

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE IPATINGA

Igor Marcino Mendonça

Lucas Duarte de Oliveira

Marco Túlio Moreira Miranda

Nikolas Pego Costa

**RISCOS E BENEFÍCIOS DA TERAPIA HORMONAL
NO CLIMATÉRIO: revisão de literatura**

IPATINGA

2023

Igor Marcino Mendonça
Lucas Duarte de Oliveira
Marco Túlio Moreira Miranda
Nikolas Pego Costa

RISCOS E BENEFÍCIOS DA TERAPIA HORMONAL NO CLIMATÉRIO: revisão de literatura

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, como requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Profa. orientadora: Prof. Me. Trycia Martins Salviano Alves.

Profa. coorientadora: Prof. Me. Caroline Kissilla Pereira Pascoal.

IPATINGA

2023

RISCOS E BENEFÍCIOS DA TERAPIA HORMONAL NO CLIMATÉRIO: revisão de literatura

Igor Marcino Mendonça¹; Lucas Duarte de Oliveira¹; Marco Túlio Moreira Miranda¹; Nikolas Pego Costa¹; Caroline Kissilla Pereira Pascoal²; **Trycia Martins Salviano Alves³**

1. Acadêmicos do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Coorientador(a) do TCC.
3. Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

Resumo

Introdução: o climatério compreende um período de transição entre o período reprodutivo e não reprodutivo da mulher, onde ocorre a depleção gradativa da função folicular ovariana e conseqüente queda dos níveis de estrogênios. Cerca de 60 a 80% das mulheres são sintomáticas, sugerindo a implementação da terapia de reposição hormonal (TRH), a fim de amenizar os sintomas e melhorar sua qualidade de vida. **Objetivo:** avaliar as indicações clínicas da terapia de reposição hormonal em mulheres no climatério, descrevendo seus riscos e benefícios em medicina baseada em evidências. **Método:** trata-se de uma revisão descritiva de literatura, baseada em artigos obtidos da base de dados de publicações acadêmicas do MEDLINE via pesquisa pelo PubMed e SciELO, além de publicações oficiais da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), North American Menopause Society (NAMS), International Menopause Society (IMS), Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC) e Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), além disso 07 livros relacionados ao tema. Foram incluídos artigos publicados entre 2013 e 2023 em periódicos classificados com Qualis igual ou superior a B3 ou Fator de Impacto (FI) superior a 1,5. **Desenvolvimento:** através desse trabalho podemos observar que a TRH deve ser indicada para mulheres sintomáticas com idade inferior a 60 anos ou menos de 10 anos do início da menopausa, que tiveram resposta insatisfatória a terapêutica não hormonal e quando não houver contraindicações. Além disso, para avaliarmos a ação da TRH na sintomatologia do climatério, deve levar em consideração suas comorbidades, visto que a resposta ao tratamento é individual, resultando em diferentes abordagens terapêuticas que buscando uma relação risco-benefício mais favorável. **Conclusão:** a TRH é a terapêutica mais eficaz no tratamento dos sintomas vasomotores e síndrome geniturinária da menopausa. Apresenta benefícios na prevenção da osteoporose e fraturas ósseas, como também sobre os déficits cognitivos. O início individualizado da TRH em mulheres saudáveis e sem contraindicações, sob um esquema de janela de oportunidade, está associada a maiores benefícios e menores riscos.

Palavras-chave: Climatério. Terapia de reposição hormonal. Menopausa. Progestágenos. Estrogênios.

Introdução

O climatério é a fase de transição entre o período reprodutivo e não reprodutivo da vida da mulher, em que ocorre a depleção gradativa da função folicular ovariana, e consequente queda dos níveis de estrogênios. O que marca o final do período reprodutivo é a menopausa, que é caracterizada pela ausência permanente dos ciclos menstruais, ou seja, após a mulher ter experimentado 12 meses de amenorreia, não sendo justificada por uma causa patológica. A mulher durante o período climatérico quando sintomática, precisa ser avaliada para estabelecer, a partir de parâmetros clínicos, laboratoriais e imagem, a implementação da terapia hormonal, ponderando seus riscos e benefícios (CAGNACCI; GAMBACCIANI; LELLO, 2019).

O período do climatério caracteriza-se por mudanças hormonais que levam o organismo feminino a uma série de alterações fisiológicas, relacionadas à regulação do eixo endócrino (Hipotálamo-Hipófise-Gonadal). Sua ocorrência acontece geralmente em torno dos 45 aos 55 anos de idade, com a falência ovariana completa e consequentemente hipoestrogenismo, principalmente, do estrogênio E2, e elevação do hormônio folículo estimulante (FSH), em virtude da baixa resposta gonadal e diminuição da inibina B (SHIFREN; SCHIFF, 2021).

As mudanças hormonais e os ciclos menstruais irregulares no climatério, estão associados ao surgimento de sintomas somáticos e autonômicos, como ondas de calor, redução da qualidade do sono, palpitações, sudorese noturna, tremores, ressecamento vaginal, dispareunia e transtornos de humor. Além das variações hormonais, podem ocorrer dislipidemia e perda de matriz óssea, devido ao declínio da atividade osteoblástica, que a médio e a longo prazo ocasionaram prejuízo à saúde da mulher (JOHNSON; TAKAHASHI, 2015).

Para amenizar esse quadro clínico e melhorar a qualidade de vida das mulheres afetadas, a terapia de reposição hormonal (TRH) atua suprindo o déficit estrogênico resultante da cessação fisiológica da foliculogênese gonadal. A terapêutica hormonal é o tratamento mais eficaz no controle dos sintomas vasomotores (VMS), síndrome geniturinária da menopausa (GSM), além de prevenir perda óssea e fraturas osteoporóticas (POMPEI *et al.*, 2018).

De acordo com Pardini (2021), as principais bases farmacológicas utilizadas atualmente na TRH, apresentam estrogênios isolados e/ou conjugados com progestagênios, os quais podem ser administrados por via oral, transdérmica, percutânea

e vaginal. Os esquemas terapêuticos podem ser contínuos ou cíclicos, fazendo ou não associação com androgênios, visto que apresenta um decréscimo lento e progressivo durante a fase reprodutiva feminina, sendo mais significativo no período pós-menopausa.

