

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Abordagens terapêuticas na menopausa

Carolina Andrade de Albuquerque e Silva

Monografia orientada pela Professora Doutora Noélia Maria da Silva Dias Duarte, Professora Auxiliar e co-orientada pela Professora Doutora Cátia Beatriz Almeida Ramalhete, Professora Auxiliar.

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2024

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Abordagens terapêuticas na menopausa

Carolina Andrade de Albuquerque e Silva

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Noélia Maria da Silva
Dias Duarte, Professora Auxiliar e co-orientada pela Professora Doutora
Cátia Beatriz Almeida Ramalhete, Professora Auxiliar.

2024

Agrededimentos

A entrega desta monografia representa o final de uma grande e importante etapa e o início de outra. Foram 5 anos de esforço e dedicação que culminam aqui e não podia estar mais feliz por todo o percurso feito.

À professora Noélia Duarte e Cátia Ramallete gostava de agradecer por todo o esforço e acompanhamento incrível no decorrer desta monografia. O trabalho feito não teria sido o mesmo sem o vosso contributo e apoio constante.

À minha madrinha que nunca me largou a mão e esteve sempre presente quando eu precisava de conselhos.

À minha afilhada por todo o carinho e momentos que partilhámos.

Às amigas que a faculdade me deu, obrigada pelos últimos 5 anos de partilha, amizade e entreatjada. Foram muitos os momentos bons e maus mas juntas alcançámos o que tanto queríamos.

Às amigas de anos, obrigada por ouvirem as minhas lamúrias e cada pequeno progresso que ia alcançando na tese. Essa motivação foi essencial.

O agradecimento mais especial a ti, Ricardo Carvalho, o meu companheiro de vida. O teu apoio incondicional nestes últimos 5 anos, e não só, fizeram com que eu nunca baixasse os braços. Obrigada por todas as lágrimas que limpaste e tornaste em sorrisos. Obrigada por não me deixares aceitar menos que o incrível e por me fazeres ver que casa pode ser em qualquer parte do mundo. Todas as minhas conquistas têm um pouco de ti e esta não é exceção.

Por último, queria agradecer aos meus pais e ao meu irmão por terem feito de mim quem sou hoje. Obrigada por me ensinarem tudo o que sei e me apoiarem incondicionalmente. Se há pessoas que considero como exemplo e por quem tenho um orgulho gigante, são vocês. Nunca vou conseguir agradecer tudo o que me deram nem tudo o que me permitiram alcançar. Um obrigada do fundo do meu coração por tudo o que fazem por mim.

Resumo

A menopausa é um marco natural na vida da mulher, caracterizado pela cessação da função ovárica e término permanente da menstruação. Durante esta fase, ocorrem alterações hormonais significativas, incluindo a diminuição dos níveis de estrogênio e progesterona, o que leva ao aparecimento de sinais e sintomas, como afrontamentos, sudorese noturna, alterações de humor e secura vaginal, entre outros. O diagnóstico é feito após a ausência de menstruação durante 12 meses consecutivos.

As abordagens terapêuticas para a menopausa são variadas. As intervenções não farmacológicas incluem ajustes na nutrição, o uso de suplementos alimentares e mudanças no estilo de vida, assim como a prática regular de exercício físico. A terapêutica farmacológica pode envolver a terapia de substituição hormonal ou medicamentos não-hormonais, como os antidepressivos. Apesar de ser eficaz na redução dos sintomas vasomotores e na prevenção da osteoporose, a terapia de substituição hormonal requer uma análise cuidadosa devido aos potenciais riscos. No entanto, esta opção terapêutica não deve deixar de ser tida em conta, mas sim ser ponderada de forma crítica e individual, tendo em consideração os riscos e benefícios para a mulher.

A literacia sobre a menopausa na população geral é frequentemente inadequada, o que pode dificultar a adaptação a esta etapa. Neste contexto, o farmacêutico desempenha um papel crucial na educação, aconselhamento e suporte contínuo às mulheres que estão a passar por este período. No ambiente da farmácia comunitária, cabe aos farmacêuticos ajudar na identificação de sintomas, esclarecimento de dúvidas sobre as opções terapêuticas e promoção de estratégias de autocuidado.

Nenhuma mulher deve passar por este período, com sintomatologia, sem aconselhamento de um profissional de saúde. Existem inúmeras opções terapêuticas para atender às diferentes necessidades. Deve ser feita uma abordagem integrada, combinando intervenções farmacológicas e não farmacológicas. Associado a esta, uma maior educação sobre a menopausa é essencial para melhorar a qualidade de vida das mulheres durante e após a transição para a menopausa. O envolvimento ativo dos farmacêuticos é fundamental em cada etapa do processo.

Palavras-chave: Menopausa; Terapêutica de Substituição Hormonal; Literacia na menopausa; Alterações hormonais; Menstruação.

Abstract

The menopause is a natural milestone in a woman's life, characterized by the cessation of ovarian function and the permanent cessation of menstruation. During this phase, significant hormonal changes occur, including a decrease in estrogen and progesterone levels, which leads to the appearance of signs and symptoms such as hot flashes, night sweats, mood swings and vaginal dryness, among others. The diagnosis is made after the absence of menstruation for 12 consecutive months.

There are several therapeutic approaches to the menopause. Non-pharmacological interventions include nutrition adjustments, the use of dietary supplements and lifestyle changes, as well as regular physical exercise. Pharmacological therapy can involve hormone replacement therapy or non-hormonal drugs, such as antidepressants. Despite being effective in reducing vasomotor symptoms and preventing osteoporosis, hormone replacement therapy requires careful consideration due to the potential risks. However, this therapeutic option should not be disregarded but should be critically and individually evaluated, taking into account the risks and benefits for women.

Literacy about the menopause in the general population is often inadequate, which can make it difficult to adapt to this stage. In this context, pharmacists play a crucial role in educating, counseling and providing ongoing support to women going through this period. In the community pharmacy setting, it is up to pharmacists to help identify symptoms, clarify doubts about therapeutic options and promote self-care strategies.

No woman should go through this period, with symptoms, without advice from a health professional. There are numerous therapeutic options to meet different needs. An integrated approach should be taken, combining pharmacological and non-pharmacological interventions. Associated with this, greater education about the menopause is essential to improve women's quality of life during and after the transition to menopause. The active involvement of pharmacists is fundamental at every stage of the process.

Keywords: Menopause; Hormone Replacement Therapy; Menopause literacy; Hormonal changes; Menstruation.

Abreviaturas

AMH – Hormona Anti-Mulleriana (*Anti-Müllerian hormone*)

BMD- Densidade Mineral Óssea (*Bone Mineral Density*)

ER- Recetor de Estrogénio (*Estrogen receptor*)

FDA- *Food and Drug Administration*

FSH – Hormona folículo-estimulante (*Follicle-Stimulating Hormone*)

GnRH – Hormona Libertadora de Gonadotrofina (*Gonadotropin Releasing Hormone*)

HDL- Lipoproteína de Alta Densidade (*High Density Lipoprotein*)

IMC- Índice de Massa Corporal

KNDy Neurons- Neurónios Kisspeptina/Neurocinina B/Dinorfina (*Kisspeptin/Neurokinin B/Dynorphin neurons*)

LDL- Lipoproteína de Baixa Densidade (*Low Density Lipoprotein*)

LH – Hormona Luteinizante (*Luteinizing Hormone*)

NICE- *National Institute for Health and Care*

NKB- Neurocinina B (*Neurokinin B*)

NK3R- Recetor da Neurocinina-3 (*Neurokinin-3 Receptor*)

OMS - Organização Mundial da Saúde

PTH- Hormona Paratiroideia (*Parathyroid hormone*)

SNRI- Inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (*Serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors*)

SSRI- Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (*Selective serotonin reuptake inhibitors*)

TSH- Terapêutica de Substituição Hormonal

WHI- *Women's Health Initiative*

Índice:

1	Introdução.....	8
2	Objetivos	9
3	Materiais e Métodos	10
4	Ciclo Reprodutivo da Mulher.....	11
5	Menopausa	14
5.1	Alterações Hormonais no Ciclo Reprodutivo da Mulher.....	16
5.2	Sinais e Sintomas	17
5.3	Diagnóstico.....	20
6	Terapêutica.....	22
6.1	Intervenções Não Farmacológicas	22
6.1.1	Nutrição.....	22
6.1.2	Suplementos Alimentares.....	24
6.1.3	Alterações no Estilo de Vida.....	25
6.2	Abordagens Farmacológicas	27
6.2.1	Terapêutica Não-Hormonal.....	27
6.2.2	Terapêutica de Substituição Hormonal	32
6.3	Análise Crítica Relativa à Terapêutica de Substituição Hormonal	40
7	Literacia da População Sobre a Menopausa.....	44
8	A Importância do Farmacêutico na Temática da Menopausa em Contexto de Farmácia Comunitária.....	46
9	Conclusão.....	48
	Referências Bibliográficas	50
	Anexos.....	56
	A1. Mecanismo de ação do fezolinetant no tratamento dos sintomas vasomotores da menopausa (54).	56

Índice de Figuras:

Figura 1: Representação esquemática do ciclo reprodutivo da mulher. (12).....	13
Figura 2: Fases do envelhecimento reprodutivo. (1).....	14

Índice de Tabelas:

Tabela 1: Sinais e sintomas associados à perimenopausa e menopausa. Adaptado de (2,28). 19	
Tabela 2: Valores de referência de <i>T-score</i> para a Densidade Mineral Óssea (BMD). Adaptado de (27).	20
Tabela 3: Dosagens sugeridas para tratamento com fármacos não hormonais. Adaptado de (37).	31
Tabela 4: Doses de TSH de estrogénio existentes no mercado norte americano. Adaptado de (38).	34
Tabela 5: Doses de TSH de estrogénio existentes no mercado português. Adaptado de (55). 35	
Tabela 6: Doses de TSH de progesterona existentes no mercado norte americano. Adaptado de (38).	35
Tabela 7: Doses de TSH de progesterona existentes no mercado português. Adaptado de (55).	36
Tabela 8: Doses de TSH transdérmica combinada existentes no mercado norte americano. Adaptado de (38).	37

Tabela 9: Doses de TSH oral combinada existentes no mercado norte americano. Adaptado de (55).....	37
Tabela 10: Doses de TSH oral combinada existentes no mercado português. Adaptado de (55).	38

1 Introdução

A vida da mulher é constituída por várias fases, pautadas por diversas alterações, com um impacto relevante na sua qualidade de vida e bem-estar. É no ciclo reprodutivo que se inserem 3 fases muito importantes, a menarca que marca o início do período reprodutivo, a peri-menopausa e a pós-menopausa. A menarca e a menopausa, pontos-chave deste processo fisiológico, representam fases de grandes alterações hormonais que têm repercussões a nível físico, mental e emocional (1).

Com o aumento da esperança de vida, as mulheres passam aproximadamente 40% das suas vidas na fase pós-menopausa, aumentando o impacto dos sintomas associados à mudança hormonal e tornando de extrema importância o seu tratamento. Desta forma, a compreensão das abordagens terapêuticas é um tema essencial a ser abordado (2).

A terapêutica hormonal, apesar de ser uma opção muito utilizada atualmente e demonstrar ser eficaz, tem riscos associados que devem ser considerados na escolha da terapêutica mais correta. É ainda relevante a desmistificação de controvérsias associadas a este tratamento pois instala um clima de incerteza e medo que podem prejudicar não só o aconselhamento médico como a adesão por parte das utentes (2,3).

Por fim, é de enfatizar a importância da educação da sociedade, e das mulheres em particular, pelo papel crucial que representa na gestão física e emocional desta fase da vida. Os farmacêuticos, devido aos seus conhecimentos e à sua mais fácil acessibilidade, estão em uma posição privilegiada para fornecer aconselhamento e promover mudanças no estilo de vida que podem aliviar os sintomas da menopausa. A integração do farmacêutico na educação sobre a menopausa não só melhora a literacia em saúde da população, eliminando estigmas associados, mas também potencializa a adesão ao tratamento contribuindo para uma melhor qualidade de vida da mulher (4,5).

2 Objetivos

Esta monografia tem como objetivo descrever as diversas opções para a gestão dos sintomas associados à menopausa, avaliar quais as vantagens e desvantagens de cada uma destas opções e se deve ser considerada alguma prescrição farmacológica. A realização de uma análise crítica com base em estudos recentes é essencial, principalmente nas terapêuticas de substituição hormonal onde existem tantos medos e receios por parte da população, para que nenhuma mulher tenha de colocar em causa a sua qualidade de vida.

É ainda importante perceber o nível de conhecimento da população nesta temática e qual o seu impacto na gestão física e emocional deste período fisiológico na vida da mulher. A literacia no tema é relevante para a desmitificação e normalização de tabus que existem acerca da menopausa até aos dias de hoje. Nesse sentido, o aconselhamento do farmacêutico em cada fase do processo é igualmente de extrema importância.

3 Materiais e Métodos

A redação da monografia baseou-se em pesquisas bibliográficas, tendo sido utilizados os motores de busca *Science Direct* e *PubMed* para consulta de artigos científicos e informação fidedigna.

A estratégia do método de pesquisa baseou-se na procura de artigos, através de palavras-chave ou expressões relevantes, tais como: *menopause, menstrual cycle, hormone changes in menopause, hormone replacement therapy, nonhormonal therapy for menopause, symptoms and signs of menopause, diagnosis, osteoporosis, menopause treatment, menopause nutrition, mediterranean diet, isoflavones, supplement nutrition in menopause, NK3 receptor antagonist, fezolinetant, impact of lifestyle changes in menopause, progesterone, estradiol, breast cancer risk, menopause literacy, perimenopause.*

Os artigos científicos foram escolhidos com base na credibilidade e relevância da informação, assim como o ano de publicação, tendo-se optado por artigos mais recentes sempre que possível. As fontes consultadas encontravam-se redigidas em língua inglesa.

4 Ciclo Reprodutivo da Mulher

O ciclo reprodutor feminino, ou ciclo menstrual, inicia-se com a menarca e ocorre mensalmente até à menopausa. Tem como objetivo libertar todos os meses um óvulo, processo denominado por ovulação, de forma que a mulher esteja apta para engravidar. O ciclo menstrual tem implicações ao nível do ovário e do útero passando cada um por diferentes alterações que permitem a normal progressão do ciclo, assegurando as condições necessárias para a fecundação e desenvolvimento de um embrião (6).

