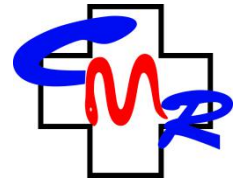




Ministerul Sănătății
Comisia de Obstetrică
și Ginecologie



SOCIETATEA DE
OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE
DIN ROMANIA



Colegiul Medicilor din
România
Comisia de Obstetrică
și Ginecologie

Terapia menopauzei

Publicat de Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România și Colegiul Medicilor din România

Editor: Prof. Dr. Manuela C. Russu

© Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România; Colegiul Medicilor din România, 2019.

Grupul de Coordonare al procesului de elaborare a ghidurilor încurajează schimbul liber și punerea la dispoziție în comun a informațiilor și dovezilor cuprinse în acest ghid, precum și adaptarea lor la condițiile locale.

Orice parte din acest ghid poate fi copiată, reprodusă sau distribuită, fără permisiunea autorilor sau editorilor, cu respectarea următoarelor condiții: (a) materialul să nu fie copiat, reprodus, distribuit sau adaptat în scopuri comerciale; (b) persoanele sau instituțiile care doresc să copieze, reproducă sau distribuie materialul, să informeze Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România și Colegiul Medicilor din România; și (c) Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România și Colegiul Medicilor din România să fie menționate ca sursă a acestor informații în toate copiile, reproducerile sau distribuțiile materialului.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătății prin Ordinul cu modificările și completările ulterioare și avizat favorabil de Colegiul Medicilor din România și de Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România.

PRECIZĂRI

Ghidurile clinice pentru Obstetrică și Ginecologie sunt elaborate sistematic la nivel național cu scopul de a asista personalul medical pentru a lua decizii în îngrijirea pacientelor cu afecțiuni ginecologice și obstetricale. Ele prezintă recomandări de bună practică medicală clinică bazate pe dovezi publicate, pentru a fi luate în considerare de către medicii obstetricieni/ginecologi și de alte specialități, precum și de cadrele medicale auxiliare implicate în îngrijirea pacientelor cu afecțiuni ginecologice și obstetricale.

Deși ghidurile reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, ele nu intenționează să înlocuiască raționamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanțele individuale și opțiunea pacientei, precum și resursele, caracterele specifice și limitările instituțiilor de practică medicală. Este de așteptat ca fiecare practician care aplică recomandările în scopul diagnosticării, definirii unui plan terapeutic sau de urmărire, sau al efectuării unei proceduri clinice particulare să utilizeze propriul raționament medical independent în contextul circumstanțial clinic individual, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al pacientei în funcție de particularitățile acesteia, opțiunile diagnostice și curative disponibile.

Instituțiile și persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informația conținută în ghid să fie corectă, redată cu acuratețe și susținută de dovezi. Dată fiind posibilitatea erorii umane și/sau progresele cunoștințelor medicale, ele nu pot și nu garantează că informația conținută în ghid este în totalitate corectă și completă. Recomandările din acest ghid clinic sunt bazate pe un consens al autorilor privitor la abordările terapeutice acceptate în momentul actual. În absența dovezilor publicate, ele sunt bazate pe consensul experților din cadrul specialității. Totuși, ele nu reprezintă în mod necesar punctele de vedere și opiniile tuturor clinicienilor și nu le reflectă în mod obligatoriu pe cele ale Grupului Coordonator.

Ghidurile clinice nu sunt gândite ca directive pentru un singur curs al diagnosticului, managementului, tratamentului sau urmăririi unui caz, sau ca o modalitate definitivă de îngrijire a pacientei. Variații ale practicii medicale pot fi necesare pe baza circumstanțelor individuale și opțiunii pacientei, precum și resurselor și limitărilor specifice instituției sau tipului de practică medicală. Acolo unde recomandările acestor ghiduri sunt modificate, abaterile semnificative de la ghiduri trebuie documentate în întregime în protocoale și documente medicale, iar motivele modificărilor trebuie justificate detaliat.

Instituțiile și persoanele care au elaborat acest ghid își declină responsabilitatea legală pentru orice inacuratețe, informație percepută eronat, pentru eficacitatea clinică sau succesul oricărui regim terapeutic detaliat în acest ghid, pentru modalitatea de utilizare sau aplicare sau pentru deciziile finale ale personalului medical rezultate din utilizarea sau aplicarea lor. De asemenea, ele nu își asumă responsabilitatea nici pentru informațiile referitoare la produsele farmaceutice menționate în acest ghid. În fiecare caz specific, utilizatorii ghidurilor trebuie să verifice literatura de specialitate specifică prin intermediul surselor independente și să confirme că informația conținută în recomandări, în special dozele medicamentelor, este corectă.

Orice referire la un produs comercial, proces sau serviciu specific prin utilizarea numelui comercial, al mărcii sau al producătorului, nu constituie sau implică o promovare, recomandare sau favorizare din partea Grupului de Coordonare, a Grupului Tehnic de Elaborare, a coordonatorului sau editorului ghidului față de altele similare care nu sunt menționate în document. Nici o recomandare din acest ghid nu poate fi utilizată în scop publicitar sau în scopul promovării unui produs.

Toate ghidurile clinice sunt supuse unui proces de revizuire și actualizare continuă. Cea mai recentă versiune a acestui ghid poate fi accesată prin internet la adresa www.sogr.ro.

CUPRINS

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1 | Introducere..... | 5 |
| 2 | Scop..... | 8 |
| 3 | Metodologie de elaborare și revizie..... | 9 |
| | 3.1 Etapele procesului de elaborare..... | 9 |
| | 3.2 Principii..... | 10 |
| | 3.3 Etapele procesului de revizie..... | 10 |
| | 3.4 Data reviziei..... | 10 |
| 4 | Structură..... | 10 |
| 5 | Evaluare și diagnostic..... | 11 |
| | 5.1 Evaluarea și diagnosticul stării de sănătate a femeilor la menopauză..... | 11 |
| 6 | Conduită..... | 12 |
| | 6.1 Indicațiile terapiei hormonale la menopauză..... | 12 |
| | 6.2 Contraindicațiile terapiei hormonale la menopauză..... | 13 |
| | 6.3 Consilierea pacientelor cu privire la beneficiile/riscurile THM pe termen scurt, mediu și lung..... | 14 |
| | 6.4 Alegerea THM..... | 14 |
| | 6.5 Regimuri de THM..... | 16 |
| | 6.5.1 Alegerea între terapia cu estroprogestative sau estrogeni neopozăți..... | 16 |
| | 6.5.2 Alegerea între THM pe termen scurt sau pe termen lung..... | 16 |
| | 6.5.3 Alegerea între terapia secvențială sau continuu-combinată în terapia estro-progestativă..... | 16 |
| | 6.6 Conduita în cazul efectelor adverse..... | 17 |
| | 6.6.1 Efectele adverse ale THM..... | 17 |
| | 6.6.2 Cum se începe THM?..... | 17 |
| | 6.6.3 Cum se oprește THM?..... | 18 |
| | 6.7 Alternative la THM..... | 18 |
| | 6.8 Conduita în sângerarea anormală/amenoreea sub THM..... | 18 |
| | 6.9 Recomandări terapeutice în menopauză..... | 19 |
| | 6.9.1 Simptomele vasomotorii..... | 19 |
| | 6.9.2 Tulburările genito-urinare..... | 21 |
| | 6.9.3 Tulburările de cogniție și/sau psihologice la menopauză..... | 22 |
| | 6.9.4 Osteoporoza..... | 23 |
| | 6.10 Consilierea pacientelor în raport cu riscurile potențiale ale THM..... | 24 |
| | 6.10.1 Patologia veziculei biliare la menopauză și THM..... | 24 |
| | 6.10.2 Patologia cardiovasculară la menopauză..... | 25 |
| | 6.10.2.1 Boala coronariană la menopauză și THM..... | 25 |
| | 6.10.2.2 Accidentele vasculare cerebrale la menopauză și THM..... | 26 |
| | 6.10.2.3 Riscul tromboembolic la menopauză..... | 27 |
| | 6.10.3 Patologia neoplazică în menopauză..... | 27 |
| | 6.10.3.1 Hiperplazia și cancerul endometrial..... | 27 |
| | 6.10.3.2 Riscul cancerului ovarian subTHM..... | 28 |
| | 6.10.3.3 Riscul cancerului mamar subTHM..... | 28 |
| | 6.10.3.4 Riscul cancerului colorectal în menopauză sub THM..... | 30 |
| 7 | Urmărire și monitorizare..... | 30 |
| 8 | Aspecte administrative..... | 31 |
| 9 | Bibliografie..... | 32 |
| 10 | Anexe..... | 40 |
| | Anexa 1. Lista participanților la Reuniunea de Consens de la București, 29 – 30 Martie 2019..... | 41 |
| | Anexa 2. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor..... | 42 |
| | Anexa 3. THM în menopauză..... | 43 |

Grupul de Coordonare a Elaborării ghidurilor (2009)

Comisia Consultativă de Obstetrică și Ginecologie a Ministerului Sănătății Publice

Profesor Dr. Gheorghe Peltecu, președinte

Profesor Dr. Radu Vlădăreanu, secretar

Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Colegiului Medicilor din România

Profesor Dr. Vlad I. Tica, președinte

Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România

Profesor Dr. Florin Stamatian, președinte

Casa Națională de Asigurări de Sănătate

Dr. Roxana Radu, reprezentant

Președinte – Profesor Dr. Florin Stamatian

Co-președinte – Profesor Dr. Gheorghe Peltecu

Secretar – Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului (2009)

Coordonator

Profesor Dr. Decebal Hudiță

Scriitor

Conferențiar Dr. Manuela C. Russu

Membri

Conferențiar Dr. Gheorghe Bacalbașa

Șef Lucrări Dr. Ruxandra Stănculescu

Asistent Univ. Dr. Iuliana Ceaușu

Asistent Univ. Dr. Șerban Nastasia

Preparator Dr. Alina Ursuleanu

Integrator

Dr. Alexandru Epure

Evaluatori externi

Profesor Dr. Gabriel Bănceanu

Profesor Dr. Nicolae Crișan

Profesor Dr. Florentina Zenovia Pricop

Grupul de Coordonare a Reviziei ghidurilor (2019)

Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România

Profesor Dr. Radu Vlădăreanu, președinte

Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Ministerului Sănătății

Profesor Dr. Nicolae Suci, președinte

Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Colegiului Medicilor din România

Profesor Dr. Radu Vlădăreanu, președinte

Membrii Grupului Tehnic de Revizie a ghidului (2019)

Coordonator

Profesor Dr. Manuela C. Russu

Scriitor

Profesor Dr. Manuela C. Russu

Membri

Profesor Dr. Decebal Hudiță
Conferențiar Dr. Ruxandra V. Stănculescu
Conferențiar Dr. Iuliana Ceaușu
Șef Lucrări Dr. Șerban Nastasia
Șef Lucrări Dr. Ilinca Gussi
Asist. Univ. Dr. Alina Ursuleanu
Asist. Univ. Dr. Nicolae Bacalbașa

Integrator

Dr. Alina-Gabriela Marin

Evaluatori externi

Profesor Dr. Radu Vlădăreanu
Profesor Dr. Monica Mihaela Cîrstoiu

ABREVIERI

| | |
|----------------|--|
| AVC | Accident vascular cerebral |
| BA | Boala Alzheimer |
| BCV | Boala cardiovasculară |
| COC | Contraceptive orale combinate |
| DXA | Dual energy x-ray absorptiometry (absorbțometrie cu raze X cu energie duală) |
| DHEA | Dehidroepiandrosteron |
| EEC | Estrogeni equini conjugați |
| EKG | Electrocardiogramă |
| EPAT | Estrogen in the prevention of atherosclerosis (estrogen în prevenția aterosclerozei) |
| FSH | Hormon foliculo-stimulant |
| HDL colesterol | High density lipoprotein colesterol |
| HERS | The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study |
| HTA | Hipertensiune arterială |
| GIM | Grosime intimă/medie |
| IC | Interval de confidență |
| IMC | Indice de masă corporală |
| IMO | Indice de masă osoasă |
| ISRS | Inhibitor selectiv al recaptării serotoninei |
| LDL-colesterol | Low density lipoprotein colesterol |
| MORE | Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation randomized trial |
| MPA | Medroxiprogesteron acetat |
| MWS | Million Women Study |
| NHANES | National Health and Nutrition Examination Survey |
| NHS | Nurses' Health Study |
| PAI | Inhibitorul activatorului plasminogenului |
| PEPI | The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions |
| PERF | Preventive Effects on bone mass and osteoporotic fractures |
| PROSPER | Pravastatinum in elderly individuals at risk of vascular disease |
| RCT | Randomized controlled trial (trial controlat randomizat) |
| RO | Rația Odds |
| RR | Risc relativ |
| RUTH | Raloxifeneum Use for the Heart |
| SERM | Selective estrogen-receptor modulators (modulatori selectivi ai receptorilor estrogenici) |
| SGU | Sindromul geniro-urinar asociat menopauzei |
| STEAR | Selective Tissue Estrogenic Activiy Regulator (regulatorul selectiv al activității tisulare estrogenice) |

| | |
|-----------|---|
| SVM | Simptome vasomotorii |
| TH/THM | Terapie hormonală în menopauză |
| THMS | Terapie hormonală de substituție |
| vs. | Versus |
| WELL-HART | Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial Research Group |
| WEST | Women's Estrogen for Stroke Trial |
| WHI | Women Health Initiative |

1 INTRODUCERE

Ghidul clinic pentru obstetrică și ginecologie pe tema „Terapiei menopauzei” este conceput la nivel național. Acest ghid reevaluează și precizează standardele, principiile și aspectele fundamentale ale managementului femeii la menopauză, cu accentuarea importanței terapiei individualizate (legat de cale de administrare, doze, durată), față de Ghidul elaborat/publicat în 2007 și cu analiza și luarea în seamă a evidențelor și reinterprețărilor, a urmării îndelungate a pacientelor înrolate supraviețuitoare, în special a celor de vârstă de 50–59 ani la înrolare, realizate de comunitatea medicală nord-americană și internațională, după publicarea rezultatelor celor două părți ale studiului multicentric, intervențional, nord-american, Women’s Health Initiative (WHI), cu cele mai largi și noi studii randomizate și meta-analize ale studiilor randomizate, ale unor studii longitudinale observaționale din cele mai avansate centre de studiu al menopauzei.