Diante do exposto, essa revisão de literatura se propõe analisar artigos científicos sobre a terapia de reposição hormonal em mulheres no climatério, tendo em vista a necessidade de ampliar a divulgação de estudos e atualizações sobre seus riscos e benefícios, além de estabelecer a conduta clínica mais adequada no manejo da paciente.

Método

Trata-se de uma revisão descritiva de literatura. Para a sua realização foi utilizada a base de dados de publicações acadêmicas do MEDLINE via pesquisa pelo PubMed e SciELO, publicações oficiais da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), North American Menopause Society (NAMS), International Menopause Society (IMS), Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC) e Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), além disso incluídos 07 livros relacionados ao tema. Foram selecionados 19 artigos, publicados entre os anos de 2013 e 2023, nos idiomas inglês e português. Para a pesquisa das palavras chaves, foram utilizados os descritores em ciências da saúde (Decs): “climatério”, “terapia de reposição hormonal”, “menopausa”, “progestágenos”, “estrogênios”, nos idiomas inglês e português. Os operadores booleanos “AND” e “OR” também foram utilizados. Como critério de inclusão para análise de dados e discussão, foram utilizados estudos sobre mulheres sintomáticas no climatério, que preencham critérios clínicos e laboratoriais para instituição da terapia de reposição hormonal (TRH), analisando os riscos e benefícios, publicados em revistas classificadas em qualis A1, A2, A3, B1, B2 e B3 e/ou fator de impacto superior a 1,5. Os artigos foram pré-selecionados a partir do título e resumo. A relação dos periódicos utilizados e suas respectivas classificações estão apresentadas no quadro 4 (Apêndice A).

Desenvolvimento

CLIMATÉRIO

O climatério é caracterizado por uma fase do ciclo hormonal feminino em que se observa queda gradativa dos hormônios sexuais, a partir da insuficiência folicular

ovariana, compreendendo a passagem do período reprodutivo ao não reprodutivo da mulher, iniciando por volta dos 40 anos e se estende até os 65 anos ou mais. Nesse período, pode aparecer sintomas somáticos e autonômicos devido às flutuações hormonais características desta fase. Mais de 80% das mulheres apresentam algum sintoma clínico, que varia em intensidade e duração o que causa prejuízos significativos à saúde e qualidade de vida (POMPEI *et al.*, 2018).

FISIOLOGIA DO SISTEMA HORMONAL FEMININO

Os ovários por volta do 5º mês gestacional se encontram desenvolvidos e semelhantes ao órgão adulto. Na vida intrauterina, se inicia o processo de atresia folicular como forma de regular a quantidade de folículos, chegando ao nascimento com menos de 2 milhões, sendo que essa queda continua durante a infância, iniciando a puberdade com aproximadamente 500.000. Desse modo, a quantidade de folículos se torna limitada ao longo do período reprodutivo da mulher, devido aos ciclos menstruais ovulatórios, com redução das células germinativas e unidades foliculares (MOORE; PERSAUD, 2023).

A homeostase ovariana é mantida pela ação do eixo hipotálamo-hipófise, por meio do Hormônio Liberador de Gonadotrofina (GnRH), responsável por estimular a produção do Hormônio Folículo Estimulante (FSH) e Hormônio Luteinizante (LH) na adeno-hipófise, que atuam nas gônadas promovendo a síntese hormonal. Esse processo repercute na maturação do folículo ovariano e manutenção do corpo lúteo, impedindo que tal estrutura sofra regressão, tornando a glândula capaz de produzir os principais esteroides sexuais femininos como o estrogênio e a progesterona (HALL; HALL, 2023).

A fase final da vida reprodutiva é caracterizada por ciclos irregulares, devido à insuficiência ovariana e à ausência do feedback negativo por hormônios ovarianos, o que causa elevação dos níveis de FSH e LH. O quadro de hipoestrogenismo junto à redução da inibina B, sinalizam a ocorrência da atresia dos folículos ovarianos, em especial, das células da granulosa, contribuindo para que haja o surgimento do quadro menopáusic, clínico e laboratorial (SHIFREN; SCHIFF, 2021).

FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO CLIMATÉRIO

A falência ovariana é compreendida quando o número de folículos chega perto de 1000, caracterizando ciclos menstruais irregulares, perda da regulação do eixo

hipotálamo-hipófise-gonadal, levando à redução da síntese do estradiol pelas células da granulosa e dos androgênios (testosterona e androstenediona) pelas células da teca, o que resulta no início da sintomatologia do climatério (HALL; HALL, 2023).

O quadro de hipoestrogenismo, evidenciado nesse processo, está associado ao surgimento de sintomas em cerca de 60 a 80% das mulheres, o qual desencadeia problemas na regulação dos sistemas osteomuscular, termorregulador hipotalâmico, endócrino, cardiovascular, geniturinário, além de alterações metabólicas e emocionais (BABER; PANAY; FENTON, 2016).

As principais manifestações clínicas, associadas a estas alterações são: fogachos (ondas de calor), sudorese, perturbação do sono, alterações de humor como ansiedade e irritabilidade, esquecimentos e dificuldade em concentrar, pele fina e perda de viscoelasticidade, secura e atrofia vaginal, dispareunia, polaciúria, urgência e incontinência urinária, dores musculares e articulares. A instalação prolongada da baixa concentração de estrogênio pode levar a complicações como: doenças cardiovasculares (DCV), osteoporose (OP), disfunções urogenitais e declínio cognitivo-comportamental (JOHNSON; TAKAHASHI, 2015).

TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL

A terapia de reposição hormonal (TRH) surgiu em 1942, nos Estados Unidos, a partir da utilização de estrogênios equinos conjugados (EEC), a fim de atenuar os sintomas vasomotores da menopausa, conhecidos como ondas de calor. Na década 1960, a TRH se popularizou com um conceito errôneo de feminização do envelhecimento, o que ganhou ascensão em 1988, quando a Food and Drug Administration (FDA) aprovou sua utilização na prevenção da osteoporose. Desde então, vários questionamentos foram levantados sobre o uso da monoterapia com estrogênio, pois além de efeitos protetores contra doenças crônicas, como osteoporose, doença cardiovascular e demência, apresentava complicações endometriais entre as mulheres. Por esse motivo, foi implementado a instituição da terapia combinada com progestágenos, pelo seu efeito protetor endometrial (SHIFREN; SCHIFF, 2021).