A menarca, primeira menstruação da mulher, inicia-se normalmente na adolescência e está relacionada com a maturação do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Este eixo é ativado na puberdade iniciando-se a libertação da hormona libertadora de gonodotrofina (GnRH) de forma pulsátil pelo hipotálamo (7). De seguida, a GnRH irá atuar na hipófise que responde produzindo a hormona luteinizante (LH) e a hormona folículo-estimulante (FSH), duas hormonas muito importantes no ciclo menstrual uma vez que vão atuar no ovário resultando, conseqüentemente, em modificações ao nível do útero promovendo o sangramento resultante da descamação do endométrio (7).

Ao nível do ovário, o ciclo menstrual apresenta 3 fases distintas, a fase folicular, a fase ovulatória e a fase lútea. A fase folicular começa no primeiro dia da menstruação e termina na ovulação. Esta fase inicia-se com o aumento da GnRH, produzida pelo hipotálamo, que leva a uma maior produção de FSH pela hipófise, permitindo o recrutamento de um conjunto de folículos em cada ovário, um dos quais irá ser libertado na ovulação. Esta hormona vai ainda atuar nas células da granulosa dos folículos de duas formas, ativando a enzima aromatase que levará à produção de estrogénio a partir de androgénio e estimulando a produção de recetores para a LH. O aumento do estrogénio irá desencadear um mecanismo de *feedback* negativo promovendo a diminuição da FSH, no caso da LH ocorre o efeito oposto, aumentando a sua concentração. É nesta fase que se dá o desenvolvimento folicular originando, na maioria dos casos, apenas um folículo maduro (8).

A elevação da concentração de estrogénios desencadeia o pico de LH que ocorre no final da fase folicular, impulsionando a ovulação. Dá-se a finalização da meiose e o óvulo que se encontra dentro do folículo maduro é libertado para a trompa de falópio. O pico de LH promove também a luteinização das células da granulosa que permanecem no ovário e a produção de progesterona o que explica o pequeno pico de FSH que se dá nesta fase (6).

De seguida, inicia-se a fase lútea que dura 14 dias na maioria das mulheres. Nesta fase as células da granulosa que permanecem no ovário vão dar origem ao corpo lúteo, responsável pela produção de progesterona. Esta hormona tem um papel muito importante ao atuar no útero permitindo que o endométrio se encontre nas condições ideais para a implantação do ovo fertilizado. Após 9 a 11 dias o corpo lúteo começa a degenerar perdendo a sua função e originando uma diminuição da progesterona e estrogénio. Este decréscimo nestas hormonas irá promover um mecanismo de *feedback* negativo ao nível da hipófise com produção de FSH, iniciando-se o ciclo novamente (9).

Existe ainda uma hormona importante na regulação do ciclo que atua mais especificamente ao nível da FSH, a inibina B. Esta é produzida pelas células da granulosa dos folículos e tem um efeito de *feedback* negativo sobre a FSH. Com o desenvolvimento folicular há um aumento da produção de inibina B e estrogénios que irão inibir a libertação de FSH que começa a diminuir. Assim, temos grandes concentrações de inibina B na fase folicular que começa a diminuir sendo baixa na fase lútea (9).

Todas as alterações hormonais que ocorrem durante o ciclo reprodutivo apresentam também repercussões no útero, cérvix e vagina. No caso do útero, tal como no ovário, existem 3 fases distintas que descrevem as alterações que o endométrio sofre (6).

A primeira fase do ciclo uterino é chamada de menstruação, uma vez que se dá a descamação do endométrio resultando na libertação de sangue com células endometriais. Este acontecimento é promovido pela diminuição dos níveis de estrogénio e progesterona que estimulam a produção de prostaglandinas resultando na vasoconstrição das artérias do útero ocorrendo isquemia e conseqüentemente descamação. Em muitas mulheres este período está associado a dores que variam na sua intensidade (10).

Com a maturação folicular a dar-se no ovário há um aumento da concentração de estrogénios que estimula a proliferação celular na camada basal do útero. Iniciando-se a fase proliferativa que tem como objetivo regenerar o endométrio (2).

Dada a ovulação há a necessidade de preparar o útero para a implantação do óvulo, caso este seja fertilizado. Para que este processo ocorra é muito importante o aumento de progesterona produzida pelo corpo amarelo durante a fase lútea. Ao atuar no endométrio, esta hormona promove a secreção de nutrientes pelas células e a dilatação das artérias que tomam a forma de espirais para um maior aporte sanguíneo. Caso não ocorra fecundação a progesterona irá

diminuir com a degeneração do corpo amarelo promovendo a menstruação, iniciando-se um novo ciclo (11).

As alterações no ovário e no útero estão intimamente ligadas pela regulação hormonal, tal como se pode ver na Figura 1 (12).

As alterações hormonais têm ainda impacte ao nível do colo do útero. Durante a fase folicular, há um aumento do estrogénio que influencia o muco aqui presente. Neste período o muco é descrito como abundante, claro e aquoso. Isto permite que o espermatozoide consiga atravessar sem muita resistência, facilitando a fecundação do óvulo. Com o aumento da progesterona na fase lútea o muco torna-se espesso e viscoso dificultando a entrada de bactérias provenientes da vagina, desta forma há uma proteção acrescida para o embrião que se possa estar a desenvolver (9).

Por fim, a importância das hormonas, em especial do estrogénio, reflete-se também ao nível da vagina que numa situação normal se encontra com um revestimento espesso e húmido. Esta estrutura poderá sofrer alterações, como secura e atrofia do epitélio, em períodos como a menopausa onde ocorrem grandes alterações hormonais (13).

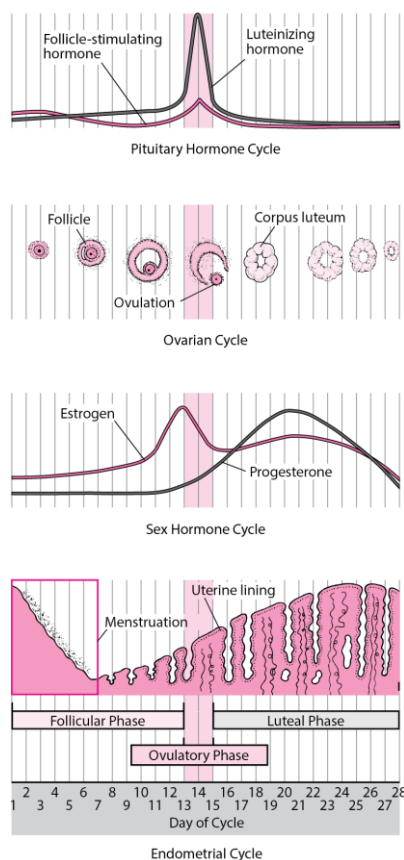


Figura 1: Representação esquemática do ciclo reprodutivo da mulher. (12)

5 Menopausa

Desde o desenvolvimento embrionário, passando pelo nascimento e durante toda a vida da mulher ocorrem alterações aos mais diversos níveis. Algumas delas têm um impacto tão grande e representam uma alteração tão marcante que se tornam mais facilmente reconhecidas pela própria mulher. É o caso do início do ciclo reprodutivo feminino marcado pela menarca, uma vez que ocorre um sangramento, tornando-se mais facilmente identificável pela mulher, no entanto, as alterações hormonais iniciam-se geralmente mais de 1 ano antes. O mesmo acontece com a menopausa, ponto que marca o final do ciclo reprodutivo (7).

A menopausa é descrita como a cessação espontânea de menstruação por um período de 12 meses consecutivos e ocorre normalmente entre os 45 e os 55 anos (14). Apesar de ser muitas vezes associado a um momento único no tempo, existe na realidade uma transição que pode levar anos a acontecer tornando todo o processo num período que é variável de mulher para mulher. As diferentes fases são descritas pelo “*The Stages of Reproductive Aging Workshop staging system (STRAW+10)*”, representado na Figura 2 (1).

Stage	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1 a	+1b	+1c	+2
Terminology	REPRODUCTIVE				MENOPAUSAL TRANSITION		POSTMENOPAUSE			
	Early	Peak	Late		Early	Late	Early			Late
					Perimenopause					
Duration	variable				variable	1-3 years	2 years (1+1)	3-6 years	Remaining lifespan	
PRINCIPAL CRITERIA										
Menstrual Cycle	Variable to regular	Regular	Regular	Subtle changes in Flow/Length	Variable Length Persistent ≥7- day difference in length of consecutive cycles	Interval of amenorrhea of ≥60 days				
SUPPORTIVE CRITERIA										
Endocrine FSH AMH Inhibin B			Low Low	Variable* Low Low	↑ Variable* Low Low	↑ >25 IU/L** Low Low	↑ Variable Low Low	Stabilizes Very Low Very Low		
Antral Follicle Count			Low	Low	Low	Low	Very Low	Very Low		
DESCRIPTIVE CHARACTERISTICS										
Symptoms						Vasomotor symptoms <i>Likely</i>	Vasomotor symptoms <i>Most Likely</i>			Increasing symptoms of urogenital atrophy

* Blood draw on cycle days 2-5 ↑ = elevated
 **Approximate expected level based on assays using current international pituitary standard⁶⁷⁻⁶⁹

Figura 2: Fases do envelhecimento reprodutivo. (1)

Analisando a Figura 2 percebemos que existem 3 fases distintas: a fase reprodutiva, a transição para a menopausa e a pós-menopausa. Em cada etapa estão associadas alterações que podem ser úteis no diagnóstico clínico (1).

Tal como referido anteriormente, a fase reprodutiva inicia-se com a menarca e, segundo STRAW+10, prolonga-se até se iniciar a fase de transição para a menopausa. Após uma fase inicial o ciclo da mulher torna-se, normalmente, regular e assim permanece durante a maior parte do período reprodutivo. No estadio reprodutivo tardio (estadio -3), ocorre um declínio na fertilidade e a mulher pode notar algumas alterações no seu ciclo menstrual, nomeadamente ciclos mais curtos. Pode ainda detetar-se uma baixa contagem de folículos antrais, folículos que irão sofrer maturação e dar origem ao óvulo, e baixa concentração de Hormona Anti-Mulleriana (AMH) e Inibina B (1,15,16).

Na fase inicial do período de transição para a menopausa (estadio -2), ocorrem alterações ao nível do tamanho do ciclo reprodutivo, caracterizada por uma diferença persistente superior a 7 dias. Destaca-se ainda uma elevação variável dos níveis de FSH na fase folicular inicial e baixos níveis de AMH. É neste período que se inicia a perimenopausa que se refere ao período de transição até se alcançar os 12 meses consecutivos sem menstruação (1,15,16).

A fase de transição tardia (estadio -1) destaca-se pela ocorrência de amenorreia por 60 dias ou mais. É ainda caracterizada por grandes alterações hormonais, nomeadamente níveis de FSH elevados, e uma maior prevalência de anovulação. É nesta fase que habitualmente se iniciam os sintomas vasomotores (1,15,16).

De seguida, entramos na fase mais precoce da pós-menopausa (estadio +1). O primeiro ano corresponde aos 12 meses consecutivos sem menstruação oficializando-se o diagnóstico de menopausa. Neste ponto termina também a perimenopausa visto que o período de transição termina. No decorrer desta fase a hormona FSH continua a aumentar e o estradiol a diminuir até ambos estabilizarem, cerca de 2 anos após a menopausa. Durante estes 2 anos surgem sintomas vasomotores notáveis, já numa fase mais tardia sintomas como secura vaginal e atrofia urogenital são mais prevalentes (1,15,16).

A idade em que ocorre cada um destes períodos é variável de mulher para mulher sendo por isso difícil definir uma idade certa para o início deste processo. No entanto, tendo em conta o período de idades em que a menopausa ocorre normalmente, é possível a sua previsão temporal, permitindo alertar a mulher para alterações que possa estar a sentir. Ainda assim,

existem mulheres que são diagnosticadas numa idade que se afasta deste intervalo, a denominada menopausa prematura ou precoce (17).

A menopausa prematura é definida como a perda da função do ovário antes dos 40 anos de idade. Cerca de 1% das mulheres é afetada por este quadro, pelo que se tornou importante avaliar quais os seus fatores de risco. Destacam-se as doenças genéticas, doenças autoimunes (por exemplo, ao nível da tiróide), tabagismo, mulheres sujeitas a quimioterapias e radioterapias, terapias prolongadas com GnRH e falha nos ovários após histerectomia (18).

No caso de a menopausa ser diagnosticada antes dos 45 anos, estamos perante uma menopausa precoce. Neste caso existem também fatores que podem impulsionar a sua ocorrência, tais como fumar, mulheres que não foram amamentadas na fase inicial da sua vida, mulheres cuja mãe apresentava idade superior a 35 anos na data do parto, situação socioeconómica durante a infância, saúde mental visto que pode impactar o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, mulheres nulíparas, entre outros. É importante reforçar que os estudos que revelaram tais associações são estudos descritivos por aplicação de questionários, pelo que não estão esclarecidos os mecanismos desencadeadores (2,19).

5.1 Alterações Hormonais no Ciclo Reprodutivo da Mulher

Um fator muito importante para avaliar a função do ovário é a contagem de oócitos. No nascimento o ovário pode conter milhões de oócitos, mas este valor decresce drasticamente ao longo da vida da mulher. Na puberdade a contagem encontra-se à volta dos 300000 oócitos e são estes que todos os meses serão recrutados para sofrer maturação e dar origem ao óvulo maduro. No entanto isto só acontece numa pequena quantidade de oócitos, visto que apenas cerca de 400 óvulos são libertados ao longo de todo o período reprodutivo. Os restantes sofrem degeneração pelo que quando a mulher alcança a menopausa, falência da função ovárica, não há mais óvulos passíveis de sofrerem maturação (20). Com a grande variação no número de óvulos ao longo do ciclo reprodutivo da mulher surgem também alterações hormonais que são mais acentuadas nos anos anteriores à menopausa (21).