Menopauza este perioada din viața fiecărei femei marcată de dispariția permanentă a menstruației secundară reducerii secreției hormonale ovariene, ce apare natural sau indusă prin chirurgie, chimioterapie, iradiere. În prezent, atenția noastră se îndreaptă spre menopauza precoce și prematură, înregistrate la 1% din femei,⁽¹⁾ și perioada de perimenopauză. Menopauza naturală se recunoaște după o perioadă de 12 luni de amenoree, care nu este asociată cu o altă patologie, cu excepția terminării perioadei reproductive feminine. Vârsta medie de debut a menopauzei este de 51 ani, cu variații individuale între 35 și 55 ani. Insuficiența ovariană prematură inductoare de o formă de menopauză prematură este discutată la vârsta de 40 ani și afectează 1% din femei.⁽¹⁾

Perimenopauza este definită prin stadiile precoce și tardive ale tranziției la menopauză, precum și primul an de postmenopauză și este perioada sau fereastra de vulnerabilitate pentru cea mai mare parte din simptome, sindroame minore și mai ales majore, care afectează calitatea vieții pe terme scurt, mediu și lung, în acest sens timing-ul fiind esențial, adică efectuarea intervenției terapeutice anterior instalării unor leziuni asupra cărora terapia are mai multe riscuri decât beneficii. Se apreciază că la femeia în menopauza naturală vârsta optimă de administrare a terapiei hormonale este între 50 și 59 ani, unde riscul absolut este mic.⁽²⁾

Tranziția la menopauză poate acoperi câțiva ani din viața fiecărei femei, începând cu variațiile de lungime ale ciclului menstrual, ca răspuns al ovarului ce-și epuizează rezerva foliculară la nivelele crescute de hormon foliculo-stimulant (FSH), cu scăderea până la dispariția inițială a progesteronului și ulterior a estrogenilor.

Vârsta medie a debutului perioadei de tranziție la menopauză este de 47,5 ani și durează de obicei 4-5 ani.^(3, 4) Este o perioadă analizată din ce în ce mai mult din punctul de vedere al simptomelor și semnelor deficienței estrogenice. Menopauza se întinde până la 65 ani, după care urmează perioada de senescență. Aceste clasificări sunt similare celor recomandate de OMS (1996)⁽⁵⁾ și din SUA conform Stages of Reproductive Aging Workshop (2001).⁽⁶⁾

Manifestările menopauzei sunt consecința îmbătrânirii și disfuncției ovarului, a suprarenalei (adrenopauza) care se instalează treptat și care în raport cu particularitățile persoanei determină intensitatea simptomatologiei și afectările organice. La femeile de vârstele menționate mai sus instalarea menopauzei se caracterizează prin apariția unei simptomatologii specifice:

- simptome vasomotorii - „SVM” (valuri de căldură, transpirații nocturne) - la 75- 80% din femei;
- simptome genito-urinare (uscăciune vaginală – la o treime din cazuri, dispareunie la aproximativ 40% femei), afectarea continenței urinare;
- tulburări ale somnului (favorizate în special de simptomele vasomotorii) la 40-50% din cazuri;
- iritabilitate și depresie;
- alte tulburări inconstante și cu frecvență variabilă (tulburări menstruale, urinare, ale sexualității, ale calității vieții).

Simptomele vasomotorii apar la multe femei cu mulți ani anterior ultimei menstrue, din anii perimenopauzei, din perioada tranziției la menopauză ^(7,8) fiind înregistrate pe o durată medie de 7,4 ani, cu o persistență de aproximativ 4,5 ani după ultima menstră, având o durată mai mare la afro-americane – Study of Women’s Health Across The Nation (SWAN), SUA (2015) – iar la 30% dintre femei sindromul persistă și peste 10 ani în forma moderată și severă. ^(9,10) S-a elaborat indexul Kupperman de apreciere a intensității SVM. SVM se asociază cu tulburări ale somnului ce apar concomitent din perioada tranziției la menopauză, femeile având dificultăți legate de continuitatea somnului, ⁽¹¹⁾ cu afectarea calității vieții. ⁽¹²⁾

Printre primele modificări instalate sunt cele de atrofiere a epiteliului vaginal și vezical, elemente ce conduc la infecții vaginale și urinare frecvente, tulburări de micțiune și de continență, cum ar fi micțiuni frecvente și imperioase, dispareunie.

Atrofia epiteliului vaginal, scăderea vascularizației, alterarea musculaturii netede, scăderea colagenului și elastinei, pierderea terminațiilor nervoase sunt baza complicațiilor genitale – infecții vaginale, laxitate vaginală până la prolaps, scăderea libidoului, dispareunie și urinare – de tip infecțios, tulburări de micțiune și de continență de tip „urge” (micțiunile frecvente și imperioase).

Studii recente vest-europene, nord-americane și canadiene au reluat rezultatele unor studii canadiene mai vechi și fac legătura între sindromul genito-urinar menopauzal și scăderea estrogenilor și androgenilor, a DHEA – androgen de origine suprarenaliană precursor al hormonilor steroizi sexuali (estrogenii și testosteronul), care se accentuează paralel cu age-ingul feminin.⁽¹³⁾ Androgenii sunt apreciați complementar estrogenilor pentru structura și funcționalitatea genito-urinară, procesele mediate de androgeni pot fi implicate în rezolvarea completă sau parțială a sindromului genito-urinar de menopauză.⁽¹⁴⁾

Menopauza mai determină și alte modificări somatice care nu sunt imediat simptomatice, dar care au impact asupra sănătății pe termen lung:

- boala vasculară coronariană și cerebrală
- osteoporoza, așa numita „epidemie silențioasă”, precum și
- deteriorarea funcțiilor nervoase superioare: anxietate, depresie, tulburări ale memoriei, tulburări de concentrare
- prin creșterea ratei cancerelor în sfera genitală, și în afara ei.⁽³⁾

Deficiența estrogenică are impact diferit asupra economiei organismului: manifestările patologice au grade diferite de la caz la caz și depind de intervalul de la instalarea menopauzei, iar mai recent după rezultatele studiului RCT nord-american „Women's Health Initiative” (WHI), se discută și se analizează simptomatologia din perioada de tranziție la menopauză.

Study of Women's Health Across The Nation (SWAN) se desfășoară în 7 instituții/centre medicale de renume din SUA, fiind început în 1994 și continuă și în 2018. SWAN s-a focalizat pe suferințele femeilor de-a lungul vieții, dar se pune accentul pe patologia îmbătrânirii, din perioada de tranziție la menopauză. În concluziile SWAN legate de SVM⁽⁷⁾ se apreciază existența unei subestimări a simptomatologiei ce apare din perioada tranziției la menopauză, cu o persistență destul de lungă în menopauză și postmenopauză, și astfel prin subestimare nu se fac corecțiile terapeutice în „fereastra de oportunitate” și că durata mai lungă a SVM aduce la multe femei și alte suferințe ca anxietatea, stressul, simptomele depresive. Din urmărirea prospectivă (SWAN) pe 8 ani a femeilor cu sindrom depresiv din fazele tranziției la menopauză a reieșit asocierea acestora cu nivelul crescut al testosteronului, care influențează neuromodulatorii serotonină și norepinefrină implicați în desfășurarea sindroamelor depresive majore⁽¹⁶⁾ și mai puțin nivelul estradiolului și al FSH. Se știe din studiile clinice și pe animale că androgenii, produși direct sau indirect prin conversia periferică a precursorilor adrenalici sau ovarieni, influențează comportamentul și atitudinea, în special agresivitatea și comportamentul sexual.⁽¹⁷⁾

Pe de altă parte, studii multicentrice europene (Belgia, Elveția, Italia, Polonia) au constatat agravarea sindromului depresiv din faza tardivă a tranziției la menopauză în perioada de postmenopauză precoce. Nivelul seric al allopregnenolonului – un metabolit al progesteronului cu efect asupra sistemului nervos central, în faza postmenopauzei precoce – se corelează cu timpul scurs de la ultima menstruație, cu intensitatea SVM, prezența simptomelor depresive și cu indexul Hamilton de severitate al unor simptome depresive (sommn superficial, tulburări ale somnului, simptome de tract digestiv superior existente din faza tardivă a tranziției la menopauză, acuze de proprie invinovățire) și cu simptome somatice generale ale femeilor din postmenopauza precoce.⁽¹⁸⁾

Boala cardiovasculară (BCV) este prima cauză de mortalitate și morbiditate în multe din țările lumii,⁽¹⁹⁾ fiind în România răspunzătoare de 60% dintre decesele populației, chiar dacă s-au realizat unele realizări în domeniul cardiologiei românești. Debutul bolii coronariene apare de obicei cu 10-20 ani mai târziu la femei decât la bărbați, iar creșterea riscului de boală coronariană la femei este legată de debutul menopauzei.^(20,21) Deși în mod eronat în trecut a fost considerată „boala bărbaților”, boala coronariană este principalul ucigaș al femeilor la menopauză în întreaga lume. Scăderea producției estrogenice în menopauza naturală sau indusă a fost considerată de mulți cercetători drept cauza primară a creșterii riscului cardiac și este apreciată a se asocia cu multiple efecte negative asupra vaselor, profilului lipidic, metabolismului carbohidraților, sistemelor fibrinolitice și al coagulării.⁽²⁰⁾ Mai mult, SWAN a evidențiat o corelare a SVM din perioada de tranziție la menopauză cu debutul bolii vasculare⁽²²⁾ scăderea estrogenilor corelându-se cu afectarea structurii și funcționalității sistemului vascular periferic⁽²³⁾ funcția endotelială estrogen-dependentă de vasodilatație fiind alterată precoce, cum se poate constata prin examenul sonografic al arterei brahiale.⁽²⁴⁾ La cazurile ce raportează zilnic valori de căldură frecvente, aceste pot fi un semn de afectare a sistemului vascular anterior afectării estrogenilor și factorilor standard de risc cardiovascular, valorile de căldură fiind apreciate ca un marker fenotipic de vulnerabilitate vasculară la femei de vârstă medie.⁽²⁵⁾ Intensitatea SVM s-a corelat cu un marker al funcției cardiovasculare cu raportul între grosimea intimei/mediei a arterei carotide interne, mai ales la femei supraponderale și obeze.⁽²⁶⁾ Aceste date sunt substratul fiziopatologic al

protocoalelor mai vechi (2006) și actuale (după 2015) ce susțin importanța terapiei hormonale estrogenice precoce, înaintea apariției și consolidării leziunilor aterosclerotice (aortice, coronariene, carotidiene) sau degenerative, în așa numita perioadă de „ferestră de oportunitate”,⁽²⁷⁾ care începe din perioada de tranziție la menopauză, când apare SVM și când BCV este subclinică.⁽²²⁾ Boala vasculară coronariană și cerebrală, ca și cea degenerativă cerebrală, sindroamele depresive minore și majore sunt legate de deficiența estrogenică și există tot mai multe evidențe asupra importanței prevenției lor din perimenopauză, fiind recunoscut de mult timp rolul estrogenilor asupra creierului și rata crescută a acestor suferințe la femei față de bărbații de aceeași vârstă.⁽²⁸⁾ Un alt argument este creșterea mortalității prin boala cardiovasculară la femeile cărora li se efectuează ooforectomie înainte de 45 ani.⁽²⁹⁾ Riscul aterosclerozei obiectivat conform consensului Mannheim (2004,2006,2011)⁽³⁰⁾ prin raportul de grosime intimă/medie (GIM) și placa aterosclerotică carotidiană (arie distinctă focală protruzivă în lumenul vascular, cu 50% mai groasă decât GIM) a fost asociat cu SVM la femei de vârstă medie (40-60 ani) fie în perimenopauză (cu 2-12 luni de amenoree) fie în postmenopauză (≥12 luni de amenoree).⁽²⁵⁾ Valurile de căldură din perioada de veghe se corelează mai bine cu ateroscleroza decât cele ce trezesc din somn,^(22,31) dar deși femeile cu peste 10 valuri de căldură/zi au avut un profil mai prost al aterosclerozei, autorii consideră necesitatea unei mai bune corelări între BCV și afectarea endocrină.