No entanto, na década de 2000 ainda havia carência de critérios consolidados para a indicação da TRH. A publicação dos resultados do estudo Women's Health Initiative (WHI) em 2002, nos Estados Unidos, gerou um impacto mundial negativo na prescrição da TRH. Se tratava de um estudo prospectivo, composto por 161 mil mulheres inseridas

na menopausa e pós menopausa, com idades entre 50 e 79 anos, em uso de TRH isolada (estrogênio) ou combinada (estrogênio+progesterona), com ampla investigação clínica de estratégias para a prevenção e controle das principais causas de morbimortalidade entre esse grupo. Foi apontado, aumento na incidência de doenças

cardiovasculares, risco de câncer mama e endométrio, em mulheres com idades superiores aos 60 anos. Com o tempo, foi observado que o estudo contia vieses quando comparado a literatura atual, sendo faixa etária avançada, tempo para início do tratamento e comorbidades individuais como pressão arterial e IMC elevado (MANSON *et al.*, 2013).

Atualmente, a TRH é utilizada por hormônios combinados ou isolados. A decisão pelo início da terapia é individualizada e composta por critérios que tem como base as manifestações clínicas (tipo e intensidade), comorbidades associadas e contraindicações. As principais indicações da TRH são para o controle dos sintomas vasomotores (fogachos e sudorese noturna), síndrome geniturinária (ressecamento vaginal, atrofia vulvovaginal e dispareunia) e prevenção da perda de massa óssea (NAMS, 2022).

De acordo com Pompei *et al.* (2018), os critérios necessários para instituição da TRH são: mulheres sintomáticas com menos de 60 anos de idade ou menos de 10 anos do início da menopausa, com resposta insatisfatória a terapêutica não hormonal, sem contraindicações e a relação risco-benefício seja mais favorável. A escolha pela TRH deve ser avaliada e decidida em conjunto, entre médico e paciente, visando encontrar a menor dose efetiva e pelo menor período necessário. As contraindicações absolutas e seus graus de evidência para o emprego da TRH estão listadas na Quadro 01. As contraindicações relativas são compostas pelo alto risco de desenvolvimento, por história familiar ou recidiva dos distúrbios supracitados na Quadro 01.

Quadro 1: São contraindicações à TRH:

Doenças	Níveis de evidência
Doenças coronariana	Nível de evidência: A
Câncer de mama	Nível de evidência: B
Câncer de endométrio	
Doença trombótica ou tromboembólica venosa	Nível de evidência: D
Porfiria	
Sangramento vaginal de causa desconhecida	
Doença hepática descompensada	
Lesão precursora para o câncer de mama	
Doença cerebrovascular	
Lúpus eritematoso sistêmico com elevado risco tromboembólico	

Doenças	Níveis de evidência
Meningioma – apenas para o progestagênio	Nível de evidência: D

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

Fonte: POMPEI *et al.*, 2018 (adaptado).

De acordo com Shifren e Schiff (2021), os fogachos – ondas de calor e/ou sudorese – são um dos sintomas vasomotores (SVM) mais frequentes no climatério, afetando cerca de 60% a 80% das mulheres, sendo 25% delas severamente afetadas. Em consequência disso há piora do sono, dificuldade de concentração e irritabilidade. As mulheres com esses sintomas, quando iniciam a TRH apresentam redução de 75% na frequência e 87% na severidade dos fogachos. Assim, com base nos últimos estudos, a TRH destaca-se como primeira linha de tratamento dos sintomas vasomotores moderados a intenso, com resultados significativos após 1 mês de tratamento (NAMS, 2022).

A síndrome geniturinária da menopausa (SGM), está relacionada com o declínio do estímulo estrogênico sobre o epitélio vaginal, sendo observada em mais de 50% das mulheres, gerando prejuízos sexuais e na qualidade de vida. Neste contexto, a escolha pelo estrogênio local ao invés da TRH sistêmica, na ausência de sintomas vasomotores, no tratamento das queixas geniturinárias deve ser considerada como principal opção, visto que proporciona melhora significativa na satisfação sexual, dispareunia e na lubrificação vaginal - contemplando os principais sintomas urogenitais – com nenhuma absorção sistêmica ou mínima, o que aumenta sua segurança terapêutica e reduz efeitos colaterais. O estrogênio tópico demonstrou benefícios adicionais, associando-se a redução de infecções do trato urinário (ITU's), urgência miccional e bexiga hiperativa (AGRAWAL *et al.*, 2023; LIAO, 2021; MITCHELL *et al.*, 2018; NAMS, 2020).

Os autores Shifren e Schiff (2021), apontam, como consequência do climatério, a perda de matriz óssea acentuada, devido à queda dos níveis de estrogênio que ocorrem na sua fase inicial e pós menopausa, aumentando o risco de osteoporose, fraturas ósseas, artropatia e mortalidade no sexo feminino. A TRH é aprovada pela FDA para a prevenção da osteoporose em paciente de alto risco e está entre as principais opções disponíveis para o tratamento farmacológico da osteoporose. Entretanto, deve-se avaliar os riscos e efeitos colaterais de forma individualizada quando indicada para o tratamento

exclusivo da densidade mineral óssea feminina. Com a interrupção da reposição hormonal, ocorre uma rápida redução sobre o efeito protetor ósseo desempenhado pelo estrogênio.

Os esquemas terapêuticos empregados na TRH são variáveis, podendo ser cíclicos ou contínuos, combinados ou não com progesterona. No regime cíclico a mulher continua tendo menstruação, sendo preferível para tratamento de ciclos irregulares no período pré-menopausa. Entretanto, no regime contínuo a indicação é, preferencialmente, na fase pós-menopausa e/ou em mulheres que apresentam alterações estruturais uterinas – miomas e endometriose – ou não desejam mais menstruar (LIAO, 2021).