Com a diminuição no número de oócitos ocorre uma menor produção de inibina B, e por isso a supressão na produção de FSH não será tão acentuada levando ao aumento da concentração desta hormona. A função da FSH é promover o recrutamento mensal de oócitos pelo que este processo terá um impacto crescente e conseqüentemente levará à atresia de um maior número de folículos, acelerando a perda folicular. Este processo ocorre numa fase inicial de transição

para a menopausa, não havendo alteração da concentração de estrogénio. Com o passar do tempo e diminuição cada vez maior do número de oócitos, o ovário vai perdendo a capacidade de resposta à FSH e ocorrem grandes alterações na concentração de estrogénio. Em consequência há perda do normal funcionamento do ciclo reprodutivo com perda de resposta do ovário e diminuição do nível de estrogénio (2). No período inicial da perimenopausa ocorre um encurtamento da fase folicular que leva a que o ciclo seja mais curto e as menstruações sejam mais frequentes. Posteriormente os ciclos tornam-se anovulatórios causando sangramento uterino anormal até que a menstruação deixe de ocorrer, período que define a entrada na menopausa (10). No período pós-menopausa podemos encontrar a concentração de FSH elevada e pelo contrário o nível de estrogénio baixo (2).

A hormona AMH é outra hormona produzida pelas células da granulosa, e por este motivo também ela diminui com o número de folículos. Esta diminuição ocorre ainda antes do aumento da FSH pelo que pode ser um bom indicador de envelhecimento reprodutivo. Assim, a AMH e a inibina B são consideradas duas hormonas importantes que ajudam a ter uma noção da contagem folicular (22).

5.2 Sinais e Sintomas

Os sinais mais fáceis de identificar pela mulher que está a passar pelo período de transição da menopausa são as irregularidades e os diferentes tamanhos dos ciclos menstruais. No entanto, existem muitos outros sinais e sintomas associados a este período, nem sempre diretamente correlacionados com ele, mas que podem impactar de forma acentuada a vida da mulher (Tabela 1) (21).

Os sintomas mais comumente descritos são os sintomas vasomotores, muito conhecidos por afrontamentos. Os afrontamentos duram vários minutos e começam com uma sensação de rubor que se espalha pela parte superior do corpo. Devem-se a um aumento rápido da temperatura corporal, acompanhado de uma vasodilatação. Pensa-se que os afrontamentos ocorrem devido a um estreitamento fisiológico do sistema termorregulador hipotalâmico que regula a temperatura corporal central em resposta à privação de estrogénio. Em média, duram 4 a 5 anos, mas para cerca de um quarto das mulheres podem durar até 10 anos (2,21).

A privação de estrogénio pode também provocar sinais geniturinários, pois reduz o fluxo sanguíneo para a vagina, o que reduz as secreções vaginais, aumenta o pH da vagina e altera o epitélio vaginal. Os sinais geniturinários incluem a atrofia da vulva e da vagina, secura

vaginal, estreitamento e encurtamento vaginal, prolapso uterino e incontinência urinária. Estas alterações têm implicações, promovendo o aparecimento de dispareunia, irritação e aumento do risco de infecções do trato urinário. A diminuição do desejo sexual é predominante durante a transição da menopausa e pode afetar até 10% das mulheres (21).

Associado a este período de grandes alterações hormonais ocorrem também alterações de humor sendo muitas vezes diagnosticada ansiedade e depressão. O maior risco para a ocorrência destes sintomas está associado a um maior período de transição, nuliparidade, separação matrimonial, sintomas pré-menstruais e fumar (8).

Muitas mulheres relatam problemas relacionados com o sono, no entanto não existe um padrão descrito havendo mulheres que nunca tiveram tais perturbações. Quando ocorrem, podem estar associadas a outros fatores como depressão, ansiedade ou apneia do sono, os quais podem surgir de forma independente ou associados ao aparecimento da menopausa (23).

Destacam-se igualmente as alterações a nível ósseo. O estrogénio promove a ação dos osteoblastos e aumenta a absorção de cálcio no intestino. Assim, com a diminuição do estrogénio na menopausa há um aumento da taxa de reabsorção óssea. A perda óssea aumenta drasticamente a partir de um ano antes da menopausa e persistem até 3 anos, abrandando depois novamente para se aproximar da taxa de perda anterior à menopausa (21).

A osteoporose é uma doença óssea metabólica, bastante comum nas mulheres em fase pós-menopausa, caracterizada por uma baixa massa óssea e pela deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, o que leva a uma redução da resistência óssea e a um aumento do risco de fraturas (24).

Ossos saudáveis requerem remodelação constante, o que é importante para manter a densidade óssea. Existem dois tipos de células que desempenham funções muito importantes neste processo: os osteoblastos e os osteoclastos. O processo normal de remodelação óssea consiste em: primeiro, os osteoclastos são atraídos para a superfície óssea, criando um microambiente ácido entre as células e a superfície óssea, dissolvendo e reabsorvendo o conteúdo mineral do osso. Os osteoclastos sofrem então apoptose e os osteoblastos são atraídos para a superfície óssea, depositando colágeno, que então mineraliza para formar novo osso. Este processo é regulado por várias hormonas, incluindo a hormona paratiroideia, a calcitonina, a 1,25(OH)₂-vitamina D₃ e o estrogénio (25).

A hormona paratiroideia é sintetizada na glândula paratiroideia e é responsável pela absorção do cálcio pelo intestino e estimula a atividade dos osteoclastos. A Vitamina D tem também

um papel importante na regulação da concentração de cálcio atuando de forma semelhante. Já a calcitonina é produzida na tiroide e tem uma ação contrária às referidas anteriormente (25).

Existem duas fases de perda óssea nas mulheres. A primeira fase ocorre principalmente no osso trabecular e começa na menopausa. Isto é provocado pela falta de estrogénio que causa um aumento desproporcional na reabsorção óssea em comparação com a formação óssea. A segunda fase, após 4 a 8 anos, envolve perda óssea trabecular e cortical contínua e lenta, principalmente devido à diminuição da formação óssea. Esta é a perda óssea relacionada com a idade e é a única fase que também ocorre em homens (26).

A primeira fase é definida pela perda óssea associada à menopausa, pois ocorre uma diminuição nos níveis séricos de estrogénio, resultando em alterações ao nível do ciclo da regulação óssea. Esta diminuição implica um aumento da reabsorção óssea, uma diminuição da reabsorção de cálcio e um aumento da excreção deste pelos rins (24). Assim, a remodelação óssea aumenta 2 a 4 vezes acelerando a perda óssea resultando em deterioração da microarquitetura dos ossos e num aumento do risco de fratura. Por este motivo, mulheres em fase pós-menopausa que tenham idade superior a 50 anos devem realizar o teste da densidade mineral óssea e avaliar os fatores de risco para fraturas (26). Este teste mede a densidade dos ossos, pois quantos mais minerais, como o cálcio, estiverem presentes mais denso e resistente se torna o osso. Desta forma conseguimos avaliar o risco de fratura, diagnosticar casos de osteoporose e monitorizar a efetividade de tratamentos para esta patologia. Como resultado, obtemos um *T-score* que é a diferença entre a densidade mineral óssea obtida e 0 (densidade mineral óssea de um jovem adulto saudável). Os resultados são avaliados segundo a classificação da Organização Mundial da Saúde, representados na Tabela 2 (27).

Tabela 1: Sinais e sintomas associados à perimenopausa e menopausa. Adaptado de (2,28).

Sinais e Sintomas	
Irregularidades menstruais	Secura vaginal
Afrontamentos	Atrofia vulvovaginal
Suores noturnos	Sintomas do trato urinário inferior
Perturbações no sono	Dispareunia
Refluxo gástrico	Alterações na tolerância ao álcool

Ansiedade	Depressão
Artralgias	Alterações na capacidade de concentração
Mastalgia	Fadiga crónica
Diminuição da libido	Pele seca
Eczema	Dores de cabeça
Palpitações	Irritabilidade
Problemas de memória	Alterações de humor
Osteoporose	Sarcopenia
Dores musculares	Queda ou enfraquecimento capilar
Aumento de peso	Vertigens

Sintomas do trato urinário inferior incluem a maior frequência miccional, urgência para urinar, dor durante a micção (disúria), gotejamento e incontinência urinária.

Tabela 2: Valores de referência de *T-score* para a Densidade Mineral Óssea (BMD).

Adaptado de (27).

	<i>T-score</i> obtido na BMD
Saudável	≥ -1
Osteopenia	$-1 \leq T\text{-score} \leq -2,5$
Osteoporose	$\leq -2,5$

5.3 Diagnóstico

A grande dificuldade em diagnosticar a menopausa encontra-se no período de transição que a precede e no qual ocorrem grandes variações hormonais. Por este motivo, a menopausa é, na maior parte dos casos, diagnosticada através dos sintomas detetados pela mulher. Este é o caso das mulheres saudáveis com mais de 45 anos de idade e com sintomas (6).

É importante relembrar que na perimenopausa se destacam os sintomas vasomotores e os períodos menstruais irregulares. Já a menopausa associamos a mulheres sem menstruação há

pelo menos 12 meses e que não estão a utilizar contraceção hormonal. Este último fator é importante visto que há pílulas de uso contínuo que impedem a hemorragia de privação, pelo que é de esperar que não ocorra sangramento (21).

No caso de mulheres sem útero, os testes laboratoriais (doseamento hormonal) não poderão ser usados para prever o diagnóstico de menopausa, visto que, devido a esta condição, existem alterações normais nos níveis séricos das hormonas que impedem a obtenção de conclusões pertinentes (29).

Nas mulheres com mais de 45 anos, a probabilidade de se encontrarem em perimenopausa, se já apresentarem sintomas, é superior. Como tal, os testes laboratoriais não são grande ajuda na previsão de um possível diagnóstico de menopausa visto que neste período há grandes alterações nas concentrações séricas das diferentes hormonas ao longo do ciclo pelo que é extremamente impreciso e não permite retirar conclusões (29). Por exemplo, um único nível de FSH pode ser enganador porque a produção de estrogénio não cai a um ritmo constante de dia para dia. Em vez disso, tanto os níveis de estrogénio como os de FSH podem variar muito durante a perimenopausa. Mais importante ainda, um nível baixo de FSH numa mulher que está a ter afrontamentos e alterações menstruais não elimina a probabilidade de ela ainda estar na perimenopausa. Por este motivo, os sintomas, em específico, o período de tempo sem menstruação, são normalmente os indicadores para fazer o diagnóstico (30).

Os testes laboratoriais, como o doseamento sanguíneo da FSH, são utilizados para conduzir o diagnóstico em mulheres com idades compreendidas entre os 40 e 45 anos que apresentem sintomas como alteração do ciclo menstrual e possam, por isso, estar a entrar na menopausa.

No caso de mulheres com menos de 45 anos, a associação dos sintomas à fase de perimenopausa pode não ser tão fácil visto que estamos perante uma possível menopausa precoce. Tal está relacionado com o facto de não ser comum ocorrerem alterações hormonais nesta idade pelo que caso ocorram podem indicar que estamos numa fase de perimenopausa e confirmar a origem dos sintomas permitindo um melhor acompanhamento da mulher (29).

Em qualquer um dos casos, quando os níveis de FSH no sangue são medidos e estão consistentemente iguais ou acima de 30mIU/mL e a mulher não tem menstruação há mais de 1 ano poderá ser feito o diagnóstico de menopausa (30).

6 Terapêutica

A perimenopausa e menopausa são períodos de grandes mudanças e adaptações para a mulher. Tal como vimos nos capítulos anteriores, existem grandes alterações hormonais e começam a surgir variados sinais e sintomas, nem sempre diretamente associados pela mulher a esta fase, mas que têm grandes implicações na sua qualidade de vida. Como tal, surgiu a necessidade de intervir para que este impacto fosse o menor possível. A intervenção pode ser feita de várias formas e em diferentes fases da vida (2).

6.1 Intervenções Não Farmacológicas

A vertente não farmacológica da terapêutica é muito importante visto que a mulher pode ter um papel ativo na sua adoção. A nutrição e a adesão a um estilo de vida saudável têm vindo a demonstrar ter um efeito benéfico na gestão dos sintomas e no aparecimento tardio dos mesmos. No caso das mulheres que já apresentam sintomatologia é recorrente a procura de suplementos alimentares antes de recorrerem a terapêuticas farmacológicas. Sendo assim, nasce a necessidade de perceber um pouco mais sobre os mesmos e o seu impacto nos sintomas da menopausa (2,31,32).

6.1.1 Nutrição

Entre os vários aspetos da promoção da saúde e da adaptação do estilo de vida ao período pré- e pós-menopausa, os hábitos nutricionais são essenciais porque dizem respeito a todas as mulheres, podem ser modificados e têm impacto na longevidade e na qualidade de vida. Durante este período há um aumento na prevalência de doenças como a síndrome metabólica, obesidade, doenças cardiovasculares e osteoporose (31).

Durante a transição para a menopausa, a redução dos níveis de estrogénio tem sido associada à perda de massa magra e ao aumento da massa gorda aumentando o risco de doença cardiovascular e de mortalidade (33). Com o início da menopausa e devido à falta do estrogénio, o metabolismo basal do corpo feminino diminui significativamente. O efeito supressor da fome do estrogénio nos recetores-alfa do sistema nervoso central também é reduzido, resultando numa maior ingestão de calorias. Devido a estas alterações, o corpo responde secretando fatores de crescimento que vão induzir uma angiogénese adaptativa, uma elevada atividade metabólica e um maior consumo de oxigénio, resultando na produção excessiva de radicais livres de oxigénio. Por este motivo, ocorre uma maior produção de

citocinas pró-inflamatórias que desempenham um papel fundamental na aceleração do dano vascular (31).

Como resultado das alterações metabólicas dão-se igualmente alterações do perfil lipídico, com um aumento de 10 a 15% nos níveis de colesterol LDL e triglicéridos e níveis de colesterol HDL ligeiramente mais baixos. Promove também um aumento do IMC, sendo o risco de obesidade central/abdominal 5 vezes maior. Existe também um aumento da pressão arterial por maior sensibilidade ao sal contribuindo para a retenção de líquidos (34).

