomas tinham uma intensidade leve. No entanto, quando se comparou ambos os grupos, observou-se que o grupo de mulheres não usuárias, tinham uma prevalência maior de sintomas com as diferentes intensidades (Gravena *et al.*, 2013).

6. Conclusão

A menopausa é considerada uma condição fisiológica natural, que ocorre no ciclo de vida da mulher. É caracterizada pela ocorrência da última menstruação espontânea, pela presença de 1 ano de amenorreia após a última menstruação e pela falência da função folicular dos ovários. Pode ocorrer de forma natural entre os 45 e os 55 anos de idade, ou de forma iatrogénica, onde é resultante de uma cirurgia, como por exemplo, histerectomia ou ooforectomia, ou da administração de medicamentos citostáticos.

O diagnóstico tem de ser realizado de uma forma individualizada. Este deve considerar todos os sintomas manifestados, os níveis séricos de FSH e de estradiol, e a pré-disposição da mulher para certos tipos de cancro e hipotiroidismo. Para a avaliação dos sintomas já existem índices úteis, onde os profissionais de saúde se podem basear.

A supressão da função folicular é observada a partir dos 40 anos de idade. Esta é caracterizada pelos níveis de estrogénio circulante no organismo diminuídos, e pelo aumento dos níveis séricos de FSH e LH. As hormonas hipofisárias são estimuladas pela GnRH presente no hipotálamo, para a sua formação.

Os estrogénios são bastante importantes na vida da mulher, pois estes possuem diversos recetores na mama, no útero, nos ossos e no sistema cardiovascular. Por este motivo, quando a mulher entra no período da menopausa, aumenta o risco de certas patologias. É o caso do aparecimento da osteoporose devido à diminuição da reabsorção óssea, a atrofia do trato urogenital podendo originar infeções urinárias, e do aparecimento de doenças cardiovasculares pois os estrogénios têm um efeito cardioprotetor.

O aparecimento do climatério é designado pelo cessar da fase reprodutiva e o início da menopausa. Nesta transição, o organismo tem de se adaptar às alterações sofridas, originando a formação de certos sintomas a nível vasomotor, urogenital e psicológico. É também possível observar, o aumento do colesterol total e LDL e a diminuição do HDL.

Os sintomas vasomotores mais prevalentes são os afrontamentos, a sudorese, as insónias, as cefaleias, as palpitações, e a irritabilidade. Relativamente aos sintomas psicológicos, estes podem manifestar-se através de alterações de humor, depressão e ansiedade. Por sua vez, os sintomas do trato urogenital são caracterizados pela secura vaginal, modificação da flora vaginal e atrofia do epitélio vaginal.

Existem alguns estilos de vida adotados pela mulher, que podem exacerbar tais sintomas e patologias, como por exemplo, o sedentarismo, o tabagismo, o consumo de álcool, entre outros.

Nos estudos realizados sobre a incidência e a intensidade dos sintomas manifestados, conclui-se que a prática de exercício físico é bastante importante. Contribui também, de uma forma positiva para uma intensidade menor dos sintomas e, posteriormente para uma melhoria na qualidade de vida.

Para o alívio dos sintomas presentes na fase da menopausa, os especialistas recorrem à THS. Para esta decisão é necessário analisar vários fatores que demonstrem a relação benefício-risco.

Após vários estudos realizados sobre os benefícios e os riscos da THS, é possível concluir que deve ser feita uma análise individualizada de cada mulher, para adaptar qual a melhor terapêutica a recomendar. Também deve ser analisada qual a dosagem, e a via de administração, a ser utilizada. Quanto mais cedo for administrada a THS, maiores são as probabilidades de ter menos riscos associados, quanto às patologias provenientes da menopausa.

Os sistemas transdérmicos estão a ganhar uma nova visibilidade, pois estes não sofrem o efeito de primeira passagem hepática nem a metabolização no trato gastrointestinal. A administração dos estrogénios equino-conjugados também está a ser mais recomendada, em mulheres que foram submetidas a histerectomia, e em mulheres com risco elevado de osteoporose.

A administração da THS em mulheres com idades superiores a 60 anos, não é recomendada pois aumentam o risco de eventos cardiovasculares e coronários. A duração desta terapêutica, quando superior a 5 anos, não é aconselhada pois o risco de contrair cancro da mama ou do endométrio aumentam significativamente.