Datele cumulate din RCT au demonstrat clar că există 2 categorii populaționale feminine după răspunsul la THM în raport cu timing-ul inițierii terapiei relativ la vârstă și/sau timpul de la instalarea menopauzei. Femeile mai tinere, de până la 60 ani au beneficii clare de la THM dacă se inițiază terapia în apropierea debutului menopauzei (< 10 ani de la debutul menopauzei), pe când femeile mai vârstnice (> 60 ani) sau cu interval mai lung de la debutul menopauzei (> 20 ani de la debutul menopauzei) când încep THM nu au beneficii sau au posibile efecte adverse.⁽³²⁾ O metaanaliză a 23 RCT asupra 191.340 femei a analizat efectele benefice asupra BCV în raport cu timing-ul inițierii THM⁽³³⁾ ca și mortalitatea prin BCV asociată THM.⁽³⁴⁾

Studii recente arată că pierderea de os trabecular (pumn, coloana lombară, șold) începe la femei de la 20 ani,⁽³⁵⁾ iar masa de os apreciată la majoritatea femeilor că este stabilă de la 30 ani până la menopauză depinde de rasă, genetică (până la 60%), fenotip, istoricul familial, dietă și exerciții fizice (până la 25%) și de indicii de masă corporală (IMC – fiind mai redus la femeile cu IMC <21 kg/m²). Factorii de risc pentru un indice redus de masă osoasă (IMO) includ un IMC redus, perioade de amenoree, activitate fizică redusă, fumat, dietă săracă în calciu sau vitamină D, istoric personal sau familial de fracturi, rasă caucaziană sau asiatică.⁽³⁶⁾ Pierderea de os este minimă în timpul sarcinii și alăptării, iar ceea ce se pierde se corectează de regulă după terminarea alăptării.⁽³⁷⁾ S-a calculat necesarul de calciu/zi la femei pe diferite grupe de vârste și naționalități, fiind discutat un necesar de 700-1.200 mg/zi la menopauză. Efectele adverse ale excesului de calciu se discută în legătură cu BCV, demența și chiar cu fracturile.⁽³⁸⁾ La menopauză, pierderea de os este mai mare decât osteoformarea datorită scăderii estrogenilor, ceea ce determină ca frecvența secvențelor osteoresorbție - osteoformare să fie crescută și în dauna cantității de os nou, scade densitatea osoasă cu aproximativ 2% în fiecare an din primii 5 ani postmenopauză, apoi cu 1% pe an până la sfârșitul vieții și apar osteopenia, apoi osteoporoza, cu schimbarea arhitecturii osoase, cu creșterea riscului de fractură. Pe această bază, până la 70% din femeile peste 80 ani suferă de osteoporoză. Peste vârsta de 50 ani o femeie din 3 are o fractură de os osteoporotic de-a lungul vieții și o femeie din 3 cu fractură de șold moare la 6 luni după accident prin complicațiile ei.

În prezent se discută osteoporoza femeilor la vârste tinere, la premenopauză, fie în forma idiopatică, fie în forma secundară. Se apreciază că la jumătate dintre cazuri este vorba de lipsa atingerii peak-ului de masă osoasă, de pierderea de masă osoasă sau din ambele cauze, iar la 50% este vorba de o formă de osteoporoză secundară.⁽³⁹⁾ Peak-ul de masă osoasă este normal atins la 30 ani, cu 90% realizat la 18 ani, fiind condiționat genetic la 60-70% din femei.⁽⁴⁰⁾ Osteoporoza secundară a fost înregistrată ca fiind rezultatul amenoreei secundare (34%), anorexiei nervoase (16%), folosirii glucocorticoizilor pentru alte diferite boli (13%) sau a bolii celiace (10%).⁽⁴¹⁾ Masa osoasă rămâne stabilă până la menopauză, când prin declinul estrogenilor asociat îmbătrânirii începe și pierderea de os. Istoricul familial (57% din cazuri),⁽⁴¹⁾ rasa, sexul sunt responsabile la majoritatea oamenilor de peak-ul masei osoase, la care dieta (alimentația săracă, anorexia) și regularitatea exercițiilor fizice sunt responsabile de pierderea a până la 25% din IMO. Femeile sănătoase la vârsta premenopauzei pierd anual 0,25-1% din IMO după ce și-au atins peak-ul osos, fără a se discuta un risc de fractură la femeile sănătoase,⁽⁴²⁾ dar femeile cu fracturi la premenopauză au un risc de fractură crescut de 1,5-3 ori la postmenopauză⁽³⁶⁾ față de cele fără fracturi la premenopauză. La femeile de premenopauză cu osteoporoză secundară, nivelul masei osoase este mai redus la nivelul coloanei vertebrale (la DXA au score Z=2,39 vs =1,58; p=0.001) și la șold față de femeile cu osteoporoza idiopatică.^(41,43)

Paralel cu aceste modificări anatomice și funcționale, se descriu la menopauză o serie de modificări metabolice, care constituie componentele unui presupus sindrom metabolic menopauzal, în care se menționează modificări lipoproteice, glucidice și de coagulare:

- creșterea concentrației serice a trigliceridelor și scăderea eliminării lor
- creșterea concentrației serice a LDL-colesterolului cu creșterea particulelor mici dense de LDL-colesterol, scăderea concentrației serice a HDL-colesterolului
- creșterea concentrației insulinei cu scăderea eliminării ei și a secreției pancreatice de insulină, situații ce generează insulino-resistență (situație progresiv agravată prin scăderea nivelului estrogenilor paralel cu avansarea în vârstă și cu creșterea ponderală)
- creșterea acidului uric
- creșterea fibrinogenului, factorului VII și VIIIc, scăderea activității antitrombinei III ⁽⁹⁾, creșterea inhibitorului activatorului plasminogenului - 1 (PAI-1), modificări care se asociază cu creșterea adipozității centrale, situație asemănătoare celei masculine.

Aceste modificări se constituie într-o situație cât se poate de favorabilă dezvoltării aterosclerozei, hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat tip 2 ⁽⁴⁵⁾ și sunt asemănătoare sindromului X, descris ca o asociere de 3 boli majore (diabet zaharat non-insulindependent, hipertensiune esențială, boală arterială coronariană, unite prin insulino-rezistență). ^(46,47)

Probabilitatea ca o femeie din 100 femei să dezvolte diferite boli cronice de-a lungul vieții s-a estimat în Statele Unite ⁽⁴⁹⁾ a fi:

- 46% pentru boala coronariană
- 20% pentru accidente vasculare
- 15% pentru fracturi de șold
- 13,3% pentru cancer de sân
- 2,6% pentru cancer endometrial
- 1,7% pentru cancer ovarian
- 6% pentru cancer colorectal, cu peste 90% după 50 ani. ⁽⁵⁰⁾

În America de Nord, 7-8% din femeile de 75 până la 84 de ani suferă de demență, femeile la postmenopauză având un risc pentru boala Alzheimer de 1,4-3 ori mai mare decât bărbații. ⁽⁵¹⁾

Simptomele depresive și episoadele depresive majore sunt asociate cu perimenopauza, care este momentul „ferestrei de vulnerabilitate” a creierului ⁽⁵²⁾ mai ales la femeile care au suferit de depresie în alte momente de deficiență estrogenică în depresia legată de reproducere („reproductive-related depression”), cum sunt depresia din sindromul premenstrual/disforia ⁽⁵³⁾ sau din postpartum. ⁽⁵⁴⁾ Depresia și cogniția sunt conectate de mulți ani cu statusul hipoestrogenic într-un continuum al creierului de la sindromul premenstrual la menopauză. ⁽⁵⁵⁾

Acest ghid ia în considerare următoarele situații patologice:

- Sindromul climacteric/vasomotor (SVM)
- Tulburările uro-genitale (SGU)
- Prevenirea osteoporozei și a fracturilor osteoporotice
- Riscul patologiei vasculare coronariene sau cerebrale
- Riscul tromboembolic
- Riscul patologiei veziculei biliare
- Riscul cancerului mamar, de endometru, ovar, colorectal
- Calitatea vieții
- Mortalitatea femeilor la menopauză.

2 SCOP

Prezentul ghid clinic pentru „Terapia menopauzei” se adresează medicilor de specialitatea obstetrică – ginecologie, endocrinologie, medicină de familie, geriatrie, ca și altor specialiști ce tratează aspecte legate de patologia indusă/asociată de menopauză, de exemplu cardiologi, reumatologi, ortopezi, neurologi, psihiatri, diabetologi/nutriționiști, etc. ce se confruntă cu problematica abordată.

Ghidul clinic propus este redactat pentru controlul patologiei specifice menopauzei, cu recomandări referitoare și la patologia cronică asociată/ agravată de menopauză.

Prezentul ghid clinic pentru obstetrică și ginecologie este elaborat pentru satisfacerea următoarelor deziderate:

- creșterea calității unui serviciu medical, a unei proceduri medicale
- referirea la o problemă cu mare impact pentru starea de sănătate sau pentru un indicator specific
- reducerea variațiilor în practica medicală (cele care nu sunt necesare)

- reducerea unui risc sau eliminarea unei incertitudini terapeutice
- aplicarea evidențelor în practica medicală; diseminarea unor noutăți științifice
- integrarea unor servicii sau proceduri (chiar interdisciplinare)
- creșterea încrederii personalului medical în rezultatul unui act medical
- ghidul constituie un instrument de consens între clinicieni, facilitând comunicarea dintre aceștia
- ghidul protejează practicianul din punct de vedere al malpraxisului
- ghidul asigură continuitatea între serviciile oferite de medici și de asistente
- ghidul permite structurarea documentației medicale
- ghidul permite oferirea unei baze de informații pentru analize și comparații
- armonizarea practicii medicale românești cu principiile medicale internațional acceptate.

Acest ghid clinic pentru obstetrică și ginecologie este conceput pentru aplicare la nivel național. Ghidul clinic precizează standardele, principiile și aspectele fundamentale ale managementului particularizat unui caz concret clinic, care trebuie respectate de practicieni, indiferent de nivelul unității sanitare în care activează.

Se prevede ca acest ghid să fie adaptat la nivelul secțiilor de obstetrică și ginecologie sub forma unor protocoale. Ghidurile clinice sunt mai rigide decât protocoalele, ele fiind realizate la nivel național de grupuri tehnice de elaborare respectând nivele de dovezi științifice, tărie a afirmațiilor, grade de recomandare. Protocoalele reprezintă modalitatea de aplicare a ghidurilor clinice naționale în context local și specifică exact într-o situație clinică anume ce anume trebuie făcut, de către cine și când. Ele permit un grad mai mare de flexibilitate și reflectă circumstanțele și variațiile locale datorate diferitelor tipuri de îngrijire clinică la un anumit nivel.

3 METODOLOGIE DE ELABORARE ȘI REVIZIE

3.1 Etapele procesului de elaborare

Ca urmare a solicitării Ministerului Sănătății Publice de a sprijini procesul de elaborare a ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie, Fondul ONU pentru Populație (UNFPA) a organizat în 8 septembrie 2006 la Casa ONU o întâlnire a instituțiilor implicate în elaborarea ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie.

A fost prezentat contextul general în care se desfășoară procesul de redactare a ghidurilor și implicarea diferitelor instituții. În cadrul întâlnirii s-a decis constituirea Grupului de Coordonare a procesului de elaborare a ghidurilor. A fost, de asemenea, prezentată metodologia de lucru pentru redactarea ghidurilor, a fost prezentat un plan de lucru și au fost agreate responsabilitățile pentru fiecare instituție implicată. A fost aprobată lista de subiecte ale ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie și pentru fiecare ghid au fost aprobați coordonatorii Grupurilor Tehnice de Elaborare (GTE) pentru fiecare subiect.

În data de 14 octombrie 2006, în cadrul Congresului Societății de Obstetrică și Ginecologie din România (SOGR) a avut loc o sesiune în cadrul căreia au fost prezentate, discutate în plen și agreate principiile, metodologia de elaborare și formatul ghidurilor.

Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componența Grupului Tehnic de Elaborare, incluzând un scriitor și o echipă de redactare, precum și un număr de experți evaluatori externi pentru recenzia ghidului. Pentru facilitarea și integrarea procesului de elaborare a tuturor ghidurilor a fost contractat un integrator. Toate persoanele implicate în redactarea sau evaluarea ghidurilor au semnat Declarații de Interese.

Scriitorii ghidurilor au fost contractați și instruiți asupra metodologiei redactării ghidurilor, după care au elaborat prima versiune a ghidului, în colaborare cu membrii GTE și sub conducerea coordonatorului ghidului.