Neste período, uma mudança no estilo de vida retarda o desenvolvimento das doenças associadas, tornando-as mais suportáveis e conseqüentemente facilitando a vida quotidiana. No caso da obesidade ou do excesso de peso, a perda de apenas 5 kg melhora a tolerabilidade dos afrontamentos em 30%. Torna-se assim de extrema importância o cuidado reforçado na alimentação destas mulheres (31).

A dieta mediterrânea é uma dieta muito recomendada em todas as fases da vida e em particular durante a menopausa pelos seus potenciais benefícios. A presença de antioxidantes como o beta-caroteno, bem como das vitaminas C e E, protegem contra os efeitos do stress oxidativo, enquanto o magnésio melhora o metabolismo energético, o transporte transmembranar e a função muscular esquelética (34). As fontes de proteínas são provenientes principalmente de plantas, frutos secos, peixe ou fontes alternativas de ácidos gordos ómega-3. As gorduras são obtidas através de vegetais, já os hidratos de carbono obtêm-se a partir de cereais integrais. Nesta dieta são incluídas pelo menos cinco porções de frutas e legumes por dia e um consumo moderado de produtos lácteos (33). Assim, é reconhecida como uma dieta completa e rica em produtos que permitem reduzir os riscos associados à diminuição de estrogénio. Há provas de que a dieta mediterrânica afeta a gestão do peso, o controlo do açúcar no sangue e as doenças cardiovasculares (31).

A ingestão adequada de líquidos é também extremamente importante. O estrogénio e a progesterona afetam o equilíbrio de fluidos e eletrólitos, afetando o estímulo da sede, o que pode resultar numa diminuição significativa da ingestão de líquidos (31).

Outro dos grandes problemas associados à menopausa está relacionado com a osteoporose e também aqui a alimentação tem um papel crucial. Entre os fatores nutricionais, a saúde óssea pode ser afetada negativamente por um estado nutricional anormal, como o excesso de peso, a obesidade, a desnutrição ou sarcopenia, a deficiência de vitamina D, a hipercalciúria e os distúrbios de má absorção. A ingestão adequada de cálcio e vitamina D, a prática de exercício

físico regularmente, deixar de fumar e a diminuição da ingestão de álcool ajudam a melhorar a densidade óssea e a prevenir a osteoporose e fraturas em adultos mais velhos (31,34).

A alimentação, e o conhecimento sobre esta temática, ajudam a gerir alguns dos sintomas que muitas mulheres sofrem nesta fase da sua vida. Serve então para reforçar a ideia de que não deve ser ignorada a importância de cuidar da alimentação e os benefícios que esta pode trazer para a saúde, em especial na menopausa (31).

6.1.2 Suplementos Alimentares

A procura por tratamentos alternativos à terapia hormonal, por potenciais riscos associados a esta última, tem levado muitas mulheres a recorrerem a suplementos alimentares como uma abordagem viável e segura para a gestão dos sintomas da menopausa (32,35,36).

Os nutracêuticos, definidos como alimentos, partes de alimentos ou plantas que proporcionam benefícios médicos e de saúde, têm sido amplamente prescritos como uma alternativa complementar às terapias convencionais. Um estudo clínico recente demonstrou que uma combinação de isoflavonas de soja, *black cohosh*, *Chaste Tree* e *Evening Primrose* é eficaz na redução significativa de afrontamentos, problemas de sono, depressão e irritabilidade em mulheres em pós-menopausa. Além de melhorar os sintomas da menopausa, esta combinação também diminuiu os níveis de proteína C-reativa, LDL e triglicédeos, sem demonstrar efeitos adversos significativos (35,36).

As isoflavonas de soja, particularmente a daidzeína e genisteína, são reconhecidas pela sua capacidade de reduzir a frequência e severidade dos afrontamentos e suores noturnos, além de melhorar o equilíbrio lipídico e a qualidade de vida destas mulheres no geral. São responsáveis por exercer efeitos semelhantes ao estrogénio, atuando em dois recetores diferentes, os ER α , predominante no tecido mamário e uterino, e ER β , predominante no sistema cardiovascular, trato urogenital e ossos. Estas apresentam uma maior afinidade para este último recetor. Há também evidências de que as isoflavonas possam diminuir o risco de cancro sensíveis ao estrogénio, devido à sua afinidade para o ER β , que parece suprimir a proliferação de células cancerígenas induzida pelo ER α . Estas têm ganho popularidade como um tratamento alternativo para sintomas da menopausa para pessoas que não podem ou não querem fazer terapia de substituição hormonal (35).

Além das isoflavonas, os extratos do rizoma da erva-de-são-cristóvão (*Actaea racemosa*), tem demonstrado eficácia em aliviar os sintomas da menopausa, incluindo efeitos vasomotores, ansiedade, depressão e atrofia vaginal. Além disso, melhora a qualidade do sono em mulheres

em fase pós-menopausa e promove a maturidade vaginal e a atividade dos osteoblastos. Estes benefícios, comparáveis a baixas doses de estradiol transdérmico, são acompanhados de um perfil de risco-benefício favorável. O extrato do fruto do arbusto *Vitex agnus-castus*, é conhecido por regular ciclos menstruais irregulares e aliviar os sintomas da menopausa. Estudos indicam que pode normalizar aproximadamente 67% dos ciclos irregulares e reduzir os sintomas associados à menopausa entre 25 a 50% (32,35).

A prímula (*evening primrose*), extrato das sementes da planta *Oenothera biennis*, embora tenha mostrado resultados variáveis, em alguns estudos é indicado que pode reduzir a severidade dos afrontamentos e melhorar indicadores de qualidade de vida relacionados à atividade social e sexual (35).

Outras plantas, como o trevo-violeta (*red clover*), extrato das flores e folhas da planta *Trifolium pratense*, são geralmente seguras e eficazes a aliviar os sintomas da menopausa, mas requerem precaução devido à sua atividade estrogénica, especialmente em doentes com histórico de cancro hormono-dependente ou quando tomado concomitantemente com anticoagulantes (35).

Um dos grandes problemas com terapias à base de suplementos alimentares é que estas não são rigorosamente regulamentadas como os medicamentos, por isso a qualidade e a segurança podem variar entre marcas ou até mesmo entre lotes da mesma marca. Esses compostos também podem interagir com medicamentos prescritos, resultando em eventos adversos perigosos (32).

Embora os suplementos alimentares possam representar uma alternativa promissora às terapias tradicionais para a gestão dos sintomas da menopausa, a orientação profissional é essencial para garantir o uso seguro e eficaz desses suplementos, dada a variabilidade na resposta individual e nos perfis de segurança dos produtos disponíveis no mercado. Com a devida supervisão, os suplementos alimentares podem ser uma opção valiosa para melhorar a qualidade de vida das mulheres durante a menopausa (32,35,36).

6.1.3 Alterações no Estilo de Vida

As alterações no estilo de vida devem representar uma abordagem inicial e complementar às terapias farmacológicas para a gestão de alguns sintomas associados à menopausa. Estratégias simples, como reduzir a temperatura ambiente, vestir-se em camadas, manter um ventilador por perto e evitar bebidas quentes, cafeína e alimentos picantes, podem ajudar a minimizar os afrontamentos. Embora não existam ensaios clínicos robustos que confirmem os efeitos de

evitar "gatilhos" como álcool, cafeína e alimentos picantes, estas recomendações são comumente dadas e podem ser benéficas para algumas mulheres. Adicionalmente, a cessação tabágica é crucial, pois fumar está associado ao aumento da frequência dos sintomas vasomotores, oferecendo um incentivo adicional para encorajar mulheres na fase da perimenopausa a parar de fumar (2,16,37).

Técnicas para diminuir a temperatura corporal, como a aplicação de panos frios na testa, mostraram ser eficazes num estudo não controlado, onde mulheres em pós-menopausa relataram melhorias nos problemas de sono e na frequência dos sintomas vasomotores após quatro semanas (37).

O exercício físico regular é frequentemente sugerido para melhorar a saúde geral e a qualidade de vida durante a menopausa. Estudos indicam que a perda de peso, especialmente em mulheres obesas, está associada à redução da frequência e severidade dos sintomas vasomotores (37). Esta redução poderá estar relacionada com o impacto que o exercício físico tem na perda de peso (31). Por outro lado, atividades como o yoga, meditação e as práticas de *mindfulness* poderão ser uma mais-valia na gestão de sintomas neurológicos, ansiedade e depressão (37). Intervenções baseadas em *mindfulness* têm mostrado efeitos positivos na qualidade de vida e na redução dos sintomas da menopausa. Esta prática pode ajudar a gerir o stress e melhorar o bem-estar geral, tornando-se uma opção atraente para muitas mulheres (16).

A terapia cognitivo-comportamental, demonstrou ser eficaz na melhoria dos sintomas depressivos. Um estudo de intervenção, realizado ao longo de 12 semanas, mostrou que mulheres submetidas a esta terapia relataram maiores alterações nos sintomas depressivos em comparação com o grupo controlo (37). A terapia cognitivo-comportamental, que inclui psicoeducação, técnicas de relaxamento, respiração controlada e estratégias cognitivas e comportamentais, provou ser benéfica tanto para sobreviventes de cancro de mama quanto para mulheres saudáveis na menopausa. Estas técnicas têm vindo a mostrar-se muito úteis no alívio da ansiedade e depressão associadas à menopausa (37).

Portanto, as alterações no estilo de vida representam uma estratégia essencial e complementar às terapias farmacológicas, com potencial para melhorar significativamente a qualidade de vida das mulheres na menopausa. Por isso, estas devem ser adotadas por todas as mulheres em qualquer estadio deste processo fisiológico (2,16,31).

6.2 Abordagens Farmacológicas

As abordagens farmacológicas para a gestão da menopausa incluem tanto terapias hormonais quanto não hormonais, refletindo a necessidade de tratamentos personalizados e seguros. As terapias hormonais, frequentemente baseadas na reposição de estrogénio e progesterona, são eficazes na redução dos sintomas vasomotores e na prevenção da perda óssea, mas podem apresentar riscos que necessitam de uma avaliação criteriosa. Alternativamente, as abordagens não hormonais, que incluem o uso de antidepressivos e outros agentes farmacológicos, oferecem opções para mulheres que não podem ou preferem não utilizar tratamentos hormonais, proporcionando alívio sintomático com um perfil de segurança favorável. Esta diversidade de tratamentos permite uma abordagem abrangente e adaptada às necessidades individuais de cada mulher durante a menopausa (37).

6.2.1 Terapêutica Não-Hormonal

A terapêutica não-hormonal para a menopausa tem sido alvo de estudos para perceber de que forma pode ser útil na gestão dos sintomas associados a este período da vida da mulher. Esta alternativa envolve classes terapêuticas aprovadas para o tratamento de outras patologias, mas que têm impacto nos sintomas mais comuns da menopausa. As classes mais comumente utilizadas para o tratamento dos sintomas vasomotores são os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (SSRI), inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (SNRI) e a gabapentina. Mais recentemente surgiram os antagonistas da neurocinina B onde se insere o fezolinetant, o mais recente fármaco aprovado pela FDA para o tratamento dos sintomas vasomotores associados à menopausa. Neste momento o fezolinetant já está aprovado e autorizado para ser comercializado em Portugal (37–39).

Os SSRI são medicamentos utilizados para o tratamento da depressão, no entanto podem igualmente ser úteis no tratamento de sintomas vasomotores ligeiros a moderados. Mostram também efeitos positivos nas perturbações de sono e no aumento de peso e um menor impacto na libido da mulher. Dentro desta classe podemos encontrar a paroxetina, o escitalopram e o citalopram. Destes apenas a paroxetina está aprovada pela FDA para este fim. É importante referir que existem outros fármacos inseridos nesta classe farmacoterapêutica mas que não apresentaram resultados estatisticamente relevantes no tratamento dos sintomas pelo que não são considerados como uma opção disponível, destes é exemplo a sertralina e a fluoxetina (40).

Os inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina, são uma classe alternativa, mas bastante semelhante. Também estes estão indicados no tratamento da depressão e apresentam efeitos muito semelhantes e benéficos aos descritos na classe anterior no que se refere ao tratamento dos sintomas da menopausa. Segundo a literatura a desvenlafaxina e a venlafaxina são os medicamentos desta classe mais aconselhados para este propósito. Quando prescritos é necessário informar o doente que poderá sentir tonturas ou náuseas que deverão melhorar ao fim de 1 a 2 semanas (39,40).

Apesar de todos os benefícios promovidos pelo tratamento com estes medicamentos é importante ter em atenção alguns riscos associados aos mesmos (2). Tanto os Inibidores da recaptação da serotonina (SSRI) como os inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (SNRI) devem ser prescritos com precaução em doentes que apresentem convulsões não controladas, perturbações bipolares, insuficiência renal ou hepática, hiponatremia não controlada e hipertensão mal controlada, bem como a utilização concomitante de outros SSRI ou SNRI e polimorfismos pertinentes nas vias enzimáticas do citocromo P450 (37). Não é aconselhada a toma de SSRIs, em especial a paroxetina e a fluoxetina, a mulheres que estejam em tratamento com tamoxifeno, uma vez que estes fármacos promovem a inibição do CYP2D6 impedindo a conversão do tamoxifeno no seu metabolito mais ativo tendo desta forma implicações na sua eficácia (41). Uma vez que muitas mulheres com cancro ou que sobreviveram ao mesmo se encontram a tomar SSRI ou SNRI como substituição da terapêutica hormonal, é de extrema importância ter em atenção a interação com o tamoxifeno que pode estar na base do tratamento do cancro (39). Como tal, são aconselhadas opções mais seguras como a venlafaxina, desvenlafaxina, escitalopram ou citalopram (42,43). Por último, os SSRI apresentam risco de fraturas ósseas uma vez que a serotonina tem implicações ao nível do metabolismo ósseo. Por este motivo deverá ser tido em consideração este facto na escolha da terapêutica mais adequada de mulheres que tenham desenvolvido défices de densidade óssea não esquecendo nunca que este é um risco por si só da menopausa, requerendo monitorização regular (38,44).