De forma a contornar os riscos manifestados pela THS, sentiu-se a necessidade de recorrer a alternativas, como por exemplo, as isoflavonas. Estas são provenientes da soja e são moduladores seletivos dos recetores do estrogénio, que atuam a nível do alívio dos sintomas vasomotores, da arteriosclerose, da osteoporose e da diminuição do risco do cancro da mama.

Uma outra alternativa, é o bazedoxifeno combinado com estrogénios conjugados, contribuindo para o alívio dos sintomas vasomotores, na redução da hiperplasia do endométrio e no aumento da densidade óssea.

A tibolona é um esteroide sintético, bastante utilizado no alívio dos sintomas vasomotores, psicológicos e na atrofia do trato urogenital, contribui também para a prevenção da osteoporose.

A qualidade de vida das mulheres menopáusicas fica bastante afetada, quando se começam a manifestar os sintomas climatéricos. Por esse motivo, têm sido muitos os estudos realizados para avaliar a qualidade de vida destas mulheres, e como contribuir para uma melhoria. Estes estudos têm contribuído para um maior conhecimento sobre a vida destas mulheres.

Após a menopausa, são muitas as mulheres que recorrem aos profissionais de saúde, para obterem um maior esclarecimento sobre esta fase das suas vidas. O aconselhamento obtido a nível farmacológico e não farmacológico, contribui para a melhoria da sua qualidade de vida.

Perante os resultados dos estudos realizados, é possível concluir que o alívio dos sintomas climatéricos contribui bastante para a melhoria da qualidade de vida. Contudo, as medidas não farmacológicas, interferem também elas, de forma significativa na qualidade de vida. Sendo então muito importante que a mulher, adote novos hábitos de estilo de vida, praticando exercício físico e cessar o consumo de tabaco e álcool.

7. Bibliografia

Administração Regional de Saúde do Norte, I. . (2011). Circular Informativa Nº01/2011.

Ah, M., Jl, B., Lester, S., & Moore, V. (2009). Oral oestrogen and combined oestrogen / progestogen therapy versus placebo for hot flushes (Review), (1).

Alekel, D. L., Germain, A. S., Peterson, C. T., Hanson, K. B., Stewart, J. W., & Toda, T. (2000). Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women 1 – 4, 844–852.

Athanazio, D. A. (2007). Hormone replacement therapy and endometrial cancer. *Caderno de Saúde Pública, Rio de Janeiro*, *23*(11), 2613–2622. https://doi.org/10.1590/S0102-311X2007001100009

Barclay, L. (2013). HRT Use: New Guidelines From the British Menopause Society. Retrieved from https://www.medscape.com/viewarticle/804778

Bińkowska, M. (2014). Featured paper Menopausal hormone therapy and venous thromboembolism. *Menopausal Review*, *5*(5), 267–272. https://doi.org/10.5114/pm.2014.46468

Boardman, H., Hartley, L., Eisinga, A., Main, C., Roqué Figuls, M., Bonfill Cosp, X., … Knight, B. (2015). Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women (Review). *The Cochrane Collaboration*, (3). https://doi.org/10.1002/14651858.CD002229.pub4.www.cochranelibrary.com

Candoso, B. (2010). Prolapso dos Órgãos Pélvicos. *Maternidade Júlio Dinis,Porto*, 1–10.

Carvalho, H. V. M. de. (2014). As evidências dos benefícios do consumo das isoflavonas da soja na saúde da mulher: revisão de literatura. *UNOPAR Científica Ciências Biológicas E Da Saúde*, *16*(4), 353–359.

Cavadas, L. F., Nunes, A., Pinheiro, M., & Silva, P. T. (2010). Dor Nos Cuidados de Saúde Primários. *Acta Med Port*, *23*(2), 227–236. Retrieved from http://www.aped-dor.com/up/ficheiros-bin2_ficheiro_pt_0025914001326307089-649.pdf

Clarkson, T. et al. (2011). The role of soy isoflavones in menopausal health. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*, *18*(7), 732–753. https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31821fc8e0

Cobin, R., & Goodman, N. (2017). American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on Menopause - 2017 Update. *Endocr Pract.*, *23*(7), 869–880.

Coney, P. (2017). Menopause.

Correa, K. M., Bittencourt, L. R. A., Tufik, S., & Hachul, H. (2014). [Frequency of sleep disturbances in overweight/obese postmenopausal women]. *Revista Brasileira de Ginecologia E Obstetrícia : Revista Da Federação Brasileira Das Sociedades de Ginecologia E Obstetrícia*, *36*(2), 90–6. https://doi.org/10.1590/S0100-72032014000200008

Espeland, M. A., Rapp, S. R., Shumaker, S. A., Brunner, R., Manson, J. E., Sherwin, B. B., … Freeman, R. (2004). and Global Cognitive Function in Postmenopausal Women Women ' s Health Initiative Memory Study. *JAMA*, *291*(24), 2959–2968.