Já a TRH com estrogênio isolado (sem progesterona), é indicada em pacientes histerectomizadas e que não exista nenhum resíduo de cavidade endometrial. O estrogênio é o responsável por reduzir os sintomas vasomotores, cardiovasculares e osteoporótico, no entanto, a progesterona não impacta sobre a melhora do quadro sintomatológico apresentado pelas mulheres, e sua função no esquema é promover proteção sobre hiperplasia endometrial e reduzir o risco de câncer de endométrio, devendo ser ofertada em mulheres com útero de maneira contínua ou cíclica (12 a 14 dias por mês). Os progestágenos podem ser derivados de moléculas de progesterona, testosterona e espironolactona, portanto, devido as diferentes origens, sua função, efeitos colaterais e interação com os receptores (progesterona, testosterona, estradiol e espironolactona) nos órgãos alvos diferem. Os seus principais efeitos secundários são: antimineralocorticoide (diminui retenção hídrica) e antiandrogênico (redução dos níveis de androgênios em pacientes hiperandrogênicas). Durante a escolha hormonal, deve-se levar em consideração sua característica molecular, mecanismo de ação e efeitos colaterais, correlacionando os objetivos e condição clínica do paciente, a fim de escolher um fármaco que irá trazer benefícios adicionais sem comprometer seu papel na proteção endometrial. Os progestágenos mais utilizados e suas doses estão listados na Quadro 2 (FEBRASGO, 2018, 2019; JOHNSON; TAKAHASHI, 2015; LIAO, 2021).

De acordo com Pompei *et al.* (2018), há diversas vias de administração da TRH – oral, transdérmica, percutânea, intrauterina e vaginal. Deve ser levado em consideração durante a escolha do fármaco seu custo-benefício, adesão, potenciais riscos e complicações, após uma avaliação clínica, laboratorial e imagem. A escolha do hormônio deve sempre dar preferência aos estrogênios naturais, os quais apresentam menor potencial para eventos tromboembólicos e mudanças no perfil lipídico, a fim de minimizar os riscos e complicações. Os estrogênios equinos conjugados, 17- β -estradiol, estrona,

valerato de estradiol e benzoato de estradiol são preferíveis, além de serem os mais utilizados para o controle dos sintomas vasomotores. O uso tópico de estrogênios vaginais (17- β -estradiol, promestrieno e estriol), em doses baixas, deve ser preferível quando houver somente queixas urogenitais, enquanto persistirem os sintomas, sem necessidades de adição de progestágenos, visto que são eficazes e apresentam baixa ou nenhuma absorção sistêmica. Ademais, na SGM recomenda-se os lubrificantes vaginais à base de água ou silicone antes da relação sexual e os hidratantes vaginais regularmente, melhorando a penetração vaginal e sua elasticidade, respectivamente. Os estrogênios mais utilizados e suas doses estão listados na Quadro 3 (FEBRASGO, 2019; LIAO, 2021).

Outra forma de administração do estrogênio é por via oral com sua absorção pelo trato gastrointestinal e posteriormente direcionado para o fígado via sistema porta-hepático. Assim, ocorre o metabolismo de primeira passagem hepática, que produz efeitos sobre os lipídeos – aumento de triglicérides e HDL - globulinas de ligação e fatores de coagulação – pró trombóticos – aumentando o risco de eventos adversos cardiovasculares. A escolha da via não oral (spray tópicos, adesivos transdérmicos e géis) na reposição estrogênica sistêmica apresenta maiores benefícios e redução dos riscos, visto que evitam o estímulo do fígado e os efeitos deletérios da primeira passagem hepática, além de permitir a ação direta do hormônio em seus órgãos alvo com baixa interferência em outros sistemas. A testosterona está relacionada à libido feminina e não ocorre alterações em seus níveis séricos quando a reposição é por uma via não oral, visto que não há alterações no metabolismo das proteínas de ligação dos hormônios sexuais, sendo um ponto positivo adicional e relevante quando existe queixa de baixo desejo sexual (FEBRASGO, 2019; FERREIRA-CAMPOS *et al.*, 2022; SHIFREN; SCHIFF, 2021).

Quadro 2: Principais progestágenos utilizados na TRH:

Tipo	Dose	Via de administração
Acetato de medroxiprogesterona	2,5 a 10 mg/dia, variação conforme esquema escolhido	Oral
Acetato de norestisterona	1 a 2,5 mg/dia	Oral
Acetato de ciproterona	1 a 2 mg/dia	Oral
Drospirenona	1 a 2 mg/dia	Oral
Acetato de noretisterona adesivo	0,15 a 0,25 mg/dia	Transdérmico
Levonorgestrel	0,25 mg/dia – esquema cíclico	Oral
Progesterona gel	20 a 90 mg/dia	Percutâneo
Progesterona micronizada	100 a 200 mg/dia, variação conforme esquema escolhido	Oral ou vaginal

Fonte: LIAO, 2021 (adaptado).

Quadro 3: Principais estrogênios utilizados na TRH:

Tipo	Dose	Via de administração
Valerato de estradiol	1 a 2 mg/dia	Oral
17 beta-estradiol micronizado	1 a 2 mg/dia	Oral
Estrogênios conjugados	0,3 a 0,625 mg/dia	Oral
Estradiol gel	0,5 a 1,5 mg/dia	Percutâneo
Estradiol adesivo	25 a 100 mcg/dia	Transdérmico
Estradiol conjugados creme	0,3 a 0,625 mg/dia (2 a 3x por semana)	Vaginal
Estriol creme	1 a 2 mg/dia (2 a 3x por semana)	Vaginal
Promestrieno creme ou cápsula	10 mg/dia (2 a 3x por semana)	Vaginal
17 beta-estradiol comprimido	10 mcg/dia (2 a 3x por semana)	Vaginal

Fonte: LIAO, 2012 (adaptado).