A gabapentina é um antiepilético utilizado no tratamento da epilepsia e da dor neuropática. Alguns estudos demonstraram que este fármaco tinha efeitos positivos na frequência e gravidade dos sintomas vasomotores podendo mesmo, em doses maiores, igualar os efeitos do estrogénio. No entanto, estas doses têm um potencial limitado devido aos efeitos adversos associados, tais como dores de cabeça, tonturas e desorientação (45).

Ainda assim, também a toma deste medicamento em doses normais pode resultar em efeitos adversos sendo os mais descritos tonturas e sonolência que costumam cessar ao fim de 4 semanas. A sonolência provocada pode ser benéfica em mulheres que sofram de perturbações de sono pelo que deve ser considerado quando existam estes 2 sintomas em conjunto (2,37–39,44,46).

Embora menos utilizado a oxibutinina é outra alternativa terapêutica recomendada. A sua indicação terapêutica é relativa ao tratamento da bexiga hiperativa e da incontinência urinária de urgência, mas estudos revelaram que em determinadas doses melhora de forma relevante sintomas vasomotores moderados a graves. A sua limitação encontra-se nas implicações a longo-prazo, visto que demonstrou estar relacionado com um declínio cognitivo (37,38,44,47).

Existem ainda outros medicamentos que apresentam evidência de melhorar os sintomas vasomotores, no entanto, foram feitas revisões terapêuticas pela *The North American Menopause Society* que declinaram a sua recomendação, destes é exemplo a pregabalina, a clonidina e o suvorexant (37,38).

A pregabalina é um fármaco aprovado para o tratamento da dor neuropática e convulsões. Foi utilizado em mulheres para o tratamento dos sintomas da menopausa e alcançou resultados positivos quando administradas 75mg ou 150mg, 2 vezes ao dia (38). No entanto, estes estudos demonstraram que os efeitos negativos eram superiores aos positivos uma vez que houve um elevado número de notificações de efeitos adversos tais como tonturas e dificuldades cognitivas (37). Para além disso, é importante realçar que o facto deste fármaco ser considerado uma droga de abuso implica que estes estudos sejam limitados. Desta forma, conclui-se que não será a opção terapêutica mais adequada para a situação em questão (44,48).

A clonidina é um agonista alfa-2 adrenérgico que é geralmente utilizado no tratamento da hipertensão arterial (49). Demonstrou ter efeitos ao nível dos sintomas vasomotores, no entanto, estes não eram superiores aos dos SSRIs, SNRIs ou da gabapentina. Como tal, já era de esperar que não fosse tão utilizado para este fim mas o que o torna não recomendado são os seus efeitos adversos (38). Hipotensão, tonturas, dores de cabeça, boca seca, sedação e obstipação são alguns deles. Existe ainda risco de um aumento acentuado da pressão arterial quando se para de tomar a medicação de forma repentina (37,44).

Com uma abordagem diferente dos anteriormente mencionados, e embora não seja comercializado em Portugal, o suvorexant é o primeiro fármaco da classe dos antagonistas dos recetores da orexina (37). A orexina aumenta a ingestão de alimentos e a duração da vigília, pelo que ao antagonizar o seu efeito, o suvorexant vai diminuir os despertares noturnos (50). Alguns estudos demonstraram que esta ação levava a que os sintomas vasomotores noturnos diminuíssem. Contudo, este não é muito recomendado porque os seus efeitos se focam nos sintomas noturnos não tendo qualquer efeito nos diurnos, sendo estes os mais comuns e com mais repercussões na qualidade de vida da mulher (38,51).

Terminando a análise dos medicamentos com uso *off-label* na gestão dos sintomas associados à menopausa, podemos focar-nos na mais recente classe terapêutica, os antagonistas da neurocinina B. Esta surgiu com base no estudo dos mecanismos fisiológicos que estão na origem dos sintomas, sendo por isso promissora (39).

Os antagonistas da neurocinina B surgiram do estudo e interpretação das vias de sinalização que permitiam regular a temperatura corporal e quais as alterações que ocorriam com a diminuição do estrogénio decorrente do aparecimento da menopausa (37). Foi descoberto que os recetores NK3 (NK3R) permitiam a modulação do centro termorregulador pelo que este poderia ser um excelente alvo para o tratamento dos sintomas vasomotores. Este recetor encontra-se expresso maioritariamente nos neurónios do sistema nervoso central, os neurónios Kisspeptina/Neurocinina B/Dinorfina (KNDy). Quando ligado à neurocinina B ocorre uma estimulação das vias de sinalização da termorregulação que culmina no aumento da temperatura corporal. No entanto, quando ligado ao estrogénio há uma inibição desta cadeia desencadeando o efeito oposto. Desta forma, a regulação da temperatura ocorre normalmente ao longo da vida da mulher. Quando atinge a menopausa há uma redução acentuada dos níveis de estrogénio que vão levar à desregulação do normal controlo da temperatura promovendo os sintomas vasomotores descritos. Como alternativa à reposição dos níveis de estrogénio surgiu o fezolinetant, um antagonista da neurocinina B, impedindo que estas vias de sinalização sejam excessivamente estimuladas e restaurando a sensibilidade do centro termorregulador, tal como se pode ver pela explicação contida no Anexo I (52). Este foi o primeiro fármaco aprovado pela FDA para este fim, demonstrando ser bastante seguro sendo o efeito adverso mais comum a dor de cabeça. É importante reforçar a ideia de que o fezolinetant atua apenas nos sintomas vasomotores e nos sintomas que podem surgir destes, tal como as perturbações de sono (38). Alterações de humor, problemas geniturinários, sexuais, cardiovasculares, metabólicos e relacionados com a densidade óssea não têm

qualquer resposta pelo que é necessário interpretar a situação clínica de forma individual e avaliar a necessidade ou não de administrar esta terapêutica ou qualquer outra de forma concomitante (44).

Podemos concluir com esta análise que as alternativas à terapêutica de substituição hormonal centralizam a sua ação nos sintomas vasomotores. Sendo estes os mais comuns, permitem que grande parte das mulheres possam ser tratadas e vejam a sua qualidade de vida restabelecida. Na Tabela 3, encontram-se apresentadas as posologias dos fármacos recomendadas, segundo os estudos efetuados (39).

Apesar de as *guidelines* indicarem o tratamento hormonal como terapêutica *standard*, existe um elevado número de mulheres que apresentam situações clínicas que tornam esta terapêutica arriscada. Assim as alternativas não hormonais ganham uma elevada importância pois permitem que o maior número possível de mulheres tenha resposta para a sua sintomatologia (37,38,52).

Tabela 3: Dosagens sugeridas para tratamento com fármacos não hormonais. Adaptado de (37).

	Medicamento	Dose	Posologia
SSRIs	Sal de paroxetina	7,5mg	Dose única
	Paroxetina	10-25mg/d	Começar com 10mg/d
	Citalopram	10-20mg/d	Começar com 10mg/d
	Escitalopram	10-20mg/d	Começar com 10mg/d
SNRIs	Desvenlafaxina	100-150mg/d	Começar com 25-50 mg/d e aumentar essa quantidade todos os dias
	Venlafaxina	37,5-150mg/d	Começar com 37,5mg/d
Gabapentinóides	Gabapentina	900-2,400mg/d	Começar com 100-300mg à noite, depois adicionar 300mg à noite e depois uma dose separada de 300mg de manhã
Antagonista da	Fezolinetant	45mg/d	Dose única

neurocinina B			
---------------	--	--	--

6.2.2 Terapêutica de Substituição Hormonal

A terapia de substituição hormonal (TSH) envolve a reposição das hormonas cujo nível vai diminuindo durante a transição para a menopausa. Para aliviar os sintomas associados a esta fase da vida, as terapias hormonais tradicionais incluem estrogénio e progesterona para mimetizar as hormonas produzidas normalmente pelo ovário (53). De acordo com as *guidelines*, este tipo de terapêutica é considerada a mais efetiva e é a primeira opção, nos 10 anos seguintes ao início da menopausa, em mulheres com menos de 60 anos sem contraindicações ou riscos para a mesma. Os sintomas vasomotores são o alvo principal do tratamento, mas existem outros sintomas que apresentam melhorias na sequência da mesma (2). A terapêutica hormonal está aprovada para os sintomas vasomotores mais incomodativos, para a prevenção da osteoporose em mulheres em fase de pós-menopausa, em casos de insuficiência ovárica prematura e na menopausa precoce (54).

Existem 3 categorias principais, tendo em conta a composição hormonal. A terapia de estrogénio, de progesterona e a terapia combinada que apresenta tanto estrogénio como progesterona. É importante referir que mulheres que não tenham sido sujeitas a uma histerectomia não devem fazer terapêuticas de substituição apenas com estrogénio, deverá ser sempre adicionada uma progesterona para conferir proteção contra o cancro endometrial (2,3,38,54).

A terapêutica de substituição hormonal com estrogénio é a intervenção mais eficaz para os sintomas vasomotores, mas também melhora os sintomas de atrofia vaginal e genital. Existem variadas formulações, nomeadamente oral, transdémica e vaginal, com diferentes doses para conseguir responder às necessidades do maior número de mulheres. Idealmente a dose prescrita deve ser a menor dose eficaz. No caso das formulações vaginais, estas podem ser de atuação sistémica ou local, dependente da dose. Os estrogénios vaginais locais de baixa dose são uma excelente opção para tratar sintomas geniturinários e uma vez que não apresentam uma grande absorção sistémica, não necessitam da administração concomitante de progesterona em mulheres com útero (2,3,38,54).

É também importante perceber a composição de cada alternativa, visto que existem derivados mais potentes que outros. As formulações conhecidas apresentam 17 β -estradiol micronizado, estrogénios equinos conjugados e etinilestradiol. O primeiro tem uma estrutura química

semelhante ao estrogénio produzido pelos ovários enquanto os restantes foram produzidos com base na estrutura do original. O etinilestradiol é cerca de 4 vezes mais potente do que os restantes e como tal deve ser evitado em mulheres obesas, fumadoras, hipertensas e que sofram de enxaquecas. Em mulheres com neoplasias malignas sensíveis ao estrogénio ou com antecedentes está contraindicada a utilização de terapêuticas com esta hormona na sua constituição, pelo que devem ser consideradas as alternativas terapêuticas com progesterona (38).

Esta opção terapêutica apresenta, como todas as outras, efeitos adversos onde se insere a sensibilidade mamária, hemorragia vaginal e náuseas (2,38).

As formulações de progesterona incluem na sua constituição progesterona micronizada, levonorgestrel, acetato de noretindrona ou acetato de medroxiprogesterona. Também nestas, apenas o primeiro constituinte é quimicamente parecido à progesterona produzida naturalmente pelo corpo lúteo. Nas alternativas existentes no mercado, encontram-se aquelas administradas por via oral e os sistemas intrauterinos (38).

A TSH de progesterona é utilizada em mulheres com útero que estejam a utilizar formulações de estrogénio, de forma a conferir proteção contra o cancro do endométrio. Pode também ser utilizada, no caso do dispositivo intrauterino, por ter a ação adicional de contraceção em mulheres que estejam na fase de transição para a menopausa e que por isso ainda têm possibilidade de engravidar. Esta opção deve ser considerada em mulheres com contraindicação para a terapêutica com estrogénio (2,3,38,54).

Resta assim abordar a TSH combinada, que apresenta na sua composição tanto o estrogénio como a progesterona. Esta é a alternativa mais comumente utilizada, sendo que existem 2 formulações disponíveis, a oral e a transdérmica. Algumas mulheres a fazer este tratamento relataram sentir inchaço e alterações de humor (38).

Em cada uma das formulações apresentadas, independentemente da composição, é de extrema importância que o tratamento seja feito de forma correta. Existem várias formas de administração destas terapêuticas pelo que é importante que não haja dúvidas por parte da mulher quando inicia o tratamento (2,3,38,54).

No caso da terapêutica de estrogénio, existem os pensos transdérmicos que são aplicados 2 vezes por semana ou 1 vez por semana, estes não são retirados em nenhuma atividade do dia-a-dia. No caso da terapêutica oral, trata-se de um pequeno comprimido que é tomado diariamente, idealmente à mesma hora. Por último temos as formulações vaginais, sendo o

anel vaginal a mais comum é o que é colocado e trocado a cada 3 meses. Nas Tabelas 4 e 5 podemos ver em maior pormenor as alternativas existentes no mercado americano e português (38,55).

Tabela 4: Doses de TSH de estrogénio existentes no mercado norte americano. Adaptado de (38).

Formulação	Forma Farmacêutica	Dose	Frequência de administração
17β-estradiol	Penso	0.025-0.1 mg	2 vezes por semana ou 1 vez por semana
	Gel	0.25 mg -1.25 mg	Diariamente
	Spray	0.021/90 µL	
	Comprimido	0.5-2.0 mg	
	Creme vaginal	1 g	Todas as noites durante 2 semanas seguida por 2 vezes por semana
	Comprimido vaginal	10 µg	
	Anel vaginal	3 mg	Repór a cada 90 dias
	Óvulos	4 ou 10 µg	Todas as noites durante 2 semanas seguida por 2 vezes por semana
Estrogénio equino conjugado	Comprimido	0.3 mg -1.25 mg	Diariamente
Estrogénio conjugado	Comprimido	0.3 mg -1.25 mg	Diariamente
	Creme vaginal	0.5 g - 2 g	Diariamente durante 21 dias seguido de 7 dias de descanso, em ciclo
		0.3 mg -1.25 mg	2 vezes por semana
Estrogénio esterificado	Comprimido	0.3 mg -1.25 mg	Diariamente

Tabela 5: Doses de TSH de estrogénio existentes no mercado português. Adaptado de (55).

Formulação	Forma Farmacêutica	Dose	Frequência de administração
17 β -estradiol	Comprimido	2 mg	Diariamente
	Sistema transdérmico	25 μ g/24h	Semanal
		50 μ g/24h	
		75 μ g/24h	
		25 μ g/24h	Bissemanal
		50 μ g/24h	
		100 μ g/24h	
	Gel	1 mg/g	Diariamente
Spray	1,53 mg/ pulverização	Diariamente	

A TSH de progesterona tomada oralmente é diária, tal como a de estrogénio. Já no caso do dispositivo intrauterino, este é aplicado pelos profissionais de saúde e tem uma durabilidade de 5 anos. Podemos encontrar essa informação esquematizada nas Tabelas 6 e 7 (3,54,55).