Pe parcursul ghidului, prin termenul de medic(ul) se va înțelege medicul de specialitate Obstetrică - Ginecologie, căruia îi este dedicat în principal ghidul clinic. Acolo unde s-a considerat necesar, specialitatea medicului a fost enunțată în clar, pentru a fi evitate confuziile de atribuire a responsabilității actului medical.

După verificarea principiilor, structurii și formatului acceptat pentru ghiduri și formatare a rezultat versiunea 2 a ghidului, care a fost trimisă pentru evaluarea externă la experții selectați. Coordonatorul și Grupul Tehnic de Elaborare au luat în considerare și încorporat după caz comentariile și propunerile de modificare făcute de evaluatorii externi și au redactat versiunea 3 a ghidului.

Această versiune a fost prezentată și supusă discuției detaliate punct cu punct în cadrul unei Reuniuni de Consens care a avut loc la Sinaia în perioada 2-4 februarie 2007, cu sprijinul Agenției pentru Cooperare și Dezvoltare a Guvernului Elvețian (SDC) și a Fondului ONU pentru Populație (UNFPA). Ghidurile au fost dezbătute punct cu punct și au fost agreate prin consens din punct de vedere al conținutului tehnic, gradării recomandărilor și formulării.

Evaluarea finală a ghidului a fost efectuată utilizând instrumentul AGREE. Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia Consultativă de Obstetrică și Ginecologie a Ministerului Sănătății Publice, Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Colegiul Medicilor din România și Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătății Publice prin Ordinul 1524 din 4 decembrie 2009 și de Colegiul Medicilor prin documentul nr. 3994 din 20 septembrie 2007 și de Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România în data de 7 august 2007.

3.2 Principii

Ghidul clinic pentru „Terapia menopauzei” a fost conceput cu respectarea principiilor de elaborare a ghidurilor clinice pentru obstetrică și ginecologie, aprobate de Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor și de Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România.

Fiecare recomandare s-a încercat a fi bazată pe dovezi științifice, iar pentru fiecare afirmație a fost furnizată o explicație bazată pe nivelul dovezilor și a fost precizată puterea științifică (acolo unde există date). Pentru fiecare afirmație a fost precizată alăturat tăria afirmației (Standard, Recomandare sau Opțiune) conform definițiilor din Anexa 2.

3.3 Etapele procesului de revizie

În luna Februarie 2018, conducerea Societății de Obstetrică și Ginecologie (SOGR) a inițiat primii pași pentru revizia ghidurilor clinice pentru obstetrică și ginecologie, stabilindu-se o listă a revizorilor. În cadrul celui de-al 17-lea Congres Național de Obstetrică-Ginecologie, din 20-22 Septembrie 2018, s-a luat decizia ca noua conducere să aibă ca prioritate revizia imediată a ghidurilor clinice.

Astfel, noua conducere a SOGR a definitivat și aprobat coordonatorii Grupului Tehnic de Revizie (GTR) pentru fiecare subiect. Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componența GTR, incluzând un scriitor și o echipă de redactare, precum și un număr de experți externi pentru recenzia ghidului. Pentru facilitarea și integrarea procesului de elaborare a tuturor ghidurilor, SOGR a contractat un integrator.

Ghidul revizuit, odată finalizat de coordonator, a fost trimis pentru revizia externă la 2 experți selectați. De asemenea, forma revizuită a fost postată pentru transparență, propuneri și comentarii pe site-ul SOGR: <https://sogr.ro/ghiduri-clinice>. Coordonatorul și GTR au luat în considerare și au încorporat după caz comentariile și propunerile de modificare făcute de către evaluatorii externi și de pe site, redactând versiunea finală a ghidului.

Această versiune a fost prezentată și supusă discuției în cadrul unei Reuniuni de Consens care a avut loc la București, 29-30 martie 2019, organizată și finanțată de SOGR. Revizia ghidului a fost dezbătută și agreată prin consens din punct de vedere al conținutului tehnic, gradării recomandărilor și formulării. Participanții la Reuniunea de Consens sunt prezentați în Anexa 1.

Evaluarea finală a reviziei ghidului a fost efectuată utilizând instrumentul AGREE. Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Ministerului Sănătății, Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Colegiul Medicilor din România și Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România, inițiatorul.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătății Publice prin Ordinulși de Colegiul Medicilor prin documentul și de Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România în data de 30 Martie 2019.

3.4 Data reviziei

Acest ghid clinic pentru obstetrică și ginecologie va fi revizuit în 2022 sau în momentul în care apar dovezi științifice noi care modifică recomandările făcute.

4 STRUCTURĂ

Acest ghid clinic pentru obstetrică și ginecologie este structurat în 4 capitole specifice temei abordate:

- Evaluare (aprecierea riscului) și diagnostic
- Conduită (prevenție și tratament)
- Urmărire și monitorizare
- Aspecte administrative.

5 EVALUARE ȘI DIAGNOSTIC

5.1 Evaluarea și diagnosticul stării de sănătate a femeilor la menopauză

| | | |
|------------------------|--|-----------|
| Standard | <p>Medicul trebuie să stabilească diagnosticul menopauzei, al tulburărilor ei, pe baza următoarelor criterii clinice:</p> <ul style="list-style-type: none"> – vârsta pacientei: 40-55 ani – amenoree de minim un an – existența sindromului climacteric: valuri de căldură, transpirații, insomnie, iritabilitate – manifestări ale sindromului genito-urinar (SGU) – scăderea libidoului, apariția dispareuniei – suferințe osteo-articulare – tulburări ale dispoziției, memoriei și cogniției – anamneza – examenul clinic general - talie, greutate, tensiune arterială, alură ventriculară. | A |
| Argumentare | Acest context clinic nu impune dozări hormonale pentru dovedirea scăderii estrogenilor și creșterea FSH-ului. ⁽¹⁾ | Ib |
| Standard | <p>Medicul trebuie să stabilească stărea de sănătate și a tulburărilor induse de menopauză, indicând:</p> <ul style="list-style-type: none"> – glicemia – lipidograma (colesterol total, HDL și LDL- colesterol, trigliceride) – funcția hepatică – explorarea coagulării – citologia cervico-vaginală – mamografia ambilor sâni și axile – EKG. | A |
| Argumentare | THM interferează cu BCV, cu coagularea, cu funcția hepatică și crește riscul neoplaziilor estrogeno-dependente. ⁽⁶³⁾ | Ib |
| Opțiune | <p>Medicul poate opta, în vederea stabilirii stării de sănătate și a tulburărilor induse de menopauză, pentru interogare doppler:</p> <ul style="list-style-type: none"> – pe artera carotidă internă pentru evaluarea raportului între grosimea intimei și muscularei pe artera carotidă comună/internă; – evidențierea calcificărilor pe vasele coronare și aortă. | E |
| >Recomandare | <p>Medicul va recomanda dozările estrogenilor și FSH-ului în cazuri particulare:</p> <ul style="list-style-type: none"> – la femeile sub vârsta de 40 de ani – după intervenții în sfera genitală (histerectomie, ovariectomie) – după terapii oncologice. | E |
| Recomandare | Pentru evaluarea genitală medicul va recomanda ultrasonografie (transvaginal, unde este posibil, pentru mai mare acuratețe). | A |
| Argumentare | Examenul ecografic pelvin permite aprecierea grosimii endometrului în dublu strat și a ovarelor. ^(99, 100) | Ia |

| | | |
|--------------------|--|-----------|
| Standard | Pentru aprecierea densității masei osoase medicul trebuie să recomande la toate cazurile: – măsurarea taliei – greutatea corporale. | E |
| Recomandare | Se recomandă ca medicul să indice pentru evaluarea osteopeniei/osteoporozei: – osteodensitometrie (falangiană/calcaneu) – dual energy x-ray absorptiometry (DXA). | C |
| Argumentare | DXA este de preferat când este posibil pentru: șold, col femural, coloana lombară, cu stabilirea scorurilor de densitate minerală osoasă. Femeile cu osteoporoză secundară – prin amenoree cu debut sub 40 ani (34% cazuri), anorexie nervoasă (16% cazuri), corticoterapie (13% cazuri), boală celiacă (10% cazuri) – au densitate osoasă mai redusă la nivelul coloanei vertebrale (scor $Z=2,39$ vs $=1,58$; $p=0,001$) și șoldului decât femeile cu osteoporoză idiopatică. ⁽¹⁾ | IV |
| Recomandare | Medicul va recomanda efectuarea DXA, în următoarele cazuri: – la toate femeile ≥ 65 ani – la toate femeile cu istoric medical de pierdere osoasă – la femei sănătoase < 65 ani, care au unul sau mai mulți factori de risc: – fracturi anterior debutului menopauzei (altele decât ale craniului, oaselor feței, gleznei, degetelor mâinilor, halucelui) – femei slabe (greutate < 58 kg) sau IMC < 21 kg/m ² – istoric de fracturi de șold la un părinte – fumătoare – consumatoare de alcool – sub terapie cortizonică de peste 3 luni pentru alte boli. ^(2,3) | C |

6 CONDUITĂ

| | | |
|--|--|------------|
| Standard | Medicul trebuie să selecționeze candidatele pentru tratament, din populația țintă – femeile din România cu SVM, SGU, tulburări ale somnului și patologia asociată menopauzei. | E |
| Standard | Medicul trebuie să identifice particularitățile patologiei de menopauză a fiecărei femei, pentru individualizarea terapiei. ⁽¹⁾ | A |
| 6.1 Indicațiile terapiei hormonale la menopauză (THM) | | |
| Standard | Medicul trebuie să indice terapia hormonală pentru femeile cu valuri de căldură moderate și severe sau alte simptome vasomotorii: – terapia sistemică este de primă intenție. | B |
| Argumentare | THM elimină complet SVM la 80% cazuri și reduce frecvența și intensitatea sindromului la restul femeilor. ^(1,3) | IIb |
| Standard | Medicul trebuie să indice terapia hormonală pentru femeile cu sindrom genito-urinar – prin terapia locală. | E |
| Standard | BCV nu este indicație pentru THM. THM se va prescrie la femeile aflate în primii 5 ani după 50 ani, care nu au leziuni ateromatoase instalate. | B |

| | | |
|--|---|------------|
| Argumentare | RCT recente (ELITE) ^(2,3) arată că la femei în primii 6 ani de la debutul menopauzei, THM încetinește semnificativ progresia aterosclerozei (apreciată prin raportul intimă/medie pe artera carotidă internă) la femei tratate cu 17β-estradiol (1 mg/zi), cu sau fără progesteron micronizat vaginal gel 4% (45 mg/zi x 10 zile/lună), ceea ce nu se întâmplă la femei aflate de 10 ani în menopauză. Aceste date sunt o confirmare a studiilor observaționale (Nurses Health Study, din anii 1990), fapt pe care trebuie să-l avem în atenție când întrerupem THM deoarece apar accidente cardiovasculare fatale la prăbușirea estrogenică. ⁽⁴⁾ | IIb |
| >Opțiune | Medicul poate recomanda TH la pacientele cu sindrom climacteric în scopul prevenirii osteoporozei și reducerii riscului de apariție a fracturilor. | A |
| Argumentare | THM nu este indicație de primă linie datorită riscurilor și existenței altor medicamente alternative antiresorbitive eficiente, deși THM s-a dovedit eficientă pentru osteoporoză în creșterea densității osoase și reducerii fracturilor. La femei sub 40 ani cu menopauză prematură folosirea THM se recomandă pentru tratamentul osteoporozei secundare, în special cea după terapii cu glucocorticoizi pentru LES, acesta fiind superioară terapiei cu calcitriol ⁽⁵⁾ sau asociat cu terapiile specifice ale osteoporozei stabilite cu medicul endocrinolog. | Ib |
| Standard | Sindroamele depresive și alterarea cogniției nu reprezintă indicație pentru THM ca primă linie de tratament. | B |
| Argumentare | Deși THM s-a dovedit eficientă pentru femei cu sindroame depresive, cu alterarea cogniției terapia de primă linie este cea recomandată de medicul psiholog/neurolog; THM este preventivă sau adjuvantă la cazuri cu boala instalată. ⁽¹⁾ | IIb |
| Standard | La femei sub 40 ani cu menopauză prematură folosirea THM se recomandă până la vârsta menopauzei naturale. | E |
| Opțiune | Medicul poate indica THM pentru modificările de comportament – labilitate emoțională/depresie, fie ca monoterapie, fie în asociere cu un antidepresiv cum ar fi un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (ISRS). | B |
| Argumentare | La femei în perioada tranziției la menopauză apar labilitatea comportamentală și depresia, care se agravează paralel cu reducerea nivelului estrogenic, iar THM este apreciată cu potențial efect; terapia cu ISRS nu controlează SVM. ^(6,7,8) | IIb |
| Opțiune | Medicul poate indica THM pentru ameliorarea durerilor articulare, fapt reieșit din WHI. ^(9,10) | A |
| 6.2 Contraindicațiile terapiei hormonale la menopauză | | |
| Standard | Medicul trebuie să contraindica THM, chiar dacă au valuri de căldură intolerabile, femeilor cu: <ul style="list-style-type: none"> – sângerări vaginale neexplicate – boli hepatice active – tromboze active/istoric de tromboze venoase profunde sau pulmonare – boala cardiovasculară diagnosticată – lupus eritematos diseminat – femei cu antecedente de cancer mamar – femei cu melanom malign actual/istoric de melanom malign – istoric de cancer endometrial <ul style="list-style-type: none"> – stadiul ≥ II, sau – stadiul I cu invazie profundă sau ganglioni pozitivi; se poate folosi în cazul | E |

unei femei cu istoric de stadiul I fără invazie endometrială sau miometrială.