Flávia Pinatti dos SANTOS, A., Rocha XAVIER, J., Paula GUIMARÃES, L., & Duran de CAMPOS, C. (2014). Soja: Alimento Funcional E Prevenção Do Câncer De Mama. *Revista Funec Científica – Nutrição*.

Fleck, M. P. D. A. (2000). O instrumento de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-100): características e perspectivas The World Health Organization instrument to evaluate quality of life (WHOQOL-100): characteristics and perspectives. *Ciência & Saúde Coletiva*, *5*(1), 33–38. https://doi.org/10.1590/S1413-81232000000100004

Freitas, R., Freitas, T., Vieira, D., Rocha, N., Santos, G., Reis, V., … Rocha, J. (2015). Qualidade de vida de mulheres climatéricas de acordo com o estado menopausal. *Revista Da Universidade Vale Do Rio Verde.*, *13*, 37–47.

George, H. M. (2011). Avaliação do Risco Cardiovascular. *Normas Da Direcção Geral Da Saúde*, 1–16. Retrieved from https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0052013-de-19032013-jpg.aspx

Giacomini, D. R., & Mella, E. A. C. (2006). Reposição Hormonal : vantagens e desvantagens. *Semina: Ciências Biológicas E Saúde*, *27*(1), 71–92.

Ginecologia, S. P. de. (2016). *Consenso Nacional sobre a Menopausa*.

Gompel, A., Rozenberg, S., & Barlow, D. H. (2008). The EMAS 2008 update on clinical recommendations on postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas*, *61*(3), 227–232. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2008.10.009

Gravena, A. A. F., Rocha, S. C., Romeiro, T. C., Agnolo, C. M. D., Gil, L. M., Carvalho, M. D. de B., & Pelloso, S. M. (2013). Sintomas climatéricos e estado nutricional de mulheres na pós-menopausa usuárias e não usuárias de terapia hormonal. *Revista Brasileira de Ginecologia E Obstetrícia*, *35*(4), 178–184. https://doi.org/10.1590/s0100-72032013000400008

Guimarães, Serafim; Moura, Daniel; Silva, P. (2014). Hormonas Sexuais. In *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas* (6ª edição, p. 539 a 545). Porto: Porto Editora.

Guimarães, A. C. A., & Baptista, F. (2011). Influence of habitual physical activity on the symptoms of climacterium/menopause and the quality of life of middle-aged women. *International Journal of Women's Health*, *3*(1), 319–328. https://doi.org/10.2147/IJWH.S24822

Han, K. K., Soares Júnior, J. M., Haidar, M. A., Girão, M. J. B. C., Nunes, M. G., Lima, G. R., & Baracat, E. C. (2002). Efeitos dos fitoestrogênios sobre alguns parâmetros clínicos e laboratoriais no climatério. *Revista Brasileira de …*, *24*(8), 547–552. https://doi.org/10.1590/S0100-72032002000800008

Harlow, S. D., Gass, M., Hall, J. E., Maki, P., Rebar, R. W., Sherman, S., … Sa, F. (2012). Executive summary of the Stages of Reproductive agenda of staging reproductive aging Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop ⁄. 10 : addressing the unfi nished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric*, *7137*(December 2015), 1–10. https://doi.org/10.3109/13697137.2011.650656

Heidari, R., Sadeghi, M., Talaei, M., Rabiei, K., Mohammadifard, N., & Sarrafzadegan, N. (2010). Metabolic syndrome in menopausal transition: Isfahan Healthy Heart Program, a population based study. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, *2*(1), 59. https://doi.org/10.1186/1758-5996-2-59

Hickey, M., Elliott, J., & Davison, S. L. (2012). Hormone replacement therapy. *Bmj*, *344*(feb16 2), e763–e763. https://doi.org/10.1136/bmj.e763

Hulka, B. S., & Meirik, O. (1996). Research on the menopause. *Maturitas*. https://doi.org/10.1016/0378-5122(95)00967-1

Hulley, S., & Grady, D. (2009). Postmenopausal hormone treatment. *Jama*, *301*(23), 2493–2495. Retrieved from http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=184086

Investigators, W. G. for the W. I. (2002). Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. *JAMA*, *288*(3), 321–333.