Tabela 6: Doses de TSH de progesterona existentes no mercado norte americano. Adaptado de (38).

Formulação	Forma Farmacêutica	Dose	Frequência de administração
Progesterona micronizada	Oral	100-300 mg	Diariamente
Acetato de medroxiprogesterona		2.5 mg -10 mg	
Noretindrona		0.35 mg	

Acetato de Noretindrona		5 mg	
Acetato de magesrol		20 mg – 40mg	
Levonorgestrel	Sistema intrauterino	52 mg	5 anos

Tabela 7: Doses de TSH de progesterona existentes no mercado português. Adaptado de (55).

Formulação	Forma Farmacêutica	Dose	Frequência de administração
Diprogesteron	Comprimido	10 mg	Diariamente
Acetato de nomegestrol		5 mg	
Acetato de Noretisterona		10 mg	
Progesterona micronizada		100 mg	
		100 mg – 200mg	
Levonorgestrel	Sistema intrauterino	20 µg/24h	5 anos

Por último, a terapêutica combinada, é utilizada em formato de penso transdérmico 1 ou 2 vezes por semana, dependente da opção aconselhada. Pode também ser tomada sob a forma oral de forma cíclica ou continuada. A forma cíclica inclui a toma de estrogénio, progesterona e a combinação dos dois em doses diferentes ao longo do ciclo. Os comprimidos estão organizados de forma sequencial pelo que a mulher só precisa de os tomar de forma seguida e as doses serão administradas de forma correta. Se for tomada de forma contínua, tanto o estrogénio como a progesterona estão na composição de todos os comprimidos. Em casos de risco de cancro do endométrio, a terapêutica contínua parece ser mais segura na proteção visto

que todos os dias é ingerida uma certa concentração de progesterona. Nas Tabelas 8, 9 e 10 encontra-se resumida toda a informação (38,55).

Tabela 8: Doses de TSH transdérmica combinada existentes no mercado norte americano. Adaptado de (38).

Estrogénio	Progesterona	Dose	Frequência de administração
17 β -estradiol	Acetato de magesrol	0.05 mg + 0.14 mg	2 vezes por semana
		0.05 mg + 0.25 mg	
17 β -estradiol	Levonorgestrel	0.045 mg + 0.015 mg	1 vez por semana

Tabela 9: Doses de TSH oral combinada existentes no mercado norte americano. Adaptado de (55).

Tipo de administração	Estrogénio	Progesterona	Dose	Frequência de administração
Cíclica	Estrogénio equino conjugado	Acetato de medroxiprogesterona	0.625 mg + 5 mg	Estrogénio-diariamente Progesterona-Dias 15 a 28
	17 β -estradiol	Progesterona micronizada	0.025 mg - 0.1 mg + 200 mg	Estrogénio-diariamente Progesterona-Dias 10 a 14
Continuamente	Estrogénio equino conjugado	Acetato de medroxiprogesterona	0.625 mg + 2.5 mg	Diariamente
			0.625 mg + 5 mg	
			0.3 mg + 1.5 mg	
			0.45 mg +	

			1.5 mg	
	Etinilestradiol	Acetato de Noretindrona	0.0025 mg + 0.5 mg	
			0.005 mg + 1 mg	
	17 β -estradiol	Acetato de Noretindrona	0.5 mg + 0.1mg	
			0.1 mg + 0.5 mg	
	17 β -estradiol	Progesterona micronizada	1 mg + 100 mg	
	17 β -estradiol	Drospirenona	1 mg + 0.5 mg	

Tabela 10: Doses de TSH oral combinada existentes no mercado português. Adaptado de (55).

Tipo de administração	Estrogénio	Progesterona	Dose	Frequência de administração
Cíclica	Valerato de estradiol	Norgestrel	2 mg + 50 μ g	21 comprimidos: Estrogénio- Primeiros 11 dias Combinado- 10 últimos dias
	17 β -estradiol	Acetato de Ciproterona	2 mg - 1 mg	Estrogénio- primeiros 11 dias Combinado- 10 últimos dias
	Valerato de estradiol	Acetato de medroxiprogesterona	2 mg - 10 mg	Estrogénio- primeiros 11 dias

				Combinado- 10 últimos dias
	17 β -estradiol	Acetato de noretisterona	1 mg - 1 mg	28 comprimidos: Estrogénio- primeiros 16 dias Combinado- últimos 12 dias
	17 β -estradiol	Didrogesterona	2 mg - 10 mg	28 comprimidos: Estrogénio- primeiros 14 dias Combinado- últimos 14 dias
	17 β -estradiol	Acetato de noretisterona	2 mg - 1 mg	28 comprimidos: Estrogénio- primeiros 12 dias Combinado- próximos 10 dias Progesterona- últimos 6 dias
Continuamente	17 β -estradiol	Acetato de noretisterona	0,5 mg – 0,1 mg	Diariamente
	17 β -estradiol	Acetato de noretisterona	1 mg – 0,5 mg	
	17 β -estradiol	Drospirenona	1 mg – 2 mg	
	17 β -estradiol	Didrogesterona	1 mg + 5 mg	
	17 β -estradiol	Acetato de	2 mg + 1	

		noretisterona	mg	
	Valerato de estradiol	Dienogest	2 mg – 2 mg	

Estas terapêuticas podem ser feitas por um curto período, normalmente até 5 anos, visto que muitos dos sintomas diminuem após a mulher alcançar a menopausa. Assim é aconselhado que a mulher vá tentando, de forma gradual, parar a terapêutica a cada 6 a 12 meses para averiguar se necessita de continuar a mesma (2).

Quando falamos do tratamento de substituição é necessário não esquecer que as mulheres que se encontram em fase de transição para a menopausa ainda estão em condições de engravidar. Posto isto é necessário ter em atenção a utilização de contraceção para que não ocorra uma gravidez indesejada. Existem vários tratamentos para os sintomas da perimenopausa que têm igualmente ação de contraceção, incluindo a pílula anticoncepcional oral combinada, o adesivo, o anel vaginal ou um dispositivo intrauterino de progesterona combinado com estrogénio vaginal, oral para efeito tópico ou sistémico. As opções que apenas incluem progesterona, para o caso de mulheres em que o estrogénio é contra-indicado ou não é tolerado, apresentam-se sob a forma de progesterona oral, implantável ou injetável (38).

Posto isto, é de fácil perceção que existem variadas alternativas terapêuticas e com diferentes formas de administração. É assim de realçar o papel interventivo do farmacêutico no auxílio da adesão à terapêutica (2).

6.3 Análise Crítica Relativa à Terapêutica de Substituição Hormonal

A terapêutica de substituição hormonal foi amplamente utilizada para o tratamento dos sintomas associados à menopausa. Este paradigma foi colocado em questão quando em 2002 foram lançados os resultados da *Women's Health Initiative* (WHI) que sugeriam que os efeitos benéficos do estrogénio podiam não ser superiores aos efeitos nocivos do mesmo. Estes resultados foram bastante alarmantes visto que milhões de mulheres se encontravam a fazer este tipo de terapêutica, não só para o tratamento da menopausa como para prevenção de doenças cardiovasculares e osteoporose. Assim surgiu o interesse em perceber qual o verdadeiro impacto das terapêuticas hormonais e quais os riscos que acarretam (38).

Os dados da WHI vieram mostrar, ao contrário do que se pensava, que a terapêutica hormonal aumentava o risco de as mulheres desenvolverem cancro da mama, doenças cardiovasculares e tromboembolismo venoso. Instaurou-se assim um ambiente de incerteza e dúvida que promoveu o início de muitos estudos. Foi então realizado um estudo de acompanhamento da WHI ao longo de 20 anos onde se concluiu que a terapêutica combinada aumentava a incidência de cancro da mama enquanto a terapêutica de estrogénio diminuía. No entanto, outros estudos observacionais de larga escala indicavam que ambas as opções terapêuticas aumentavam o risco. Segundo a *North American Menopause Society* o risco era raro para a terapia combinada e era reduzido para a terapia de estrogénio. Assim, surgiu a necessidade de avaliar os estudos e perceber quais as diferenças que pudessem estar na origem destes resultados contraditórios. A mesma discrepância era notada nos resultados referentes às doenças cardiovasculares e tromboembolismo venoso. Destacaram-se 2 fatores importantes a ter em conta, a idade e tempo decorrido desde que a mulher iniciou a menopausa, dando origem à hipótese do tempo, e o tipo de progesterona que estava na constituição da terapêutica usada em cada estudo (2,38,54).

A hipótese do tempo refere que o risco das terapêuticas difere consoante a idade de início da mesma e o tempo decorrido desde a menopausa, para além da idade das mulheres no momento dos estudos em questão. Na WHI a média de idades encontrar-se-ia nos 63 anos, cerca de 10 anos após a idade mais comum de aparecimento da menopausa. Tendo isto em consideração, realizou-se um estudo de acompanhamento da WHI durante 13 anos, estratificando as participantes por idade e número de anos decorrente do início da menopausa. Concluiu-se que mulheres a fazer terapia combinada ou terapia de estrogénio que estariam em fase de menopausa há mais de 10 anos apresentavam um aumento no risco de desenvolver doenças cardiovasculares enquanto mulheres que se encontravam nesta fase há menos de 10 anos apresentavam menor risco. Passou então a depreender-se que os benefícios do tratamento são provavelmente superiores aos riscos para as mulheres se iniciado menos de 10 anos após o início da menopausa. Estes resultados foram importantes para a formulação de *guidelines* que ainda hoje se encontram em vigor (38,54).

Tal como referido anteriormente, existem vários tipos de progesterona na constituição das terapêuticas hormonais existentes no mercado. De todas, apenas a progesterona micronizada tem uma estrutura química igual à progesterona produzida naturalmente pelo ovário. Alguns estudos revelaram que o tipo de progesterona tem um papel relevante no risco de desenvolver cancro da mama, sendo as progesteronas sintéticas associadas a um aumento do mesmo. Este

risco está associado à ligação a outros recetores esteroides tal como os recetores dos glucocorticóides. A progesterona micronizada apresenta seletividade para os recetores da progesterona enquanto as progesteonas sintéticas não são tão seletivas. Esta ligação aos recetores dos glucocorticóides tem vindo a ser associada ao desenvolvimento de cancro da mama, embora ainda não se perceba completamente como (56). Como tal, e sendo que a WHI utilizou hormonas sintéticas no seu estudo, as discrepâncias de resultados começavam a fazer mais sentido (3,38,54,57).

Os estrogénios demonstraram estar associados ao risco de tromboembolismo venoso, receio até hoje muito conhecido por associação com a toma da pílula anticoncepcional. Posto isto, era importante encarar este problema com uma abordagem diferente. Foram então desenvolvidos estudos que procuraram perceber as diferenças entre a via transdérmica e a via oral. Os resultados mostraram que ao estrogénio oral estava associado um aumento do risco, enquanto na via transdérmica isso não parecia acontecer. Assim preconizou-se que a uma mulher que apresentasse risco de desenvolver tromboembolismo venoso, não seria aconselhado a terapêutica oral com estrogénio. Neste caso, o mais adequado seria a utilização de estrogénio por via transdérmica associado ou não a progesterona micronizada. Este risco deve ser muito bem avaliado, assim como se deve ter em consideração a gravidade dos sintomas e se a mulher tomou a pílula anticoncepcional ao longo da sua vida, visto também esta apresentar o mesmo risco associado (38,54).

Estes fatores foram cruciais para desbloquear novas abordagens de pesquisa, as incógnitas passavam a ser muitas e o caminho a percorrer para entender as vantagens e desvantagens destas terapêuticas e quando seria aconselhável ou não prescrever as mesmas tornou-se muito mais longo do que se pensava (3).

Nesta fase, em que estudos continuam a ser feitos e as informações não são totalmente concretas, é de extrema importância seguir as orientações que os estudos mais recentes nos dão, mas adotando sempre um pensamento crítico. As mais recentes *guidelines* indicam que deve ser iniciada a terapêutica hormonal combinada ou apenas com estrogénio se a mulher não apresentar contraindicações, tiver menos de 60 anos e tiver entrado na menopausa há menos de 10 anos. Esta não deve ser adotada para prevenir o desenvolvimento de aterosclerose pois não existe evidência que apresente benefícios a este nível (3,38,54).

Caso a mulher não tenha sido sujeita a uma histerectomia e apresente risco de desenvolver cancro endometrial, a progesterona é um importante aliado. O mesmo acontece no risco de cancro da mama, no entanto, para este a progesterona micronizada é a melhor opção, mas

parece não ser tão eficaz para o cancro do endométrio. Seria então necessário avaliar qual o risco que cada mulher apresenta e qual seria o maior e mais prejudicial (3).

Em casos específicos em que existe risco evidente de cancro da mama, associado a mutações BRCA 1 e 2, estudos indicam que pode ser feita a terapêutica desde que não haja histórico de cancro. Em situações de mulheres que tenham sido diagnosticadas com cancro, podem ser considerados os estrogénios vaginais pois melhoram os sintomas mesmo não tendo uma grande absorção sistémica, diminuindo os riscos (57).

Conclui-se que a terapêutica hormonal é bastante complexa e com inúmeras vertentes para analisar. Apesar de toda a informação referida anteriormente, é importante realçar que existe um longo caminho a percorrer no que se refere à terapêutica hormonal no tratamento da menopausa. Considerando que a melhor abordagem é a que é feita de forma personalizada, tendo em conta os sintomas e riscos de cada pessoa. A decisão deve ser sempre feita de forma consciente e em colaboração com a doente. O importante é que sejam avaliados todos os parâmetros, que a decisão seja consciente e informada. Estudos indicaram que em certas situações os riscos desta terapêutica não chegam a ser tão elevados como outros fatores endógenos ou até mesmo relacionados com o estilo de vida (3). Como tal, esta terapêutica não deve ser deixada de lado pelos seus riscos ou receios (58).

Nunca deve ser esquecido que todos os medicamentos apresentam efeitos adversos e riscos associados e esta terapêutica não seria exceção. O ponto-chave encontra-se na definição de um equilíbrio entre os riscos e benefícios, nunca esquecendo o impacto da decisão final na qualidade de vida da mulher (16,29,58).