A terapia hormonal convencional é o tratamento de primeira linha e com melhores resultados na sintomatologia do climatério. No entanto, em mulheres que não são candidatas a TRH devido contraindicações ou por preferência individual, existem as terapias alternativas não medicamentosas que devem ser estimuladas em todas as fases da vida da mulher, que visam hábitos de vida saudáveis, principalmente durante o climatério, visto que os riscos são maiores em desenvolver doenças decorrentes das oscilações hormonais e do próprio envelhecimento, independente do regime terapêutico não hormonal ou hormonal. Assim, a prática de atividade física regular, dieta pobre em gorduras saturadas e carboidratos e rica em vitaminas do complexo B, vitamina E, vitamina A e cálcio são recomendadas (BABER; PANAY; FENTON, 2016; GRAVENA *et al.*, 2013).

Além disso, existem opções de terapêuticas medicamentosas não hormonais apoiadas em evidências e, mesmo com suas limitações, apresentam redução e/ou controle dos sintomas e melhora da qualidade de vida. As principais opções disponíveis e mais utilizadas são os inibidores seletivos de recaptção de serotonina – paroxetina 7,5 mg a 12,5 mg -, inibidores da recaptção de serotonina-norepinefrina – venlafaxina 75 mg/dia e gabapentina – 900 mg/dia, os quais apresentam eficácia no controle dos sintomas vasomotores. A oxibutinina é uma opção para tratamento dos sintomas geniturinários, podendo ser utilizada como adjuvante ou como terapêutica alternativa (POMPEI *et al.*, 2018).

PATOLOGIAS ASSOCIADAS AO CLIMATÉRIO E AÇÃO DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL

A utilização da TRH apresenta tanto benefícios quanto malefícios, dessa forma as principais patologias associadas são, câncer de mama, câncer de endométrio e fenômenos tromboembólicos. Entretanto, mesmo não sendo totalmente isenta de riscos, quando bem indicada diminui a ocorrência de doenças como, osteoporose, doenças cardiovasculares e DM tipo 2, e melhora a qualidade de vida das usuárias (BABER; PANAY; FENTON, 2016).

De acordo com Pompei *et al.* (2018), os riscos de câncer de mama (CM) associado a TRH é pequeno, com incidência de 1:1.000 mulheres. Os receptores de estrogênio (ER) e de progesterona (PR) são biomarcadores do desenvolvimento do CM e existe maior propensão de acometer pacientes com ER+. Durante o climatério, as terapias com estrogênio isolada - estrogênio equino conjugado (CEE), estradiol ou estriol - parecem revelar risco mínimo ou nenhum sobre o diagnóstico de CM, quando utilizadas por até 5 anos, porém o risco aumenta cerca de 30% em tratamento com duração superior há 5 anos. Em mulheres histerectomizadas que utilizaram estrogênio isolado foram encontradas menores taxas de neoplasias mamárias, mas não é possível afirmar que o estrogênio isolado é completamente seguro. Em relação ao uso da TRH em mulheres portadoras de mutação no gene BRCA1, estudos sugerem não haver aumento do risco de câncer de mama (KOTSOPOULOS *et al.*, 2016; MACHADO *et al.*, 2015).

O tipo de progesterona utilizada na TRH tem associação com o desenvolvimento de câncer mamário, sendo que a progesterona micronizada e seu isômero, didrogestrona, parecem não aumentar significativamente o risco neoplásico em uso por curto prazo, quando comparada aos outros regimes combinados. Em relação à via de administração, os implantes de estrógenos isolados determinaram maior risco (65%), seguidos das vias oral (32%) e transdérmica (24%) para o surgimento do CM. Em usuárias de tibolona por mais de 1 ano, observou-se um aumento no risco e recorrência de CM (CHLEBOWSKI *et al.*, 2020; SHUFELT *et al.*, 2018; SUHRKE; ZAHL, 2015).

Já o câncer de endométrio é sensível ao estrogênio em mais de 90% dos casos, por esse motivo, mulheres com histórico não devem receber TRH. Em pacientes saudáveis sem história previa de carcinoma de endométrio (CE), a terapia com estrogênio isolado induz a hiper estimulação de células uterinas, causando maiores riscos no surgimento do (CE) e/ou hiperplasia endometrial. As doses elevadas e regimes com

durações superiores a 5 anos elevam cerca de 5 a 10 vezes o risco de neoplasia. Dessa forma, o uso isolado de estrogênios está indicado somente em mulheres hysterectomizadas, visto que a associação aos progestágenos garante proteção endometrial em mulheres com útero intacto, e a dose diária ideal de progestágenos deve ser capaz de inibir a atividade mitótica, não induzindo a hiperplasia endometrial. Os esquemas podem ser cíclicos por no mínimo 12-14 dias/mês ou contínuo, sendo o último associado a maior proteção endometrial (CHLEBOWSKI *et al.*, 2020).

Em relação aos eventos tromboembólicos, as principais diretrizes atuais, como IMS - 2016 (Sociedade Internacional de Menopausa), SOBRAC - 2018 (Associação Brasileira de Climatério) e NAMS - 2022 (Sociedade Norte-Americana de Menopausa), afirmam que o uso da TRH apresentou aumento significativo de 2,5 vezes sobre o risco de tromboembolismo venoso (TEV) em usuárias. A via de administração do estrógeno, a dosagem e o tipo de progestágeno associado, interferem nesse aumento. Compreende-se, atualmente, que a monoterapia com estrogênio transdérmica tem demonstrado maior segurança quanto a eventos tromboembólicos, quando comparado a associações com progestágenos e vias orais (BABER; PANAY; FENTON, 2016; NAMS, 2022; POMPEI *et al.*, 2018).

Estudos sugerem que a progesterona micronizada e a didrogesterona apresentam menores riscos de TEV em comparação com outros progestágenos, como acetato de medroxiprogesterona, norpregnanos e esquemas contínuos orais. Em relação a tibolona, apesar de não está associada a aumento do risco de TEV na população geral, não há evidências seguras em pacientes de alto risco (BABER; PANAY; FENTON, 2016; NAMS, 2022; POMPEI *et al.*, 2018).