| | | |
|--------------------|---|----------|
| Recomandare | Se recomandă medicului să contraindica relativ THM femeilor cu: <ul style="list-style-type: none">– boli active ale veziculei biliare– istoric de migrene– creșterea trigliceridelor serice– istoric puternic de cancer de sân (mai mult decât un caz la rude grad I)– istoric de fibroame– hiperplazie atipică ductală mamară | A |
|--------------------|---|----------|

| | | |
|-------------|---|-----------|
| Argumentare | Terapia hormonală la menopauză interferă cu patologia cardiovasculară, hepatică, crește riscul neoplaziilor mamare. ⁽⁶³⁾ | Ib |
|-------------|---|-----------|

6.3 Consilierea pacientelor cu privire la beneficiile/riscurile THM pe termen scurt, mediu și lung

| | | |
|-----------------|---|----------|
| Standard | Înainte ca THM să fie inițiată sau continuată, femeile trebuie avertizate de către medic asupra faptului că folosirea THM se asociază cu riscuri potențiale. THM este terapia cea mai adecvată femeilor cu simptome vasomotorii moderate și severe. | E |
|-----------------|---|----------|

| | | |
|-----------------|---|----------|
| Standard | THM se asociază cu risc crescut de tromboembolie pulmonară, accidente vasculare coronariene și/cerebrale și cancer mamar. La femeile ≥ 65 ani crește și riscul bolii Alzheimer. | A |
|-----------------|---|----------|

| | | |
|-------------|---|-----------|
| Argumentare | Aceste riscuri cresc cu vârsta femeii și durata folosirii, dar sunt variabile ca rată după preparatele folosite. ^(1,3) | Ib |
|-------------|---|-----------|

| | | |
|-----------------|--|----------|
| Standard | Medicul trebuie să administreze THM în cea mai redusă doză pentru controlul simptomelor. | E |
|-----------------|--|----------|

| | | |
|-----------------|--|----------|
| Standard | Medicul trebuie să reevalueze necesitatea continuării THM la intervale de 6-12 luni. | E |
|-----------------|--|----------|

| | | |
|-----------------|---|----------|
| Standard | Timul maxim admis pentru THM sistemică este de 5 ani. | E |
|-----------------|---|----------|

| | | |
|-----------------|---|----------|
| Standard | La femeile cu menopauză prematură la vârsta sub 40 ani se recomandă administrarea până la vârsta medie a menopauzei naturale (50-51 ani). ⁽¹¹⁾ | A |
|-----------------|---|----------|

6.4 Alegerea THM

| | | |
|-----------------|--|----------|
| Standard | Medicul trebuie să: <ul style="list-style-type: none">– administreze THM în cea mai redusă doză și pentru intervalul cel mai scurt, necesar controlului simptomelor– reevalueze necesitatea continuării THM la intervale de 6-12 luni– limiteze prescrierea THM sistemic la maxim 5 ani. | E |
|-----------------|--|----------|

| | | |
|-----------------|--|----------|
| Standard | Medicul trebuie să țină cont în procesul de stabilire a terapiei de următorii factori: <ul style="list-style-type: none">– istoric– evaluare și diagnostic– riscurile și | C |
|-----------------|--|----------|

| | | |
|--------------------|---|-----------|
| | – beneficiile terapiei propuse. | |
| Argumentare | <p>Terapia estrogenică elimină complet valurile de căldură la 75-80% din femei și reduce frecvența și severitatea sindromului la restul cazurilor. Toate căile de administrare par a fi la fel de eficiente pentru controlul SVM, dar le diferențiază efectele metabolice, pe coagulare.</p> <p>Estrogenii orali au efect mai bun pe profilul lipidic, dar nu sunt evidente că acest efect ar fi benefic clinic pe termen lung. Pe de altă parte estrogenii orali cresc nivelul trigliceridelor și proteinei C reactive.</p> <p>Estrogenii orali cresc nivelul seric al sex hormone-binding globulin (SHBG) mai mult decât cei transdermici, ceea ce reduce concentrația de testosteron liber și asupra thyroxine-binding globulin (TBG), cu scăderea biodisponibilității T4, la creșterea cortisol-binding globulin (CBG) și a cortizolului seric.</p> <p>Riscurile de tromboembolism venos și accident vascular cerebral sunt mai mari cu estrogenii orali comparativ cu cei transdermici. ^(12,13)</p> | IV |
| Standard | Medicul trebuie să recomande femeilor în menopauză, cu uter intact, terapie combinată estroprogesteronică/estroprogestativă pentru substituție hormonală în raport cu perioada amenoreei. | A |
| Argumentare | TH influențează endometrul în mod variat după situația histopatologică - proliferare, transformare secretorie sau atrofie ⁽³⁷⁾ ; atrofia se instalează la un interval mediu de 2 ani de amenoree. | Ib |
| Standard | Medicul trebuie să aleagă pentru femeile cu uter intact cu amenoree de 1 an până la 2 ani preparate pentru administrare secvențială, cu progesteron/progestativ 10-14 zile. | A |
| Argumentare | TH influențează endometrul în mod variat după situația histopatologică - proliferare, transformare secretorie sau atrofie; progestativul/progesteronul previne hiperplazia/cancerul endometrial. ^(29, 37) | Ib |
| Standard | Medicul trebuie să aleagă pentru femeile cu uter intact cu amenoree de peste 2 ani preparate pentru administrare continuu-combinată cu estrogen și progesteron/progestativ zilnic. | A |
| Argumentare | Se apreciază că după 2 ani de la instalarea menopauzei endometrul este atrofic și THM continuu - combinată este indicată. ⁽²⁴⁾ | Ib |
| >Opțiune | Medicul poate să indice femeilor sănătoase, nefumătoare, între 35-50 ani, cu IMC ≤27, cu sindrom climacteric, estrogeni sintetici (2 μg etinlestradiol) + progestativ/ zilnic x 28 zile, sub formă de COC. | A |
| Argumentare | Terapia cu COC controlează sindromul climacteric, este urmată de hemoragia de privație estroprogesteronică și previne cancerul endometrial. ^(71, 79) Noua revoluție în contracepție a introdus estradiol valerat – un estrogen natural – alături de un progestativ (dienogest). | Ib |
| >Opțiune | Medicul poate să indice tratamente cu administrare vaginală (altele decât cele estroprogesteronice): <ul style="list-style-type: none"> – promestrienă – topice vaginale (preparate ce conțin în diverse combinații de acid hialuronic, hialuronat de sodiu, ulei de parafină, bismut, colagen, benzilalcool, acid lactic, glicerină) – tratament local cu androgeni DHEA (prasterone 6,5 mg/pesar). | C |
| Argumentare | DHEA un prehormon, metabolizat în celulele vaginale și vulvare, dar nu și de cele endometriale la estrogeni și are efect benefic pe toate straturile vaginului și vulvei îmbunătățește troficitatea, libidoul și satisfacția sexuală. ^(21,22) | IV |

| | | |
|--|---|-----------|
| >Recomandare | Se recomandă medicului să indice medicamente adjuvante: <ul style="list-style-type: none"> – Suplimentare cu calciu – Suplimentare cu vitamina D₃ – Suplimentare cu vitamina E – Suplimente de acid folic, vitamină B6. ⁽⁷⁾ | A |
| Standard | Estrogenii transdermici rămân prima opțiune la femeile cu SVM. Medicul trebuie să informeze pacienta că aceștia au avantajul evitării primului pasaj hepatic, nu cresc trigliceridele, influențează în măsură mai mică factorii inflamatori ai aterosclerozei și au efecte hipercoagulante reduse, chiar și în condițiile celor cu trombofilii congenitale. ^(11,13,14,15) | A |
| 6.5 Regimuri de THM (vezi Anexa 3) | | |
| 6.5.1 Alegerea între terapia cu estroprogestative sau estrogeni neopozăți | | |
| Standard | Femeile care au suferit histerectomie vor fi tratate de medic cu estrogeni neopozăți. | A |
| Argumentare | Nu există nici un motiv de a adăuga progestativ/progesteron femeilor fără uter. ^(18,23) | Ia |
| Standard | Femeilor cu uter intact, medicul trebuie să le administreze obligatoriu și progestativ/progesteron. | A |
| Argumentare | Administrarea progestativului/progesteronului evita riscul de hiperplazie/carcinom endometrial. ^(18,23) | Ia |
| 6.5.2 Alegerea între THM pe termen scurt sau pe termen lung | | |
| Standard | THM pe termen scurt reprezintă în prezent strategia rezonabilă care trebuie aleasă de medic pentru pacientele cu valori de căldură moderate/severe. | A |
| Argumentare | THM trebuie inițiată acestor paciente, cu explicarea completă a riscurilor (în WHI ⁽²³⁾ pacientele au fost urmărite numai pe interval de 5,2 ani, interval în care s-au înregistrat creșteri mici, dar semnificative, ale efectelor adverse). ⁽²⁴⁾ Se apreciază că folosirea de maxim 5 ani este fără riscuri. Studii noi nord-europene (Finlanda) atrag atenția asupra riscurilor fatale cardiovasculare la oprirea THM datorită prăbușirii acute estrogenice ⁽⁴⁾ și atrag atenția asupra riscurilor întreruperii THM la 1-2 ani. | Ia |
| Standard | Medicul trebuie să discute la intervale regulate subiectul întreruperii THM. | A |
| Argumentare | Deși THM pe termen lung nu este recomandată, unele paciente decid să o continue, în ciuda informațiilor despre efectele adverse. ^(23,24) | Ia |
| Standard | Dacă apar efecte adverse (tromboze venoase profunde, infarct miocardic, accident vascular cerebral, cancer mamar) medicul trebuie să întrerupă THM. ^(23,24) | A |
| 6.5.3 Alegerea între terapia secvențială sau continuu-combinată în terapia estro-progestativă | | |
| Standard | Când se folosește terapia combinată, medicul va indica administrarea progestativului/progesteronului fie secvențial, fie continuu. Când medicul recomandă regimul secvențial, estrogenul trebuie administrat zilnic (oral sau transdemic) și progestativul/progesteronul trebuie administrat timp 10-14 zile în fiecare lună. Regimul secvențial este urmat de sângerare ciclică (hemoragia de privație) care apare, de regulă, după terminarea administrării progestativului/progesteronului. | A |

| | | |
|-------------|--|----|
| Argumentare | O durată mai redusă de progestativ/progesteron crește riscul de hiperplazie sau de carcinom endometrial. | Ia |
| Recomandare | Acest regim se recomandă de regulă de către medic, cazurilor intrate recent în menopauză (de 1 până la 2 ani). | E |
| Standard | Pacienta căreia i se administrează THM în regim continuu-combinat estrogen + progestativ/progesteron zilnic în doze mici, trebuie informată de medic că în primul an poate apare sângerarea vaginală la intervale neregulate, impredecibile. | A |
| Argumentare | În decurs de 9-12 luni endometrial devine atrofic – la aproximativ 75% din cazuri – și sângerarea vaginală dispare. ⁽²⁶⁾ | Ia |
| Standard | Dacă sub regimul continuu-combinat apare sângerare excesivă (mai mare decât în perioada reproductivă) sau dacă apare sângerare înaintea zilei a 6-a sub regimul secvențial, medicul trebuie să efectueze biopsia endometrială. | E |

6.6 Conduita în cazul efectelor adverse

6.6.1 Efectele adverse ale THM

| | | |
|----------|---|---|
| Standard | <p>Medicul trebuie să informeze pacienta că cele mai frecvente efecte secundare ale estrogenilor sunt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – greață – cefalee – tensiune mamară – sângerare vaginală <p>Dacă efectele adverse persistă, doza de estrogen poate fi redusă, sau THM poate fi întreruptă.</p> | E |
| Standard | <p>Medicul trebuie să informeze pacienta că efectele secundare asociate progestativului sunt:</p> <ul style="list-style-type: none"> – tensiune mamară – creștere ponderală – edeme – sindrom asemănător celui premenstrual – depresie – Iritabilitate. <p>Dacă apare unul din aceste efecte secundare, schimbarea frecvenței de administrare lunară cu cea la fiecare 3 luni câte 14 zile poate fi mai acceptabilă pentru paciente, sau prin adaptarea tipului de estrogen/progestativ/progesteron, a dozei, a ratei de administrare sau a tipului de regim.</p> | E |