7 Literacia da População Sobre a Menopausa

A menopausa é um evento fisiológico significativo na vida das mulheres, marcando o fim do período fértil. No entanto, a literacia sobre a menopausa entre a população e especialmente entre mulheres, é muitas vezes insuficiente. Diversos estudos e dados recolhidos ao longo dos últimos anos apontam para essa realidade. Em 2015, foram publicadas as primeiras diretrizes do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) para a menopausa, refletindo a crescente aceitação da sua importância na área da saúde. Em 2019, a educação sobre a menopausa tornou-se obrigatória nas escolas do Reino Unido como parte do programa de Educação em Relações Sexuais. Estas iniciativas representam passos significativos para aumentar a consciencialização e o conhecimento sobre a menopausa, abordando a necessidade de uma educação formal e estruturada (4,5).

Estudos indicam que as mulheres, especialmente as que se encontram na fase da perimenopausa, estão geralmente pouco informadas e frequentemente expressam frustração por terem de passar por esta fase com tão pouco conhecimento. A pesquisa revela que a maior parte do conhecimento sobre este tema provém de fontes informais como familiares (26,8%) e amigos (25,5%), em vez de fontes educativas. Diversas variáveis influenciam o nível de conhecimento sobre a menopausa, incluindo a qualificação educacional mais alta alcançada, profissão, religião, etnia e *status* de deficiência. Estes fatores podem afetar tanto a quantidade quanto a qualidade da informação recebida sobre a menopausa. A maioria das mulheres reporta que não recebeu nenhuma informação formal sobre a menopausa, menos de 10% sentem-se bem informadas e menos de 1% recebeu um ensino detalhado sobre o tema. A educação básica sobre a menopausa é mais comum em mulheres com menos de 20 anos (5).

A busca ativa por informações também é limitada. Mais de 50% das mulheres de todas as faixas etárias nunca procuraram informações sobre a menopausa. Entre as que se tentaram informar temos mulheres com mais de 30 anos (43,1%) e entre os 21 e 30 anos (45,0%), sendo estas últimas as mais propensas a procurar. As fontes de informação variam com a idade, para mulheres com menos de 20 anos, a família é a fonte mais comum de informação. Já mulheres com mais de 30 anos e entre os 21 e 30 anos usam *websites* oficiais, literatura científica, *podcasts*, documentários e livros. Redes sociais, aplicações de rastreamento menstrual e professores também são mencionados como fontes de informação (4,5).

Menos de 10% das mulheres discutem frequentemente a menopausa com amigos ou familiares, e cerca de 40% sentem-se à vontade para falar sobre o assunto quando ele surge.

Mulheres com mais de 30 anos são as mais propensas a discutir regularmente este assunto. Em contraste, para mulheres com menos de 20 anos, o tema raramente é abordado nas conversas. Há um consenso sobre a importância de ensinar sobre a menopausa nas escolas, especialmente entre mulheres com menos de 20 anos e entre os 21 e 30 anos. Estas faixas etárias também consideram as aplicações uma ferramenta apropriada para a educação sobre a menopausa (5).

Reconheceu-se que a maioria das mulheres tinha conhecimento limitado e atitudes negativas em relação à menopausa, deixando-as despreparadas para lidar com as mudanças físicas e psicológicas associadas a esta fase da vida. Melhorar a educação sobre a menopausa é essencial para melhorar a qualidade de vida durante a transição para a menopausa e criar uma narrativa mais positiva sobre a vida pós-menopausa. Uma proporção significativa das mulheres deseja mais informações, uma vez que muitas entram nessa fase crítica da vida com falta de conhecimento, apoio e cuidados de saúde adequados. Apesar da maioria das mulheres concordar que a menopausa deveria ser ensinada na escola, mais de 80% não recebeu nenhuma educação neste tema no ambiente escolar (4,5).

Há um reconhecimento da importância de ensinar os homens sobre a menopausa para promover o suporte adequado às mulheres durante esta fase da vida. Além disso, campanhas de saúde pública são vistas como meios eficazes de disseminar informação. A motivação para a educação sobre a menopausa decorre do desejo de se sentirem menos assustadas e mais confortáveis com o conhecimento do que está por vir. Ensinar sobre a menopausa também pode ajudar os homens a tornarem-se menos ignorantes e mais solidários com as mulheres que passam por esta fase (4,5).

Concluindo, a literacia sobre a menopausa entre a população ainda é insuficiente, com a maioria das mulheres obtendo informações de fontes não fidedignas. Há uma necessidade clara de educação formal e estruturada, começando nas escolas e abrangendo campanhas de saúde pública. Melhorar a literacia sobre a menopausa é crucial para capacitar as mulheres a enfrentar essa fase com mais confiança e menos ansiedade, além de promover um ambiente de apoio e compreensão através da educação de toda a sociedade. É importante garantir que tanto as mulheres quanto os profissionais de saúde compreendam a transição para a menopausa, os seus sintomas e tratamentos, e criar uma visão mais positiva deste acontecimento fisiológico (4,5).

8 A Importância do Farmacêutico na Temática da Menopausa em Contexto de Farmácia Comunitária

Como aluna do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas considero que os farmacêuticos desempenham um papel crucial na educação para a saúde especialmente em contexto de farmácia comunitária, onde têm a oportunidade de interagir diretamente com a população. O impacto que os farmacêuticos podem ter neste âmbito é significativo, não só na gestão de sintomas e aconselhamento, mas também na disseminação de conhecimento sobre a temática da menopausa.

Na minha perspetiva, os farmacêuticos podem atuar como fontes confiáveis de informação para mulheres que estão a passar por este período da vida. Muitos indivíduos recorrem às farmácias como primeira linha de aconselhamento devido à acessibilidade e à confiança estabelecida com os farmacêuticos. Estes profissionais podem fornecer informações detalhadas sobre os sintomas da menopausa, opções de tratamento e mudanças de estilo de vida que podem ajudar a aliviar os sintomas. Além disso, podem esclarecer dúvidas sobre terapias hormonais e alternativas naturais, ajudando as mulheres em todo o processo de tratamento.

Para além do aconselhamento individual, os farmacêuticos podem desempenhar um papel vital na educação da sociedade sobre a menopausa através de vários métodos. Um dos métodos mais eficazes, na minha opinião, seria a apresentação do tema menopausa em *workshops* nas escolas. Ao explicar todo o processo, os farmacêuticos podem educar as próximas gerações, tanto homens como mulheres, e sugerir fontes de informação mais credíveis para gerações mais velhas. Esta disseminação torna-se importante porque estamos a falar de informação fidedigna, que pode combater mitos e preconceitos associados a este tema.

Além disso, os farmacêuticos podem distribuir panfletos informativos nas farmácias, contendo informações essenciais sobre a menopausa. Estes panfletos podem ser uma excelente fonte de informação para quem visita a farmácia, proporcionando detalhes sobre sintomas, tratamentos e dicas de estilo de vida. É também fundamental que os farmacêuticos estejam disponíveis para ajudar e esclarecer qualquer dúvida que possa surgir. A

disponibilidade e acessibilidade dos farmacêuticos são vitais para garantir que as mulheres se sintam apoiadas e bem informadas durante a menopausa.

Outra abordagem que considero que seja eficaz é a realização de campanhas de sensibilização em parceria com associações como a Associação Portuguesa de Menopausa. Estas campanhas podem aumentar a consciencialização sobre a menopausa e proporcionar informações valiosas à comunidade. A divulgação de informações através das redes sociais também poderá ser uma estratégia poderosa, permitindo alcançar uma audiência ampla e diversificada. As redes sociais são ferramentas essenciais para disseminar informações rapidamente e envolver a população em discussões sobre a menopausa. Os meios televisivos são também outra plataforma crucial para abordar o tema. Esta estratégia pode aumentar significativamente a visibilidade do assunto, ajudando a torná-lo um tema comum e sem tabus. Se a menopausa for abordada abertamente em programas de grande audiência, isso contribuirá para a normalização do tema e para a redução do estigma associado.

Termino reforçando que os farmacêuticos podem desempenhar um papel essencial na temática da menopausa, abrangendo tanto a gestão de sintomas e aconselhamento terapêutico quanto a educação e sensibilização da sociedade. Ao ministrarem aulas nas escolas, promoverem campanhas de sensibilização, utilizarem redes sociais, participarem em programas televisivos, distribuírem panfletos informativos e estarem disponíveis para esclarecer dúvidas, os farmacêuticos podem transformar a perceção pública sobre este tema. Estas ações contribuem para um conhecimento mais profundo e para uma atitude mais positiva em relação a esta fase da vida, combatendo estigmas e promovendo uma melhor qualidade de vida para as mulheres.

9 Conclusão

A menopausa, uma transição natural na vida da mulher, representa um período de significativas alterações hormonais e fisiológicas. A compreensão aprofundada do ciclo reprodutivo feminino é fundamental para contextualizar as mudanças que ocorrem durante esta etapa da vida. Este conhecimento é essencial para identificar e gerir os sinais e sintomas típicos desta fase, como os afrontamentos, distúrbios do sono, alterações de humor e a significativa perda de densidade óssea, que pode levar à osteoporose. A detecção precoce e a gestão adequada dos sintomas podem melhorar significativamente a qualidade de vida das mulheres nesta fase.

A abordagem terapêutica da menopausa é diversificada e deve ser adaptada às necessidades individuais de cada mulher. As intervenções não farmacológicas incluem modificações nutricionais, a utilização de suplementos alimentares e mudanças no estilo de vida. Uma dieta equilibrada e rica em nutrientes, combinada com a suplementação adequada, pode aliviar sintomas e melhorar o bem-estar geral. Alterações no estilo de vida, como a prática regular de exercício físico, técnicas de relaxamento e a cessação tabágica, são recomendadas para reduzir a frequência e a severidade dos sintomas vasomotores, entre outros.

No âmbito farmacológico, as terapêuticas não hormonais e hormonais desempenham papéis cruciais. As terapêuticas não hormonais oferecem alternativas eficazes para mulheres que não podem ou preferem não utilizar tratamentos hormonais. Já a terapêutica de substituição hormonal continua a ser a intervenção mais eficaz para o alívio dos sintomas vasomotores e a prevenção da osteoporose. No entanto, é essencial uma análise crítica dos benefícios e riscos associados à TSH, considerando-se sempre uma abordagem personalizada. É importante não rejeitar nenhuma das alternativas terapêuticas devido a ideias mal fundamentadas. Desde que seja feita uma análise cuidada dos riscos e contraindicações de cada opção terapêutica, todas as opções são valiosas e devem ser utilizadas para uma melhor gestão dos sintomas.

A falta de conhecimento e a desinformação sobre a menopausa ainda são prevalentes na sociedade, o que impacta negativamente a saúde e o bem-estar das mulheres que atravessam esta fase. Este desconhecimento pode levar a uma desvalorização dos sintomas, atraso no diagnóstico e tratamento inadequado, exacerbando o desconforto e a redução da qualidade de vida. É crucial que essa lacuna seja abordada através de estratégias eficazes de educação em saúde, permitindo que as mulheres façam escolhas informadas sobre as suas opções de

tratamento e adotem estilos de vida saudáveis. O farmacêutico, como profissional de saúde acessível e confiável, desempenha um papel essencial neste processo.

Em conclusão, a gestão da menopausa requer uma abordagem multidisciplinar e personalizada, integrando intervenções não farmacológicas e farmacológicas. A educação da população e o papel ativo do farmacêutico comunitário são essenciais para melhorar a qualidade de vida das mulheres durante a menopausa. O aprofundamento contínuo da pesquisa e da prática clínica contribuirá para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes e seguras para a gestão desta importante fase da vida feminina.

Referências Bibliográficas

1. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, Sherman S, Sluss PM, de Villiers TJ; STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 ;97(4):1159-68. doi: 10.1210/jc.2011-3362
2. Takahashi TA, Johnson KM. Menopause. *Med Clin North Am.* 2015 ;99(3):521-34. doi: 10.1016/j.mcna.2015.01.006
3. Pan M, Pan X, Zhou J, Wang J, Qi Q, Wang L. Update on hormone therapy for the management of postmenopausal women. *Biosci Trends.* 2022 ;16(1):46-57. doi: 10.5582/bst.2021.01418
4. Tariq B, Phillips S, Biswakarma R, Talaulikar V, Harper JC. Women's knowledge and attitudes to the menopause: a comparison of women over 40 who were in the perimenopause, post menopause and those not in the peri or post menopause. *BMC Womens Health.* 2023 ;30;23(1):460. doi: 10.1186/s12905-023-02424-x
5. Munn C, Vaughan L, Talaulikar V, Davies MC, Harper JC. Menopause knowledge and education in women under 40: Results from an online survey. *Womens Health (Lond).* 2022 ;18:17455057221139660. doi: 10.1177/17455057221139660
6. Talaulikar V. Menopause transition: Physiology and symptoms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022 ;81:3-7. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2022.03.003
7. Lacroix AE, Gondal H, Shumway KR, Langaker MD. Physiology, Menarche. 2023. In: *StatPearls [Internet].* 2023 Mar 11 [cited 2024 Feb 25]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470216/>
8. Gatenby C, Simpson P. Menopause: Physiology, definitions, and symptoms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2024 Jan;38(1):101855. doi: 10.1016/j.beem.2023.101855
9. Reed BG, Carr BR. The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation. 2018 Aug 5. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA,

- Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation. 2018. In: Endotext [Internet]. 2018 Mar 5 [cited 2024 Mar 3]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279054/>
10. Peacock K, Carlson K, Ketvertis KM. Menopause. 2023. In: StatPearls [Internet]. 2023 Dez 21 [cited Mar 9]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507826/>
 11. Gasner A, P A A. Physiology, Uterus. 2023. In: StatPearls [Internet]. 2023 July 30 [cited Mar 3]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557575/>
 12. Menstrual Cycle - MSD Manuals [Internet]. [cited 2024 Mar 3]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/home/women-s-health-issues/biology-of-the-female-reproductive-system/menstrual-cycle>
 13. Vaginal Atrophy - Cleveland Clinic [Internet]. [cited 2024 Mar 3]. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/15500-vaginal-atrophy>
 14. Menopause – WHO [Internet]. [cited Mar 8]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause>
 15. Martin KA, Manson JE. Approach to the patient with menopausal symptoms. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Dec;93(12):4567-75. doi: 10.1210/jc.2008-1272
 16. Al-Safi ZA, Santoro N. Menopausal hormone therapy and menopausal symptoms. *Fertil Steril.* 2014 Apr;101(4):905-15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.032
 17. Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, Rocca WA. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric.* 2015;18(4):483-91. doi: 10.3109/13697137.2015.1020484
 18. Okeke T, Anyaehie U, Ezenyeaku C. Premature menopause. *Ann Med Health Sci Res.* 2013 Jan;3(1):90-5. doi: 10.4103/2141-9248.109458
 19. Peycheva D, Sullivan A, Hardy R, Bryson A, Conti G, Ploubidis G. Risk factors for natural menopause before the age of 45: evidence from two British population-based birth cohort studies. *BMC Womens Health.* 2022 Nov 8;22(1):438. doi: 10.1186/s12905-022-02021-4
 20. How many eggs? – Merck Manual [Internet]. [cited Mar 9]. Available from: <https://www.merckmanuals.com/home/multimedia/table/how-many-eggs>

21. Santoro N, Roeca C, Peters BA, Neal-Perry G. The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Jan 1;106(1):1-15. doi: 10.1210/clinem/dgaa764
22. Su HI, Freeman EW. Hormone changes associated with the menopausal transition. *Minerva Ginecol.* 2009 Dec;61(6):483-9. PMID: 19942836
23. Gava G, Orsili I, Alvisi S, Mancini I, Seracchioli R, Meriggiola MC. Cognition, Mood and Sleep in Menopausal Transition: The Role of Menopause Hormone Therapy. *Medicina (Kaunas).* 2019 Oct 1;55(10):668. doi: 10.3390/medicina55100668
24. Ji MX, Yu Q. Primary osteoporosis in postmenopausal women. *Chronic Dis Transl Med.* 2015 Mar 21;1(1):9-13. doi: 10.1016/j.cdtm.2015.02.006
25. Yong EL, Logan S. Menopausal osteoporosis: screening, prevention and treatment. *Singapore Med J.* 2021 Apr;62(4):159-166. doi: 10.11622/smedj.2021036
26. Anam AK, Insogna K. Update on Osteoporosis Screening and Management. *Med Clin North Am.* 2021 Nov;105(6):1117-1134. doi: 10.1016/j.mcna.2021.05.016
27. What is a bone mineral density test? – NIH [Internet]. [cited 2024 mar 9]. Available from: <https://www.niams.nih.gov/health-topics/bone-mineral-density-tests-what-numbers-mean>
28. Haver MC. *The new menopause.* New York: Penguin Random House LLC. 2024
29. Menopause: diagnosis and management – NICE [Internet]. [cited 2024 Jun 12]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>
30. How Do I Know When I'm in Menopause? - The North American Menopause Society [Internet]. [cited 2024 Mar 23]. Available from: <https://www.menopause.org/for-women/menopauseflashes/menopause-symptoms-and-treatments/how-do-i-know-when-i'm-in-menopause->
31. Erdélyi A, Pálfi E, Túú L, Nas K, Szűcs Z, Török M, Jakab A, Várbíró S. The Importance of Nutrition in Menopause and Perimenopause-A Review. *Nutrients.* 2023 Dec 21;16(1):27. doi: 10.3390/nu16010027
32. Rattanatantikul T, Maiprasert M, Sugkraroek P, Bumrungpert A. Efficacy and Safety of Nutraceutical on Menopausal Symptoms in Post-Menopausal Women: A

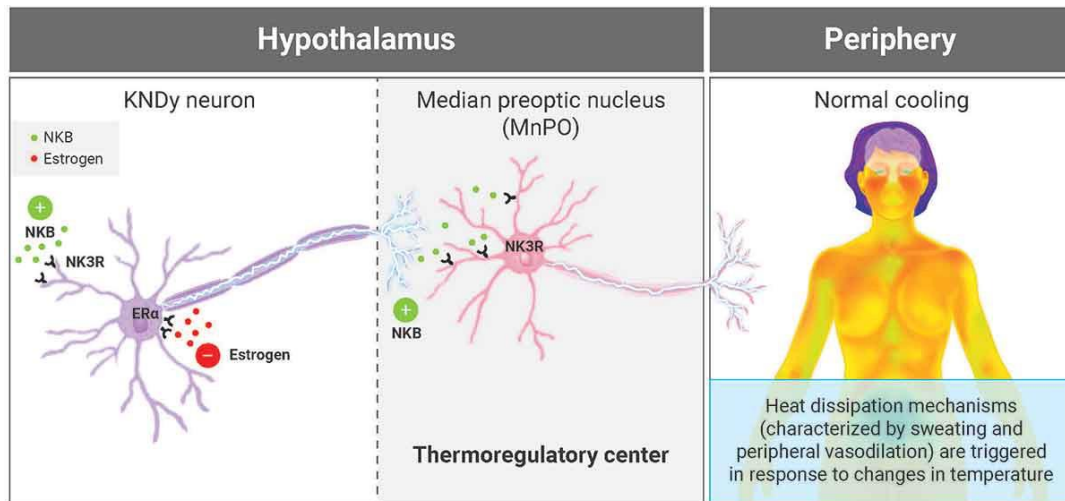
- Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Diet Suppl.* 2022;19(2):168-183. doi: 10.1080/19390211.2020.1853648
33. Healthy Nutrition at Menopause – The Institute for Functional Medicine [Internet]. [cited 2024 Abr 7]. Available from: <https://www.ifm.org/news-insights/healthy-nutrition-at-menopause/>
 34. Silva TR, Oppermann K, Reis FM, Spritzer PM. Nutrition in Menopausal Women: A Narrative Review. *Nutrients.* 2021 Jun 23;13(7):2149. doi: 10.3390/nu13072149
 35. Chen LR, Ko NY, Chen KH. Isoflavone Supplements for Menopausal Women: A Systematic Review. *Nutrients.* 2019 Nov 4;11(11):2649. doi: 10.3390/nu11112649
 36. Kenda M, Glavač NK, Nagy M, Sollner Dolenc M, On Behalf Of The Oeonom. Herbal Products Used in Menopause and for Gynecological Disorders. *Molecules.* 2021 Dec 8;26(24):7421. doi: 10.3390/molecules26247421
 37. Chrisandra L Shufelt, Vivien Brown, Janet S Carpenter, Lisa Astalos Chism, Stephanie S Faubion, Hadine Joffe, et al. The 2023 nonhormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause.* 2023 Jun 1;30(6):573–90. doi: 10.1097/GME.0000000000002200
 38. Madsen TE, Sobel T, Negash S, Shrouf Allen T, Stefanick ML, Manson JE, Allison M. A Review of Hormone and Non-Hormonal Therapy Options for the Treatment of Menopause. *Int J Womens Health.* 2023 May 25;15:825-836. doi: 10.2147/IJWH.S379808
 39. Biglia N, Bounous VE, De Seta F, Lello S, Nappi RE, Paoletti AM. Non-hormonal strategies for managing menopausal symptoms in cancer survivors: an update. *Ecancermedicalscience.* 2019 Mar 11;13:909. doi: 10.3332/ecancer.2019.909
 40. Newhouser LM, Maneval M, Rayalam K, Sabeeh G, Varela L. Clinical Question SSRIs vs. SNRIs for Vasomotor Symptoms of Menopause. *Am Fam Physician* [Internet]. [cited 2024 jun 12]. Available from: www.cebim.net
 41. RCM Paroxetina – Infarmed [Internet]. [cited 2024 Mai 3]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>
 42. RCM Venlafaxina – Infarmed [Internet]. [cited 2024 Mai 3]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>

43. RCM Desvenlafaxina – Infarmed [Internet]. [cited 2024 Mai 3]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>
44. Sahni S, Lobo-Romero A, Smith T. Contemporary Non-hormonal Therapies for the Management of Vasomotor Symptoms Associated with Menopause: A Literature Review. *touchREV Endocrinol.* 2021 Nov;17(2):133-137. doi: 10.17925/EE.2021.17.2.133
45. Yoon SH, Lee JY, Lee C, Lee H, Kim SN. Gabapentin for the treatment of hot flushes in menopause: a meta-analysis. *Menopause.* 2020 Apr;27(4):485-493. doi: 10.1097/GME.0000000000001491
46. RCM Gabapentina – Infarmed [Internet]. [cited 2024 Mai 3]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>
47. RCM Oxibutinina – Infarmed [Internet]. [cited 2024 Mai 3]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>
48. RCM Pregabalina – Infarmed [Internet]. [cited 2024 Mai 3]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>
49. RCM Clonidina – Infarmed [Internet]. [cited 2024 Mai 3]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>
50. Perturbações do sono: insónia - Centro de Informação do Medicamento, Ordem dos Farmacêuticos [Internet]. [cited 2024 Mai 3]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/>
51. Sperling MA, editor. *Pediatric Endocrinology* [Internet]. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; [cited 2024 Mai 3]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/book/9781455748587/pediatric-endocrinology>
52. Depypere H, Lademacher C, Siddiqui E, Fraser GL. Fezolinetant in the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. *Expert Opin Investig Drugs.* 2021 Jul;30(7):681-694. doi: 10.1080/13543784.2021.1893305
53. Harper-Harrison G; M. Shanahan M. Hormone Replacement Therapy. 2023. In: *StatPearls* [Internet]. 2023 Feb 20 [cited 2024 May 10]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493191/>

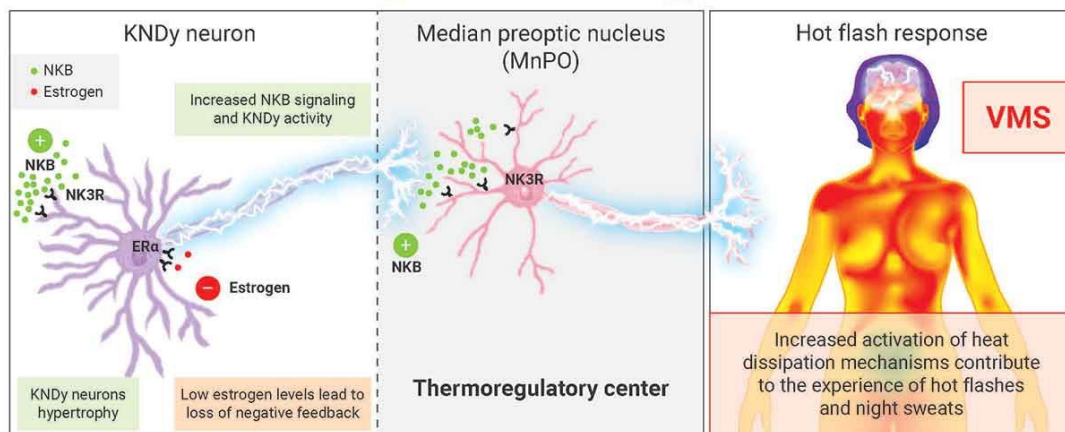
54. Crusio WE, Lambris JD, Radeke HH. *Advances in Experimental Medicine and Biology* Volume 1242 Series Editors [Internet]. [cited 2024 may 10] Available from: <http://www.springer.com/series/5584>
55. Consenso Nacional sobre a Menopausa 2021 – SPG [Internet]. [cited 2024 Jun 16]. Available from: <https://spginecologia.pt/category/menopausa/>
56. Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, Mishell DR Jr. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr Rev.* 2013 Apr;34(2):171-208. doi: 10.1210/er.2012-1008
57. Rozenberg S, Di Pietrantonio V, Vandromme J, Gilles C. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021 Dec;35(6):101577. doi: 10.1016/j.beem.2021.101577
58. Faubion SS, Crandall CJ, Davis L, El Khoudary SR, Hodis HN, Lobo RA, et al. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2022 Jul 1;29(7):767-794. doi: 10.1097/GME.0000000000002028

Anexos

A1. Mecanismo de ação do fezolinetant no tratamento dos sintomas vasomotores da menopausa (52).



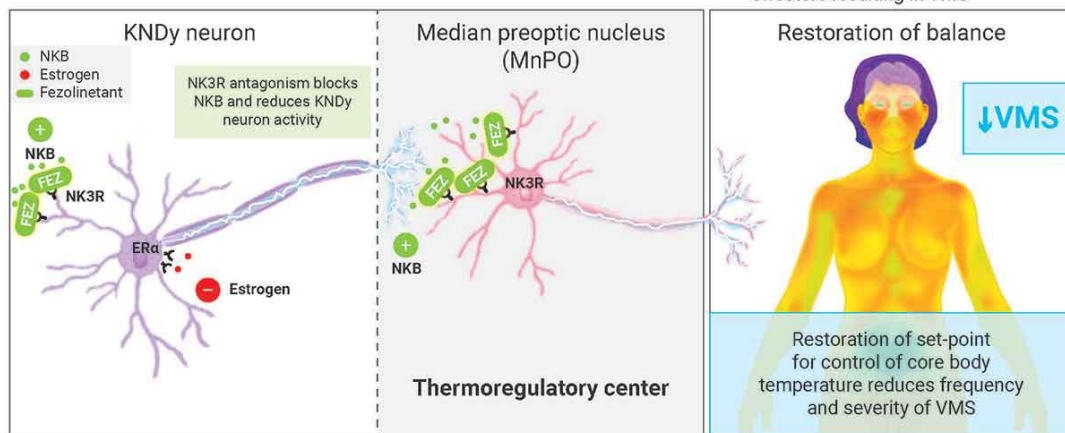
The thermoregulatory center of the hypothalamus is innervated by KNDy neurons that are stimulated $+$ by NKB via NK3R and inhibited $-$ by estrogen



Declining estrogen levels leave NKB signaling unopposed

KNDy neurons become hypertrophied, contributing to increased signaling to the thermoregulatory center

Altered signaling in the thermoregulatory center shifts the balance for control of core body temperature and activates heat dissipation effectors resulting in VMS



Fezolinetant, an oral NK3R antagonist, moderates NKB signaling and KNDy neuron activity, helping to restore thermoregulatory balance