Quanto ao remodelamento ósseo, Stuenkel *et al.* (2015) postulam que o quadro ocorre com predomínio da reabsorção e está associado com a queda dos níveis de estrogênio na pós-menopausa, gerando uma perda de 5% ao ano da densidade mineral óssea (DMO), elevando os riscos de surgimento de fraturas e osteoporose. A TRH isolada ou associada à progesterona independentemente do tipo e dose utilizada demonstra efeito preventivo na perda da massa óssea e diminuição do risco de fraturas, sendo superior a 30% em diferentes sítios esqueléticos, até mesmo em pacientes de baixo risco. A TRH é a uma das opções de terapia em mulheres que apresentam alto risco de fratura com idade inferior a 60 anos ou nos 10 primeiros anos de pós-menopausa, na presença ou não de sintomas menopausais, com a mesma efetividade dos bisfosfonatos. O efeito protetor da TRH sobre a densidade mineral óssea dissipa-se rapidamente após a sua

descontinuação (NAMS, 2022).

O tratamento com a tibolona – dose 1,25 a 2,5 mg/dia - demonstra atuação semelhante à da TRH convencional, tanto para o ganho de DMO como para a diminuição de fraturas. O modulador seletivo do receptor de estrógeno (SERM), raloxifeno – dose 60mg/dia- melhora a DMO e reduz a incidência de fratura vertebral, mas não reduz a fratura de quadril, sua principal indicação é para mulheres com idade inferior a 65 anos, que possuam menor risco para fraturas não vertebrais e que tenham risco de câncer de mama (STUENKEL *et al.*, 2015; SUHRKE; ZAHL, 2015).

Para mulheres saudáveis sem doenças cardiovasculares (DCV) as evidências atuais demonstram efeitos benéficos da TRH (estrogênio e/ou progesterona) em relação a redução dos riscos de DCV em aproximadamente 50%, quando iniciada na janela de oportunidade (idade inferior a 60 anos ou nos primeiros 10 anos de pós-menopausa). Os efeitos benéficos da TRH sobre o aparelho cardiovascular estão relacionados a ação estrogênica nos vasos sanguíneos, redução dos níveis lipídicos e melhora do metabolismo da glicose. Os estrogênios por via oral e não oral reduzem os níveis de colesterol total e LDL e aumentam os níveis de HDL, porém os orais elevam os níveis de triglicerídeos e os não orais diminuem (FERREIRA-CAMPOS *et al.*, 2022; GREGERSEN *et al.*, 2019; POMPEI *et al.*, 2018).

Entretanto, em usuárias com predisposição a hipertensão arterial sistêmica (HAS), a reposição estrogênica via oral pode estimular a síntese hepática com ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), levando ao aumento dos níveis pressóricos. Em pacientes com risco de elevação da pressão arterial ou hipertensas, o uso de progestagenos com efeito antimineralocorticoide – antagoniza o efeito estrogênico sobre o sódio e retenção hídrica – como didrogesteron e a drospirenona é preferível. Ademais, a terapia estrogênica por via não oral apresenta mínimos efeitos na SRAA, sendo mais recomendada em pacientes com HAS e com LDL e triglicérides aumentados (FERREIRA-CAMPOS *et al.*, 2022; JOHNSON; TAKAHASHI, 2015).

Os efeitos negativos da TRH em relação a DCV estão relacionados ao tempo de início tardio, doses elevadas de estrógenos, via de administração e duração. Não é recomendado o uso de TRH em mulheres saudáveis e assintomáticas, a fim de reduzir o risco cardiovascular. Ademais, a terapia hormonal em pacientes com DCV prévia aumentou o risco de novos eventos cardiovasculares no primeiro ano de uso (FERREIRA-CAMPOS *et al.*, 2022; MATSUI *et al.*, 2014).

No que diz respeito ao surgimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) no climatério, a TRH isolada ou associada à progesterona está relacionada com melhora do controle glicêmico e diminuição do risco de seu desenvolvimento. Ocorre redução da obesidade abdominal e perfil lipídico, melhora da sensibilidade à insulina e, conseqüentemente, diminuição da glicemia de jejum e hemoglobina glicada no organismo. Dados os benefícios endócrinos, a terapia hormonal pode ser prescrita para pacientes com DM2 quando necessário, sendo a via transdérmica preferível, devido ao menor risco de eventos tromboembólicos (LIAO, 2021; NAMS, 2022).

Sobre as doenças neurodegenerativas, o hipoestrogenismo pode levar a alterações nas funções cognitivas, concentração e memória, em mulheres na pós-menopausa. Ao analisar diversos estudos, observa-se que o uso de TRH com estrogênio e progesterona ou quando iniciada tardiamente apresenta baixo desempenho cognitivo, quando comparado com mulheres que iniciaram no início da transição e em uso de estrogênios isolados. De acordo com Pompei *et al.* (2018), iniciar a terapia hormonal estrogênica – em mulheres mais jovens na pós-menopausa – pode gerar redução do risco em desenvolver doença de Alzheimer. Entretanto, evidências atuais não justificam o uso da TRH para prevenir os sintomas cognitivos ou demências, devido à grande variabilidade dos estudos quando se observa a idade de início, tipo de estrogênio, dose empregada e a via de administração utilizada (BABER; PANAY; FENTON, 2016; NAMS, 2022).

Conclusão

De acordo com esse trabalho foi possível observar que os riscos da utilização de TRH variam muito em circunstâncias individuais, podendo ser minimizados e os seus benefícios maximizados, quando iniciada na janela de oportunidade, em mulheres com idade inferior a 60 anos ou menos de 10 anos após o início da menopausa.

A TRH é a melhor terapêutica e deve ser instituída para tratar os sintomas vasomotores, síndrome geniturinária da menopausa e uma grande aliada na prevenção de fraturas ósseas e déficits cognitivos. Os riscos e benefícios se relacionam com os tipos hormonais, doses e com as diversas vias de administração, oral, transdérmica, percutânea e vaginal.

Somado a isso, as evidências atuais apontam que o uso da TRH, individualizada e supervisionada, apresenta baixo risco na incidência de doenças cardiovasculares, câncer de mama e câncer de endométrio, exceto para eventos tromboembólicos. Entretanto, seu

uso não é recomendado para prevenir doenças cardiovasculares, diabetes mellitus 2, controle do perfil lipídico e doenças neurodegenerativas.