Karim, R., Dell, R. M., Greene, D. F., Mack, W. J., Gallagher, J. C., & Hodis, H. N. (2011). Hip fracture in postmenopausal women after cessation of hormone therapy: results from a prospective study in a large health management organization. *Menopause (New York, N.Y.)*, *18*(11), 1172–7. https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31821b01c7

Kaunitz, A. M., & Manson, J. E. (2015). Management of Menopausal Symptoms, *33*(4), 395–401. https://doi.org/10.1038/nbt.3121.ChIP-nexus

Kaur, K., Pitkin, J., & Singhal, H. (2016). Menopausal Hormone Replacement Therapy. Retrieved August 25, 2017, from http://emedicine.medscape.com/article/276104-overview

Lacroix, A. Z., Chlebowski, R. T., Manson, J. E., Aragaki, A. K., Johnson, K. C., Martin, L., … Curb, J. D. (2011). Health risks and benefits after stopping the Womens healt initiative trial of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with prior hysterectomy. *Jama*, *305*(13), 1305–1314. https://doi.org/10.1001/jama.2011.382.Health

Lanzillotti, H. S., Lanzillotti, R. S., Trotte, A. P. R., Dias, A. S., Bornand, B., & Costa, E. A. M. M. (2003). Osteoporose em mulheres na pós-menopausa, cálcio dietético e outros fatores de risco. *Revista de Nutrição*, *16*(2), 181–193. https://doi.org/10.1590/S1415-52732003000200005

Lindsay, R., Gallagher, J. C., Kagan, R., Pickar, J. H., & Constantine, G. (2009). Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. *Fertility and Sterility*, *92*(3), 1045–1052. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.02.093

Lorenzi, D. R. S. de, Baracat, E. C., Saciloto, B., & Junior, I. P. (2006). Fatores associados à qualidade de vida após menopausa. *Rev Assoc Med Bras*, *52*(5), 312–7. https://doi.org/10.1590/S0104-42302006000500017

Machado, A. (2010). *Terapêutica Hormonal de Substituição – Percepções e padrões de prescrição*.

Mafra, F., & Oliveira, H. (2008). Avaliação do risco cardiovascular - Metodologias e suas implicações na prática clínica. *Revista Portuguesa de Medicina Geral E Familiar*, *24*(3), 391–400. Retrieved from http://www.rpmgf.pt/ojs/index.php?journal=rpmgf&page=article&op=view&path[]=10509

Martins, M. A. D., Nahas, E. A. P., Nahas-Neto, J., Uemura, G., Buttros, D. de A. B., & Traiman, P. (2009). Qualidade de vida em mulheres na pós-menopausa, usuárias e não usuárias de terapia hormonal. *Revista Brasileira de Ginecologia E Obstetrícia*, *31*(4), 196–202. https://doi.org/10.1590/s0100-72032009000400007

Mcphee, S. J., & Ganong, W. F. (2011). *Distúrbios do trato reprodutivo feminino*. *Fisiopatologia da Doença : Uma introdução à medicina clínica*.

Meirelles, R. M. R. (2014). [Menopause and metabolic syndrome]. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia E Metabologia*, *58*(2), 91–6. https://doi.org/10.1590/S0365-05962009000300008

Miranda, J. S., Ferreira, M. de L. da S. M., Corrente, J. E., Miranda, J. S., Ferreira, M. de L. da S. M., & Corrente, J. E. (2014). Qualidade de vida em mulheres no climatério atendidas na Atenção Primária. *Revista Brasileira de Enfermagem*, *67*(5), 803–809. https://doi.org/10.1590/0034-7167.2014670519

Mosconi, L., Berti, V., Guyara-Quinn, C., McHugh, P., Petrongolo, G., Osorio, R. S., … Brinton, R. D. (2017). Perimenopause and emergence of an Alzheimer's bioenergetic phenotype in brain and periphery. *PLoS ONE*, *12*(10), 1–16. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185926

National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. (2015). Menopause: Full Guideline. *National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines.*, (November). Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26598775

Neves-e-Castro, M. (2013). IWH : an Initiative for Women ' s Health with a better quality of life. *Climacteric : The Journal of the International Menopause Society*, *16*(24), 220–221. https://doi.org/10.3109/13697137.2012.735293

Neves-E-Castro, M. (2009). Climatério e Menopausa. *Endocrinologia,Diabetes E Obesidade*, *3*(2), 67–83. Retrieved from http://www.neves-e-castro.pt/uploads/trabalhos publicados/climaterio e menopausa.pdf

Pardini, D. (2014). Terapia de reposição hormonal na menopausa. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, *58*(2), 172–181. https://doi.org/10.1590/0004-2730000003044

Probo, A., Soares, N., Silva, V., & Cabral, P. (2016). Níveis dos sintomas climatéricos em mulheres fisicamente ativas e insuficientemente ativas. *Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde*, *21*(3), 246–254. https://doi.org/10.12820/rbafs.v.21n3p246-254

Queirós, G. A. De. (2014). A Importância da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) no Climatério, *1*, 1–13.