6.6.2 Cum se începe THM?

| | | |
|----------|---|---|
| Standard | <p>Pentru paciente în perimenopauză (adică încă menstruate, dar adesea neregulat și care au SVM), se pot recomanda COC cu doze estrogenice mici pe un interval de 1-2 ani (cu contraindicație la fumătoare).</p> <p>Dacă nu se controlează SVM, se poate trece la THM secvențială.</p> <p>Dacă apare sângerare abundentă, pacienta poate reîncepe COC pentru încă un an și apoi se recomandă retrucerea la THM. Reaparitia sângerării abundente impune consult ginecologic.</p> <p>Începerea THM în timp ce femeia este încă menstruată sau recent în menopauză (în primele 6 luni de amenoree) conduce la nivele impredecibile ale estrogenilor și sângerări neregulate, fapt care nu este recomandat a fi o practică curentă.</p> | E |
|----------|---|---|

6.6.3 Cum se oprește THM?

| | | |
|--------------------|--|-----------|
| Standard | Medicul trebuie să recomande THM pe o durată de până la 5 ani, fără să depășească vârsta de 60 ani. | A |
| Argumentare | De la publicarea rezultatelor ambelor ramuri ale WHI (2002, 2004) ^(23,26) se apreciază că în general riscurile folosirii pe termen lung a THM depășesc beneficiile. După revederea datelor WHI și a altor studii ^(27,28) s-a sugerat o durată de 5 ani și să nu se depășească vârsta de 60 ani, deși SVM poate dura, după cum s-a menționat anterior, 7,4 ani. Având în vedere că există unele riscuri (foarte mici) de efecte adverse, pacientele care folosesc THM pentru alte motive decât controlul simptomelor postmenopauzale trebuie încurajate să oprească terapia. | Ib |
| Recomandare | Se recomandă oprirea lentă, cu scăderea treptată a dozelor, asemănător ageing-ului ovarian. | C |
| Argumentare | Date recente arată că oprirea brutală este riscantă pentru accidente fatale cardiovasculare ⁽⁴⁾ datorită prăbușirii estrogenice acute. | IV |

6.7 Alternative la THM

| | | |
|----------------|--|----------|
| Opțiune | Medicul are la dispoziție pentru femeile cu sindrom climacteric care nu doresc THM, o serie de medicamentele alternative: <ul style="list-style-type: none">– STEAR – tibolon (considerat de unii cercetători în cadrul THM deoarece combină activitate estrogenică, progesterică și are o slabă acțiune androgenică).– SERM – raloxifen– fitoestrogeni – estrogeni derivați din plante, ce se leagă și activează receptorii estrogenici α și β, având efecte estrogenice și antiestrogenice. Includ isoflavonele derivate de soia sau de trifoi, lignani și cumestani.– antidepresive – venlafaxina (37,5-75 mg/zi), paroxetina (12,5-25mg/zi) sau fluoxetina (20 mg/zi). Dacă nu există contraindicații, antidepresivele pot fi administrate femeilor cu valuri de căldură ce nu doresc sau nu pot fi tratate hormonal, inclusiv cele cu cancer de sân în antecedente. Aceste medicamente se pot folosi și în controlul tulburărilor de dispoziție – ex: depresia.– agonști alfa 2 adrenergici: clonidină oral (0,1 sau 0,2 mg /zi). Se poate folosi în controlul SVM, deși cu mai puțină eficiență decât noile antidepresive; are și unele efecte secundare ce-i limitează administrarea. Doza inițială pentru SVM este de 0,05 mg x 2/zi, deși unele femei necesită cel puțin 0,1 mg x 2/zi. Când se face terapie cu doze mari există posibilitatea reducerii treptate a dozei pentru a evita efectele adverse. | E |
|----------------|--|----------|

6.8 Conduita în sângerarea anormală/amenoreea sub THM

| | | |
|--------------------|--|----------|
| Standard | Medicul trebuie să indice biopsia endometrială la pacientele sub THM la menopauză, dacă: <ul style="list-style-type: none">– pacientele sub THM secvențială au sângerare neprogramată sau înaintea zilei a 6 a de progestativ ⁽²⁹⁾– pacientele sub THM continuu-combinată, sângerează după 6-9 luni de tratament ⁽³⁰⁾– pacientele sângerează după instalarea amenoreei ⁽⁹³⁾– pacientele sub THM continuu-combinată sângerează abundent, mai mult decât în perioada menstruală naturală. ^(30,31) | A |
| Recomandare | Dacă biopsia endometrială arată un endometru proliferativ, medicul poate dubla doza de progestativ/progesteron, sau pacienta poate fi trecută pe regim secvențial. ⁽³²⁾ | A |

| | | |
|---|---|-----------|
| Standard | La pacientele cu sângerare anormală sub THM medicul va recomanda ultrasonografie transvaginală, considerând că limită pentru grosimea endometrului în dublu strat valoarea de 4 mm. | A |
| Argumentare | Această limită are valoare predictivă negativă de 99% la femei sub THM continuu-combinată. ^(33, 34) | Ib |
| Standard | Se apreciază că 25-50% din femei au o grosime endometrială > 5 mm și în aceste cazuri se recomandă medicului să biopsieze endometrul. | A |
| Argumentare | În cazurile tratate numai cu estrogeni neopozăți (ceea ce nu se recomandă), această grosime are o valoare predictivă pozitivă redusă (de 12%), deoarece endometrul este mai gros. | Ia |
| Standard | Testul are mare dependență de pregătirea ecografistului. | E |
| Standard | Multe femei care utilizează THM secvențială de mulți ani nu mai au sângerare de privație și acest fapt nu trebuie considerat ca fiind anormal de către medic. ⁽³⁵⁾ | A |
| Standard | Medicul trebuie să informeze pacientele care încep THM după mulți ani de la instalarea menopauzei că nu vor avea sângerare de privație. ⁽³⁶⁾ | A |
| 6.9 Recomandări terapeutice în menopauză | | |
| Standard | Se recomandă medicului să indice tratamentul simptomatologiei menopauzei. | E |
| 6.9.1 Simptomele vasomotorii | | |
| Standard | <p>THM (estrogenic/estrogenic) este terapia cea mai adecvată femeilor cu simptome vasomotorii moderate și severe.</p> <p>THM trebuie administrată în cea mai redusă doză și pentru interval scurt necesar controlului simptomelor (oral 17-beta estradiol 0,5 mg/zi sau transdermic 0,025 mg estradiol/zi).</p> <p>THM trebuie individualizată fiecărui caz, luând în calcul vârsta și timpul scurs de la ultima menstruație.</p> <p>THM trebuie indicată după calcularea riscului individual de BCV, cancer mamar. ⁽³⁷⁾ Se sugerează terapii non-hormonale pentru femeile cu SVM, cu risc crescut (>10% 10 ani-risc) de BCV sau cu risc moderat (1,67 la 5% 5 ani-risc) la risc crescut (>5%) de cancer mamar. La femei cu risc moderat de BCV (5-10% 10 ani-risc) se sugerează estrogeni transdermici în locul celor orali și progesteron pentru protecția uterului. În SUA există un sistem de calcul pentru riscul populațional de BCV și de cancer mamar ⁽³⁸⁾ (http://www.cancer.gov/bcrisktool/).</p> <p>La femei suple, nefumătoare, non-diabetice și non-hipertensive nu se pune asemenea problemă de calcul a riscului cardiovascular.</p> <p>Pacientelor tinere cu menopauză prematură (≤ 40 ani), THM li se va administra până la vârsta menopauzei (51-52 ani).</p> | A |
| Standard | Medicul trebuie să indice terapia cu estrogeni pentru reducerea episoadelor de trezire din somn ce se asociază cu afectarea somnului pe parcursul nopții. | B |
| Standard | Medicul trebuie să indice THM (atât monoterapia cu estrogeni, cât și terapia combinată) deoarece aceasta este eficientă în terapia valurilor de căldură. | A |

| | | |
|--------------------|--|-----------|
| Argumentare | O meta-analiză a Cochrane Grup ⁽³⁹⁾ asupra a 21 de RCT dublu-orb, placebo-control ce au înrolat 2.511 femei pe interval între 3 luni și 3 ani, arată că THM sistemică estroprogesterică reduce semnificativ atât frecvența – cu aproximativ 77%, cât și severitatea – cu 87% (IC 95% 0,08- 0,22) valurilor de căldură comparativ cu placebo. La cele tratate placebo valurile de căldură s-au redus cu 51% la sfârșitul studiului față de înrolare. De asemenea, s-a observat o reducere semnificativă a valurilor de căldură, mai ales la cazurile recent în menopauză – în studiul WHI, 2002. ⁽²⁶⁾ | Ia |
| Opțiune | Terapia cu COC se poate recomanda femeilor tinere, nefumătoare, sănătoase între 35-50 ani cu SVM. Se explică efectul prin doza mare de estrogen și progestativ din COC comparativ cu preparatele propriu-zise de THM. | A |
| Argumentare | Un RCT Canadian dublu-orb, placebo-control asupra a 131 femei perimenopauzale (40-55 ani), nefumătoare, cu valuri de căldură tratate cu COC cu etinilestradiol 0,02 mg și norethindrone acetat 1mg arată: reducerea frecvenței și severității a valurilor de căldură, dar nu a fost mai eficient decât placebo. ⁽²⁵⁾ Un studiu RCT pe 3 ani cu un COC trifazic cu doză mică de etinilestradiol la 200 femei perimenopauzale a redus semnificativ valurile de căldură în comparație cu lotul control. ⁽⁴⁰⁾ | Ib |
| Recomandare | Terapia cu estrogeni naturali (estrogeni equini conjugați – EEC) combinați cu SERM (bazedoxifene) este recomandată în SUA pentru SVM și prevenția osteoporozei – dovedită pe 7 ani, deși combinația a fost studiată pe o perioadă mai scurtă. | B |
| Argumentare | Se realizează protecția endometriului de hiperplazie, ceea ce face necesară administrarea de progestativ/progesteron, nu determină tensiune mamară și nici nu crește riscul cancerului mamar, ⁽¹¹⁾ dar este crescut riscul tromboembolic. ⁽⁴¹⁻⁴³⁾ Ghidurile nord-americane recomandă EEC/bazedoxifene la femei în postmenopauză pentru tratamentul SVM, cu uter și fără contraindicații, contribuind la prevenția pierderii osoase, dar nu se specifică durata terapiei. ⁽³⁷⁾ | Ib |
| Standard | Terapia cu Tibolon (un STEAR luat în considerare în cadrul THM, deoarece combină activitatea estrogenică, progesterică cu o slabă acțiune androgenică) se poate recomanda pentru terapia SVM la menopauză, fiind eficient pentru reducerea severității și a frecvenței valurilor de căldură și se recomandă pentru terapia SVM. | A |
| Argumentare | Este eficient pentru reducerea severității și a frecvenței valurilor de căldură și se recomandă pentru terapia SVM. ⁽¹⁴⁾ | Ib |
| Recomandare | Femeilor cu cancer mamar cu SVM li se poate recomanda Venlafaxină oral: 37,5-75 mg/zi, care s-a dovedit a reduce semnificativ SVM vs placebo. | A |
| Argumentare | Un studiu RCT ⁽⁴⁴⁾ ce a înrolat 229 femei cu minim 14 valuri de căldură /săptămână (69% luau tamoxifen) și fie aveau istoric de cancer de sân sau au refuzat THM cu estroprogestative. S-au administrat randomizat venlafaxină 37,5-75-150 mg/zi sau <i>placebo</i> . La terminarea studiului: cazurile sub venlafaxină au avut o reducere a valurilor de căldură de: 37% (la 37,5mg/zi) și de 60% (la ambele doze mai mari) și de 27% cu placebo. Rezultatele s-au înregistrat în timp de 1-2 săptămâni. | Ib |
| Recomandare | Paroxetina în doză de 12,5- 25 mg/zi, se poate recomanda de către medic femeilor cu cancer mamar cu SVM, deoarece s-a dovedit a controla SVM menopauzal. | A |
| Argumentare | Un studiu RCT ⁽⁴⁵⁾ placebo-control apreciază paroxetina la 165 femei fără istoric de cancer mamar și cu 2 sau 3 valuri de căldură zilnic; se administrează 6 săptămâni fie 12,5 fie 25 mg/zi. Se înregistrează scăderea simptomatologiei cu 62,2% (la 12,5 mg/zi) și 64% (la 25 mg/zi) în comparație cu reducerea cu 37,8% la placebo. | Ib |