Considerando-se os riscos evidenciados em alguns estudos, a literatura científica ressalta a necessidade de mais pesquisas serem realizadas, visando melhor compreensão dos seus efeitos no organismo, para maior número de mulheres inseridas no climatério se beneficiarem da TRH, obtendo, assim, maior clareza sobre o regime ideal. Tais estudos são de extrema importância, visto que a TRH é um tratamento amplamente estudado para diversos sintomas, de fácil administração, disponibilidade e baixo custo.

Agradecimentos/ financiamento

Agradecemos a Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga em especial as professoras Trycia Martins Salviano Alves e Caroline Kissilla Pereira Pascoal pela oportunidade de aprendizado e formação, pela disponibilidade e prontidão em fornecer materiais complementares e sanar todas as dúvidas decorrentes do tema.

Esta revisão não apresentou fontes de financiamento.

RISKS AND BENEFITS OF HORMONAL THERAPY IN CLIMATERIUM: literature review

Abstract

Introduction: the climacteric comprises a period of transition between a woman's reproductive and non-reproductive periods, where there is a gradual depletion of ovarian follicular function and a consequent drop in estrogen levels. Around 60 to 80% of women are symptomatic, suggesting the implementation of hormone replacement therapy (HRT) in order to alleviate symptoms and improve their quality of life. **Objective:** to evaluate the clinical indications for hormone replacement therapy in climacteric women, describing its risks and benefits in evidence-based medicine. **Method:** this is a descriptive literature review, based on articles obtained from the MEDLINE academic publications database via search through PubMed and SciELO, in addition to official publications from the Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations (FEBRASGO), North American Menopause Society (NAMS), International Menopause Society (IMS), Brazilian Menopause Association (SOBRAC) and Brazilian Society of Cardiology (SBC), in addition to 7 books related to the topic. Articles published between 2013 and 2023 in journals classified with Qualis equal to or greater than B3 or Impact Factor (IF) greater than 1.5 were included. **Development:** through this work we can observe that HRT should be indicated for symptomatic women under the age of 60 or less than 10 years after the onset of menopause, who have had an unsatisfactory response to non-hormonal therapy and when there are no contraindications. Furthermore, to evaluate the action of HRT on climacteric symptoms, comorbidities must be taken into account, as the response to treatment is individual, resulting in different therapeutic approaches that seek a more favorable risk-benefit relationship. **Conclusion:** HRT is the most effective therapy in the treatment of vasomotor symptoms and genitourinary syndrome of menopause. It has benefits in preventing osteoporosis and bone fractures, as well as cognitive deficits. Individualized initiation of HRT in healthy women without contraindications, under a window of opportunity schedule, is associated with greater benefits and lower risks.

Keywords: Climacteric. Hormone replacement therapy. Menopause. Progestins. Estrogens.

Referências

AGRAWAL, P.; SINGH, S.M.; ABLE, C.; DUMAS, K.; KOHN, J.; KOHN, T.P., *et al.* Safety of Vaginal Estrogen Therapy for Genitourinary Syndrome of Menopause in Women With a History of Breast Cancer. **Obstetrics & Gynecology**, v. 142, n. 3, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37535961/#:~:text=Conclusion%3A%20In%20a%20large%2C%20claims,for%20genitourinary%20syndrome%20of%20menopause>. Acesso em: 14 out. 2023.

BABER, R. J.; PANAY, N.; FENTON, A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. **Climacteric**, v. 19, n. 2, 2016. Disponível em: Sci-Hub | 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy | 10.3109/13697137.2015.1129166 (hkvisa.net). Acesso em: 14 out. 2023.

CAGNACCI, A.; GAMBACCIANI, M.; LELLO, S. Hormone replacement therapy and prevention of chronic conditions. **Climacteric**, v. 22, n. 3, 2019. Disponível em: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1551347>. Acesso em: 14 out. 2023.

CHLEBOWSKI, R. T.; ANDERSON, G. L.; ARAGAKI, A. K.; MANSON, J. E.; STEFANICK, M. L.; PAN, K., *et al.* Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. **Jama**, v. 324, n. 4, 2020. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768806>. Acesso em: 14 out. 2023.

FEBRASGO. **Coleção Febrasgo - Climatério e Menopausa**. 1 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019. 432p. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595154810/>. Acesso em: 14 out. 2023.

FEBRASGO. **Febrasgo - Tratado de Ginecologia**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. 998p. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595154841/>. Acesso em: 14 out. 2023.

FERREIRA-CAMPOS, L.; GABRIELLI, L.; ALMEIDA, M. C. C.; AQUINO, E. M. L.; MATOS, S. M. A.; GRIEP, R. H., *et al.* Terapia Hormonal e Hipertensão em Mulheres na Pós-Menopausa: resultados do estudo longitudinal de saúde do adulto (elsa-brasil). **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 118, n. 5, 2022. Disponível em: <https://abccardiol.org/article/terapia-hormonal-e-hipertensao-em-mulheres-na-pos-menopausa-resultados-do-estudo-longitudinal-de-saude-do-adulto-elsa-brasil/>. Acesso em: 10 out. 2023.

GRAVENA, A. A. F.; ROCHA, S. C.; ROMEIRO, T. C.; AGNOLO, C. M. D.; GIL, L. M.; CARVALHO, M. D. B., *et al.* Sintomas climatéricos e estado nutricional de mulheres na pós-menopausa usuárias e não usuárias de terapia hormonal. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 35, n. 4, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/kcCXLyfrzwjw5Vr44Cj9j7n/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 14 out. 2023.

GREGERSEN, I.; HOIBRAATEN, E.; HOLVEN, K. B.; LOVDAHL, L.; UELAND, T.; MOWINCKEL, M. C., *et al.* Effect of hormone replacement therapy on atherogenic lipid profile in postmenopausal women. **Thrombosis Research**, v. 184, 2019. Disponível em: [https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(19\)30448-7/fulltext](https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(19)30448-7/fulltext). Acesso em: 14 out. 2023.

HALL, J. E.; HALL, M. E. **Guyton & Hall Fundamentos de Fisiologia**. 14 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023. 1082p. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595159518/>. Acesso em: 14 out. 2023.