Rosano, G. M. C., Vitale, C., & Fini, M. (2006). Hormone replacement therapy and cardioprotection: What is good and what is bad for the cardiovascular system? *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1092*, 341–348. https://doi.org/10.1196/annals.1365.031

Rosano, G. M., Maffei, S., Andreassi, M. G., Vitale, C., Vassalle, C., Gambacciani, M., … Mercuro, G. (2009). Hormone replacement therapy and cardioprotection: a new dawn? A statement of the Study Group on Cardiovascular Disease in Women of the Italian Society of Cardiology on hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Journal of Cardiovascular Medicine*, *10*(1), 85–92. https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e328313e979

Roussouw, J. E. et al. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post-menopausal women. *Journal of the American Medical Association*, *288*(3), 321–333. https://doi.org/10.1001/jama.288.3.321

Rymer, J., Wilson, R., & Ballard, K. (2003). Making decisions about hormone replacement therapy. *Bmj*, *326*(7384), 322–326. Retrieved from http://bmj.bmjjournals.com

Sánchez Aguirre, F., Blake, J., Cosman, F., Hodis, H., Hoffstetter, S., Kaunitz, A. M., … Nelson, L. M. (2017). The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, *24*(7), 1–26. https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000921

Serpa, M. A., Lima, A. A., Guimarães, A. C. P., Carrilo, M. R. G. G., Coura-Vital, W., & Veloso, V. M. (2016). Fatores associados à qualidade de vida em mulheres no climatério. *Reprodução & Climatério*, *31*(2), 76–81. https://doi.org/10.1016/j.recli.2016.04.001

Shifren, J. L., & Gass, M. L. S. (2014). The North American Menopause Society Recommendations for Clinical Care of Midlife Women. *Menopause*, *21*(10), 1038–1062. https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000319

Strom, B. L., Schinnar, R., Weber, A. L., Bunin, G., Berlin, J. A., Baumgarten, M., … Rebbeck, T. R. (2006). Case-control study of postmenopausal hormone replacement therapy and endometrial cancer. *American Journal of Epidemiology*, *164*(8), 775–786. https://doi.org/10.1093/aje/kwj316

Stuenkel, C. A. (2015). Menopausal Hormone Therapy : Current Considerations. *Endocrinology and Metabolism Clinics of NA*. https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.006

TECNIMEDE. (2016). Resumo das Características do Medicamento: Tibolona. *Infomed*.

The North American Menopause Society. (2012). The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*, *19*(3), 257–271. https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31824b970a

The North American Menopause Society. (2014). Clinical Care Recommendations - Chapter 1: Menopause. Retrieved August 25, 2017, from http://www.menopause.org/publications/clinical-care-recommendations/chapter-1-menopause

Vieira, L. H. L., Soares Júnior, J. M., Nunes, M. G., Simões, R. S., Kaari, C., Haidar, M. A., & Baracat, E. C. (2007). Efeitos da isoflavona e dos estrogênios conjugados eqüinos sobre a qualidade de vida na pós-menopausa. *Revista Brasileira de Ginecologia E Obstetrícia*, *29*(5), 248–252. https://doi.org/10.1590/s0100-72032007000500005

Vigeta, S. M. G., & Brêtas, A. C. P. (2004). A experi{{}{ê}{}}ncia da perimenopausa e p{{}{ó}{}}s-menopausa com mulheres que fazem uso ou n{{}{ã}{}}o da terapia de reposi{{}{ç}{}}{{}{ã}{}}o hormonal. *Cadernos de Sa{{}{ú}{}}de P{{}{ú}{}}blica*, *20*(6), 1682–1689. https://doi.org/10.1590/S0102-311X2004000600027

Vigo, F., Lubianca, J., & Corleta, H. (2011). Progestagens: pharmacology and clinical use. *Femina*, *39*(3), 127–137. https://doi.org/10.4237/gtp.v7i1.216

Women's Health Initiative. (2004). WHI Hormone Program Update.

Zahar, S., & et al. (2005). Qualidade de vida em usuárias e não usuárias de terapia de reposição hormonal. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, *51*(3), 133–138.