| | | |
|---|--|----------------------------|
| Recomandare | Medicul poate recomanda Fluoxetină femeilor cu cancer mamar cu SVM. | A |
| Argumentare | Fluoxetina s-a dovedit a reduce semnificativ simptomele vasomotorii vs placebo. Un studiu RCT ⁽⁴⁶⁾ placebo-control crossover, ce a studiat 81 de femei cu istoric de cancer de sân sau cu risc crescut pentru cancer mamar, cu minim 14 valuri căldură /săptămână au fost tratate cu fluoxetină (20 mg/zi) sau placebo timp de 4 săptămâni și încă 4 săptămâni prin inversarea terapiei. La analiză s-a dovedit o scădere cu 20% valurilor de căldură sub tratament față de placebo. Rezultatele sunt mai puțin bune decât cele cu venlafaxină. | Ib |
| Recomandare | Medicul poate recomanda Clonidină (agonist alfa 2 adrenergic) pentru SVM al femeilor menopauzale. | A |
| Argumentare | Două studii RCT (cu 10 și respectiv 29 cazuri) arată reducerea frecvenței valurilor de căldură cu 46% (la 0,4 mg/zi) și respectiv cu 80% la femei sănătoase. ⁽⁴⁰⁾ | Ib |
| Recomandare | Progestativele în doze mari se recomandă de către medic, femeilor cu cancer mamar cu SVM. | A |
| Argumentare | Medroxiprogesteron acetat depot – doze mari – i.m. Megestrol acetat – doze mari – oral Un studiu RCT ⁽⁴⁶⁾ pe femei în postmenopauză cu cancer mamar au fost tratate cu medroxiprogesteron acetate depot (500 mg la 14 zile) și altele tratate oral cu megestrol acetate (40 mg/zi) au redus cu 86 % valurile de căldură vs placebo ce scade cu 20%. | Ib |
| Opțiune | Fitoestrogenii: isoflavonele, derivate de soia sau de red clover (trifoi), lignani și cumestani. Se pot recomanda femeilor cu SVM care refuză sau au contraindicații la THM. | A |
| Argumentare | Sunt studii RCT limitate asupra eficacității și siguranței pe termen lung a unor tratamente cu fitoestrogeni în alimente sau preparate farmaceutice. Despre extractele de black cohosh: un studiu RCT dublu-orb, placebo-control la 69 femei cu istoric de cancer de sân tratate 60 zile cu black cohosh nu a arătat superioritatea acesteia, ⁽⁴⁷⁾ fapt confirmat de un review sistematic. ⁽⁴⁸⁾ O meta-analiză ⁽⁴⁹⁾ arată că dieta cu soia, extractele de soia și de red clover (trifoi) nu ameliorează valurile de căldură sau alte simptome menopauzale vs placebo. | Ib Ia |
| Standard | Orice tratament pentru valurile de căldură trebuie schimbat de către medic în timp. | A |
| Argumentare | Deoarece se reduce gradual nivelul hormonilor ovarieni la perimenopauză și datorită apariției unor probleme medicale nelegate de menopauză sau de terapia menopauzei. ^(96,119) | Ib |
| Standard | Noi cercetări și schimbarea ideilor despre o terapie sau alta pot avea impact asupra deciziilor. Înaintea schimbării de la o terapie la alta se impune o perioadă de „wash-out”. | E |
| 6.9.2 Tulburările genito-urinare | | |
| Recomandare | Se recomandă ca medicul să trateze tulburările genito-urinare induse de menopauză (uscăciune vaginală, dispareunie, micțiuni imperioase/incontinență urinară, infecții urinare recurente), prin estrogeni administrați pe cale vaginală (estriol) sub formă de cremă sau ovule. Medicul va recomanda administrarea zilnică timp de 2 săptămâni, apoi la 2-3 zile. | A |
| Argumentare | Deoarece se reduce gradual nivelul hormonilor ovarieni la perimenopauză și datorită apariției unor probleme medicale nelegate de menopauză sau de terapia menopauzei. ⁽⁵⁰⁾ | Ib |

| | | |
|--|---|------------|
| Recomandare | Estrogenii cu potență redusă se recomandă pentru administrare orală (estriol) pentru ameliorarea atrofiei vaginale. | A |
| Argumentare | Terapia este eficientă, iar în opinia unor autori necesită administrare de progestativ/ progesteron sau monitorizarea endometriului. ⁽⁵⁰⁾ | Ib |
| Opțiune | Se poate recomanda femeilor cu atrofie vaginală administrarea de promestrienă – preparat hormonal de uz vaginal, cu efect de creștere a troficității vaginale. | E |
| Opțiune | Se poate recomanda femeilor cu atrofie vaginală administrarea de prasterone – preparat hormonal de uz vaginal, cu efect de creștere a troficității vaginale, a libidoului și orgasmului. | E |
| Opțiune | Se poate recomanda femeilor cu atrofie vaginală administrarea de preparat nehormonal de uz vaginal, cu efect de creștere a troficității vaginale, care au în componență hialuronat de sodiu, acid hialuronic, bismut, glicerină, colagen. | E |
| Recomandare | Se poate recomanda femeilor susceptibile de infecții urinare recurente terapia vaginală cu estrogeni pe termen de 6-8 luni. | A |
| Argumentare | Pentru a scădea recurențele de infecții de tract urinar. ⁽⁵⁰⁾ | Ib |
| Recomandare | Medicului nu i se recomandă indicarea administrării terapiei orale cu estrogeni pentru prevenția infecțiilor recurente ale tractului urinar. ⁽⁵⁰⁾ | B |
| Opțiune | Medicul poate indica terapia orală/ vaginală cu estrogeni, alături de alte terapii non-hormonale pentru incontinența urinară la menopauză, dar nu există evidențe suficiente sau consistente în acest sens. | E |
| Opțiune | Medicul poate recomanda terapie LASER (LASER CO2 sau LASER smooth Erbium YAG) femeilor cu SGU, cu vulvo-vaginită atrofică, laxitate vaginală, incontinență urinară tip urge sau mixtă. ⁽⁵¹⁾ | E |
| Opțiune | Se poate recomanda tibolon pentru reducerea uscăciunii vaginale la menopauză. ⁽¹⁴⁾ | A |
| 6.9.3 Tulburările de cogniție și/sau psihologice la menopauză | | |
| Recomandare | THM estrogenică/estroprogesteronică se poate recomanda de către medic femeilor în primii ani de la instalarea menopauzei pentru tulburările cogniției și/sau psihologice. | B |
| Argumentare | Studiile experimentale umane și pe animale ⁽⁵²⁾ ca și cele observaționale ⁽⁵³⁾ au sugerat o reducere a dezvoltării bolii Alzheimer (BA) la femei la începutul menopauzei sub THM. Dacă la începutul anilor 2000 era neclar dacă există o vârstă critică sau o durată de terapie estrogenică pentru prevenție, putând exista o "fereastră de oportunitate" ⁽⁵⁴⁾ în menopauza precoce, în primii 5 ani după 50 de ani, când procesul ce conduce la BA este inițiat și când THM poate avea efect preventiv. ^(55,56) Perioada de tranziție la menopauză este apreciată ca „o fereastră critică” pentru protecția neurosteroidă, de prevenție a tulburărilor neurologice legate de ageing. ^(57,58,59) | Ila |
| Standard | Medicul trebuie să nu recomande terapia estrogenică la femei vârstnice (≥ 65 ani) cu BA instalată (de intensitate ușoară sau medie). | A |

| | | |
|--------------------------|---|-----------|
| Argumentare | <p>THM nu ameliorează memoria, concentrarea și atenția, abilitățile verbale la femei > 65 ani. WHI (2002) ^(26,60,61) descoperă la femei randomizate sub THM estroprogesterică sau numai cu estrogeni că nu se observă îmbunătățiri ale cogniției și chiar apare o creștere a riscului de dezvoltare a demenței la femei cu vârsta peste 65 ani (RR de 2,05 la 10.000 femei-ani la femei sub THM față de placebo).</p> <p>Dacă riscul demenței la aceste femei este de 22 la 10.000 femei-ani la cele ce nu fac THM, sub THM (în medie de 4 ani) rata demenței (BA) a fost de 45 la 10.000 femei-ani.</p> <p>Se remarcă rezultatele unui studiu de cohortă (The Medication and Alzheimer's Disease – MEDALZ, 2018) pe populația feminină finlandeză, ⁽⁶²⁾ care generează concluzia deosebirilor etnice legate de cogniție și susține individualizarea THM. Dintr-un total de 70,718 femei (cu vârste între 34,5-104,6 ani), 46.116 cazuri au fost diagnosticate cu BA și au fost urmărite între 2005-2011, fiind tratate cu estrogeni (oral sau transdermic) 3,1% femei cu BA și 4,3% fără BA; mai puțin de 0,5% au inițiat tratamentul în perioada de follow-up, și 3,7% au continuat terapia până la moarte. Prevalența folosirii estrogenilor la 1 an după diagnosticul BA a scăzut în intervalul 2005-2011, în raport cu recomandările existente. Nu s-au identificat diferențe majore în folosirea sistemică a estrogenilor la finlandezele cu BA comparativ cu cazurile fără BA și deși unele paciente au inițiat terapia estrogenică sistemică după diagnosticul BA și/sau la o vârstă avansată, patternul observat al folosirii a fost conform recomandărilor internaționale curente.</p> | Ia |
| Standard | Pentru tulburările libidoului la femei în postmenopauză medicul trebuie să recomande Tibolon. | A |
| Argumentare | Se au în vedere efectele sale estrogenice, progesteronice și slab androgenice. ⁽⁶³⁾ | Ia |
| Standard | <p>Terapia estroprogestogenică/progesteronică nu se justifică a se prescrie pentru:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ameliorarea dispoziției sau a depresiei – ameliorarea libidoului la femei cu libidou pierdut. | E |
| Argumentare | Sunt date insuficiente și inconsistente asupra evidenței eficienței THM. | |
| Opțiune | Terapia cu DHEA oral sau topic (prasterone 6,5 mg/pesar) îmbunătățește libidoul. | C |
| Argumentare | DHEA are efecte pe structurile epiteliale, conjunctive și pe terminațiile nervoase vaginale, și prin mecanism reflex influențează libidoul. ^(21,22) | IV |
| 6.9.4 Osteoporoza | | |
| Recomandare | La femei între 50-59 ani medicul va recomanda THM deoarece previne osteopenia și scade riscul fracturor. | E |
| Standard | Medicul trebuie să nu recomande THM ca terapie de primă linie în prevenția și terapia osteoporozei. | A |
| Argumentare | <p>WHI (2002, 2003) ⁽²³⁾ arată scăderea riscului de fractură de șold la 10 per 10.000 femei-ani la cele sub THM combinată (în medie timp de 5 ani) față de riscul estimat de 15 cazuri per 10.000 femei-ani.</p> <p>S-a mai dovedit că la femei sănătoase THM administrată pe 2-3 ani poate avea efecte pe termen lung de a reduce riscul fracturor. ⁽⁶⁴⁾</p> | Ib |
| Standard | Medicul va recomanda pentru prevenția și terapia osteoporozei Raloxifen 60 mg/zi, oral. | A |
| Argumentare | <ul style="list-style-type: none"> – Într-un studiu RTC ⁽⁶⁵⁾ – arată că derivații SERM cresc cu 2-3% densitatea osoasă vertebrală, a șoldului și scad fracturile vertebrale (dar nu și pe cele non-vertebrale) cu 30-50% – Trialul RUTHM ⁽⁶⁶⁾ concluzionează scăderea cu 1,3 a riscului de fractură vertebrală | Ib |

| | | |
|--------------------|---|------------|
| | <p>față de riscul global de 3,7 la 1.000 femei/an</p> <ul style="list-style-type: none"> – Scade colesterolul total și LDL-colesterol, dar nu cresc HDL-colesterolul ⁽⁶⁷⁾ – Studiul RCT MORE ^(66,68,69) arată că nu reduce numărul atacurilor cardiace – Nu crește rata de hiperplazii endometriale sau de sângerări vaginale ⁽⁶⁷⁾ – Nu au influență pe SVM sau pe tulburările genito-urinare, cu posibila creștere a valurilor de căldură în unele cazuri. – Raloxifenul scade riscul de cancer de sân ^(68,69,70) – asemănător cu tamoxifenul, induc cu 1,2 mai puține cancere de sân comparativ cu placebo, sub care riscul este de 3,7 la 1000 femei-an – Raloxifenul crește riscul tromboembolic cu 1,2 ca și riscul de 0,7 de accidente vasculare cerebrale fatale ceea ce determină ca efectele de prevenție a cancerului mamar să fie reduse de aceste riscuri. ⁽⁶⁹⁾ | |
| Recomandare | Medicul poate recomanda bifosfonați femeilor în menopauză (acid alendronic). | B |
| Argumentare | <p>Se asociază cu creșterea densității osoase și scade riscul de fracturi vertebrale (cu 40-50%) și de șold. Sunt aprobate pentru prevenție și terapia osteoporozei.</p> <p>Spre deosebire de THM, nu există studii care să arate că ele reduc riscul fracturării la femei cu densitate osoasă normală. ⁽⁶⁴⁾</p> | IIb |
| Standard | Femeilor la menopauză medicul trebuie să le recomande supliment de calciu. | A |
| Argumentare | <p>Necesarul de calciu crește la menopauză, datorită reducerii absorbției și pierderii renale prin scăderea estrogenilor.</p> <p>Necesarul zilnic este de 1.200 mg/zi.</p> <p>Crește efectele protective ale estrogenilor asupra oaselor și un aport suficient de calciu este esențial terapiei în cazul osteoporozei instalate. ⁽⁷¹⁾</p> <p>Este benefic și în alte patologii non-scheletice ca hipertensiunea primară, cancerul colorectal, obezitatea, nefrolitiază, efecte care nu sunt suficient de bine elucidate.</p> | Ib |