JOHNSON, K. M.; TAKAHASHI, T. A. Menopause. **Medical Clinics Of North America**, v. 99, n. 3, 2015. Disponível em: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/j.mcna.2015.01.006>. Acesso em: 14 out. 2023.

KOTSOPOULOS, J.; HUZARSKI, T.; GRONWALD, J.; MOLLER, P.; LYNCH, H. T.; NEUHAUSEN, S. L., *et al.* Hormone replacement therapy after menopause and risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers: a case-control study. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 155, 2016. Disponível em: <https://sci-hub.se/10.1007/s10549-016-3685-3>. Acesso em: 01 dez. 2023.

LIAO, A. **Ginecologia e obstetrícia Febrasgo para o médico residente**. 2 ed. São Paulo: Manole, 2021. 1474p. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786555763249/>. Acesso em: 14 out. 2023.

MACHADO, R. B.; SANTANA, N.; ARRUDA, L. F.; REGGI N.; GANDOLPHO, A. C.; MORAES, S. S. How can information on the risk of breast cancer and hormone therapy be better understood? **Climacteric**, v. 18, n. 4, 2015. Disponível em: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1015513>. Acesso em: 14 out. 2023.

MANSON, J. E.; CHLEBOWSKI, R. T.; STEFANICK, M. L.; ARAGAKI, A. K.; ROSSOUW, J. E.; PRENTICE, R. L., *et al.* Menopausal Hormone Therapy and Health Outcomes During the Intervention and Extended Poststopping Phases of the Women's Health Initiative Randomized Trials. **Jama**, v. 310, n. 13, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24084921/>. Acesso em: 14 out. 2023.

MATSUI, S.; YASUI, T.; TANI, A.; KATO, T.; UEMURA, H.; KUWAHARA, A.; MATSUZAKI, T. *et al.* Effect of ultra-low-dose estradiol and dydrogesterone on arterial stiffness in postmenopausal women. **Climacteric**, v. 17, n. 2, 2014. Disponível em: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.3109/13697137.2013.856399>. Acesso em: 14 out. 2023.

MITCHELL, C. M.; REED, S. D.; DIEM, S; LARSON, J. C.; NEWTON, K. M.; ENSRUD, K. E., *et al.* Efficacy of Vaginal Estradiol or Vaginal Moisturizer vs Placebo for Treating Postmenopausal Vulvovaginal Symptoms. **Jama Internal Medicine**, v. 178, n. 5, 2018. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2674257>. Acesso em: 14 out. 2023.

MOORE, K. M.; PERSAUDE, T. V. N. **Embriologia Clínica**. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023. 452p. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595157811/>. Acesso em: 10 out. 2023.

North American Menopause Society (NAMS). The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. **Menopause**, v. 27, n. 9, 2020. Disponível em: <https://www.menopause.org/docs/default-source/default-document-library/2020-gsm-ps.pdf>. Acesso em: 14 out. 2023.

North American Menopause Society (NAMS). The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. **Menopause**, v. 29, n. 7, 2022. Disponível em: <https://www.menopause.org/docs/default-source/professional/nams-2022-hormone-therapy-position-statement.pdf>. Acesso em: 14 out. 2023.

PARDINI, D. Terapia de reposição hormonal na Menopausa. In: VILAR, L. **Endocrinologia Clínica**. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. Capítulo 53, p. 634-645. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527737180/>. Acesso em: 10 out. 2023.

POMPEI, L. M.; MACHADO, R. B.; WENDER, M. C. O.; FERNANDES, C. E. **Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa**: Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC). São Paulo: Leitura Médica, 2018. Disponível em: <https://www.pfizer.com.br/files/libbs-2018-sobrac-1.pdf>. Acesso em: 14 out. 2023.

SHIFREN, J. L.; SCHIFF, I. Menopausa. In: BEREK, J. S.; BEREK, D. L. **Berek & Novak Tratado de Ginecologia**. 16 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. Capítulo 18. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527738392/>. Acesso em: 10 out. 2023.

SHUFELT, C.; MERZ, C. N. B.; PETTINGER, M. B.; CHOI, L.; CHLEBOWSKI, R.; CRANDALL, C. J., *et al.* Estrogen-alone therapy and invasive breast cancer incidence by dose, formulation, and route of delivery: findings from the whi observational study. **Menopause**, v. 25, n. 9, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6103839/pdf/nihms952927.pdf>. Acesso em: 14 out. 2023.

STUENKEL, C. A.; DAVIS, S. R.; GOMPEL, A.; LUMSDEN, M. A.; MURAD, M. H.; PINKERTON, J. V., *et al.* Treatment of Symptoms of the Menopause: an endocrine society clinical practice guideline. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 100, n. 11, 2015. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/100/11/3975/2836060?login=false>. Acesso em: 14 out. 2023.

SUHRKE, P.; ZAHL, P. H. Breast cancer incidence and menopausal hormone therapy in Norway from 2004 to 2009: a register-based cohort study. **Cancer Medicine**, v. 4, n. 8, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4559042/pdf/cam40004-1303.pdf>. Acesso em: 14 out. 2023.

APÊNDICE A

Quadro 4: Lista das revistas científicas utilizadas no artigo com as respectivas classificações.

Título da Revista	Dados da Revista
ARQUIVO BRASILEIRO DE CARDIOLOGIA	Qualis B2
BREAST CANCER RESEARCH AND TREATMENT	Qualis A2
CLIMACTERIC (CARNFORTH)	Qualis A2
CANCER MEDICINE	Qualis A2
FERTILITY AND STERILITY	Qualis A1
HUMAN REPRODUCTION UPDATE	Qualis A1
JAMA (CHICAGO, ILL)	Qualis A1
JAMA INTERNAL MEDICINE	Qualis A1
JOURNAL CLINICAL ENDOCRINOLOGY METABOLISM	Qualis A1
MENOPAUSE	Qualis A2
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY (NEW YORK. 1953)	Qualis A1
REVISTA BRASILEIRA DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA.	Qualis B3
THE MEDICAL CLINICS OF NORTH AMERICA	Qualis A1
THROMBOSIS RESEARCH	Qualis B1