6.10 Consilierea pacientelor în raport cu riscurile potențiale ale THM

6.10.1 Patologia veziculei biliare la menopauză și THM

| | | |
|-----------------|---|-----------|
| Standard | Terapia hormonală la menopauză crește riscul patologiei veziculei biliare și a chirurgiei de căi biliare. | E |
| Standard | Femeilor cu patologie veziculară simptomatică medicul trebuie să le recomande începerea THM numai după colecistectomie. | A |
| Argumentare | <p>Un studiu prospectiv arată creșterea riscului patologiei veziculare și biliare și a riscului chirurgical. ⁽⁷²⁾</p> <p>Studiul cohorții Nurses' Health ⁽⁷²⁾ a raportat o creștere a riscului pentru colecistite printre cele ce folosesc curent THM (RR de 1,8 [95%IC:1,6-2,0]) și pentru folosirea îndelungată (>5 ani) (RR de 2,5 [95% IC: 2,0-2,9]) comparativ cu cele ce nu fac THM (și rămâne ridicat la acest nivel la femeile care au folosit THM pe 10 sau mai mulți ani. Printre femeile care au folosit vreodată THM, riscul scade între 1,4 – 1,7, dar rămâne crescut față de cele ce nu au folosit niciodată.</p> <p>Studiul observațional „Nurses' Health Study” ⁽⁷²⁾ arată o creștere de aproximativ 2 ori a ratei colecistectomiei la cele ce folosesc curent THM orală.</p> <p>Similar, studiile HERS I (1998) ⁽⁷³⁾ și HERS II (2002) ⁽⁴⁹⁾: arată un RR de 1,38 de dezvoltare a patologiei colecistului. Acest risc crește cu cât pacientele sunt mai vârstnice și mai obeze. ⁽⁴³⁾</p> | Ib |

6.10.2 Patologia cardiovasculară la menopauză

6.10.2.1 Boala coronariană la menopauză și THM

| | | |
|-----------------|--|-----------|
| Standard | Medicul trebuie să nu indice THM ca primă alegere pentru prevenția primară a bolii coronariene la femeile la peri și postmenopauză. | A |
| Argumentare | <p>Deoarece sunt riscuri în raport cu vârsta și patologia asociată, tipul, doza de estrogeni, de progestativ/progesteron folosite.</p> <p>Rezultatele studiilor randomizate controlate ^(73,74,75) sugerează fie nici un beneficiu cardiac, fie un risc crescut de evenimente cardiovasculare, în ciuda datelor din studiile observaționale (Nurses' Health Study, 1997) care arată că femeile tratate imediat după începutul menopauzei au un risc redus semnificativ de boală coronariană (RR = 0,66; IC 95% de 0,54- 0,80 când primesc numai estrogeni și de 0,72; IC 95% de 0,56-0,92 când iau terapie estroprogesterică, oral.</p> <p>Alt RCT (Estrogen Replacement and Atherosclerosis Trial, Papworth HRT Atherosclerosis Study) ⁽⁷⁶⁾ a arătat de asemenea că THM nu are beneficii cardiovasculare.</p> <p>Studiul WHI asupra 16.000 femei sănătoase (vârsta medie 63 ani) arată o creștere precoce, tranzitorie, mică a evenimentelor cardiovasculare sub THM estroprogesterică combinată. Per global nu s-au înregistrat efecte semnificative ale THM. Riscul absolut la 50-59 ani a fost de 5, la 60-69 ani de 1 și la 70-79 ani de 23 cazuri de infarcte miocardice non-fatale și decese datorită bolii coronariene per 10.000 femei per an. ⁽²⁶⁾</p> <p>Studiul WHI numai cu estrogeni (EEC oral) la 10.000 femei hysterectomizate a arătat o reducere nesemnificativă a riscului de patologie coronariană, care a fost mai marcat la femeile mai tinere (50-59 ani).^(23,74) În acest subgrup s-a înregistrat o reducere semnificativă a evenimentelor coronariene și a procedurilor, și că nu a existat o creștere semnificativă a evenimentelor la femeile mai vârstnice. Riscul absolut s-a redus cu 10 cazuri la grupa de vârstă 50-59 ani, cu 5 cazuri la 60-69 ani și a crescut cu 4 cazuri la femeile de 70- 79 ani. ⁽⁸¹⁾</p> <p>Studiul RCT (EPAT) ⁽⁷⁷⁾ la femeile la menopauză fără ateroscleroză instalată concluzionează că comparativ cu placebo, 17 β-estradiolul singur administrat oral a redus progresia GIM pe carotidă.</p> <p>În RCT dublu-orb „Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial (WELL-HART)” ⁽⁷⁸⁾ după urmărirea anuală angiografică a coronarelor la femeile sub 75 ani, cu afectarea cel puțin a unei coronare, sub 17 β-estradiol micronizat administrat singur oral sau sub 17 β-estradiolul oral + MPA și placebo timp de 3 ani arată că femeile la menopauză cu ateroscleroză instalată nu beneficiază nici un regim de THM, chiar dacă se ameliorează profilul lipidic (scade LDL-c < 130mg/dl), așa cum s-a dovedit cu EEC sau cu EEC plus MPA. Rezultatele divergente ale celor 2 studii se pot interpreta prin momentul administrării THM în raport cu stadiile aterosclerozei: în EPAT ⁽⁷⁷⁾ S-a apreciat grosimea peretelui carotidei - un marker precoce de ateroscleroză subclinică asimptomatică, iar în WELL-HART ⁽⁷⁸⁾ angiografia coronariană a evaluat stadii tardive de ateroscleroză simptomatică.</p> <p>Reevaluarea studiului observațional Nurses'Health Study, 1997 ^(72,79) și a rezultatelor experimentale ^(80,81) a determinat să afirme că în ecuația THM - boala coronariană/ cardiovasculară "alegerea momentului de începere a THM înseamnă totul". ^(79,82) Autorii nord- americani ⁽⁷⁹⁾ s-au concentrat asupra subgrupurilor de femei demografic similare celor din studiul WHI și au înregistrat că femeile mai tinere, la menopauză pot să-și reducă riscul bolii coronariene: cele care au luat fie estrogeni (risc relativ -RR, de 0,66), fie estrogeni + progestativ (RR de 0,72) în primii 4 ani de la începutul menopauzei au avut un risc cu 30% mai redus de boală coronariană față de femeile de aceeași vârstă ce nu au luat THM și că nu există beneficii coronariene la femeile ce încep THM la ≥ 10 ani de la începutul menopauzei, sau după 60 ani.</p> <p>Din analiza recentă (2017) ⁽⁸³⁾ a numeroase trialuri europene și nord americane cu peste 39.000 femei reiese că dacă femeile au început la 50 ani THM (estrogen cu sau fără progestativ) pentru sindromul climacteric, scad decesele cu 32% față de cele cu placebo sau netratate; în cazul femeilor peste 60 ani în primul an de THM crește riscul atacurilor cardiace, dar după 2 ani la femeile tratate riscul atacurilor cardiace începe să scadă.</p> | Ib |

Standard | În aprecierea efectului ateroprotector al estrogenilor, medicul trebuie să aibă în vedere **A**

| | | |
|-----------------|--|-----------|
| Argumentare | deosebirile induse de tipul de estrogen, doză și calea de administrare. THM orală crește nivelul trigliceridelor și a proteinei C reactive ^(86,87) ; elemente de risc ateromatos THM transdermică are efecte reduse în dezvoltarea ateromatozei. ^(85,87,88,89,90,91) | Ib |
| Standard | THM estroprogesteronică este contraindicată pentru prevenția secundară cardiovasculară la cazurile cu boala coronariană instalată. | A |
| Argumentare | Studiul HERS ⁽⁷⁵⁾ ce a inclus femei cu boală coronariană preexistentă tratate cu THM orală (ECC + MPA) pe o durată medie de 4 ani a arătat creșterea neașteptată accidentelor în primul an în ciuda unei modeste scăderi a LDL-c și creșterii HDL-c, iar în anii 4 și 5 scade rata accidentelor coronariene la femeile tratate, față de cele netratate. Chiar după o urmărire mai îndelungată ⁽⁷⁵⁾ nu apar evidențe că estrogenii scad semnificativ patologia cardiacă. | Ib |
| Standard | La femei cu boala coronariană instalată medicul trebuie să nu recomande THM estroprogesteronică nici pentru alte indicații, cum ar fi SVM sever sau osteoporoza. | A |
| Argumentare | THM crește riscurile de accidente coronariene. ⁽⁹²⁾ THM crește riscul tromboembolic. ⁽⁹³⁾ | Ib |
| Standard | Medicul nu trebuie să recomande THM pentru ameliorarea profilului lipidic, chiar dacă THM are efecte în acest sens. | A |
| Argumentare | Datorită riscului crescut de boli coronariene (HERS I și II). ^(74,75) | Ib |
| Opțiune | Medicul poate recomanda THM cu precauție în prevenția bolii coronariene la femei tinere (35-45 ani) cu menopauză prematură sau chirurgicală. | B |
| Argumentare | Există evidențe insuficiente asupra beneficiilor sau riscurilor. ⁽⁷⁵⁾ | Ib |
| Standard | La femei la peri- și postmenopauză medicul trebuie să recomande prevenția primară și secundară a BCV prin: <ul style="list-style-type: none"> – tratamentul factorilor de risc cardio-vascular – modificarea stilului de viață: dietă, menținerea greutății corporale, exerciții fizice ⁽⁹⁴⁾ – evitarea fumatului – medicație de reducere a colesterolului ⁽⁶⁷⁾ – tratarea HTA – tratarea diabetului – suplimente de acid folic (400 μg/zi) – vitamină B₆ (2 mg/zi) și B₁₂ (6 μg/zi) ca modulatori ai homocisteinei „colesterolul acestui secol” ⁽⁹²⁾ | A |

6.10.2.2 Accidentele vasculare cerebrale la menopauză și THM

| | | |
|-----------------|---|-----------|
| Standard | Medicul trebuie să nu recomande THM pentru prevenția accidentelor vasculare cerebrale (AVC). | A |
| Argumentare | La femei de 50-79 ani s-a relevat un risc absolut de 34 cazuri noi la 10.000 femei pe an sub THM (în medie 5 ani) comparativ cu 16 cazuri/10.000 femei-ani la cele netratate. ⁽²⁶⁾ Datele WHI ⁽²⁶⁾ asupra THM combinate estroprogestogene infirmă faptul că THM scade riscul de AVC (1999) și confirmă datele altor studii observaționale ⁽⁷²⁾ sau RCT americane ⁽¹⁸⁾ de creștere a ratei de AVC la femei sănătoase urmărite pe o perioadă medie de 5,2 ani (creștere de 4,7%). La femei de 50-59 ani s-au înregistrat 4 cazuri noi, | Ib |

la 60-69 ani 9 cazuri, iar la 70-79 ani 13 cazuri la 10.000 femei-ani.
 Riscul absolut al estrogenilor singuri (WHI, 2004) ⁽²³⁾ - arată creșterea riscului de stroke la 50-59 ani de 0 cazuri, la 60-69 ani de 19 cazuri și la 70-79 ani de 14 cazuri per 10.000 femei-ani.
 Terapia cu estrogeni singuri la femei histerectomizate crește rata de AVC non-fatale. ⁽¹⁶⁾

Standard Medicul trebuie să nu recomande terapia cu estrogeni singuri pentru a reduce riscul recurenței AVC. **A**

Argumentare Un RCT placebo-control, Women's Estrogen for Stroke trial (WEST) ⁽⁹⁶⁾ pe 664 femei postmenopauzale a relevat că estrogenii nu reduc mortalitatea și recurența AVC ischemice la femei în postmenopauză care au avut un AVC sau un accident ischemic tranzitor, ci din contră femeile tratate au risc crescut de AVC fatal sau de mai multe tulburări în primele 90 zile după accident, decât cele cu placebo. **Ib**

6.10.2.3 Riscul tromboembolic la menopauză

Standard Medicul trebuie să nu recomande THM femeilor cu istoric de tromboembolism. **A**

Argumentare Deoarece s-a dovedit că riscul se dublează față de femeile netratate. Riscul este variat după tipul de estrogeni folosiți, calea de administrare.
 Tromboembolismul venos profund și pulmonar cresc de aproximativ de 2 ori la femei tratate cu estrogeni equini conjugați (EEC) și MPA, comparativ cu placebo (WHI, 2002) ⁽⁹⁶⁾ cu monoterapia cu estrogeni ⁽⁹⁷⁾, cu estrogeni esterificați ⁽⁹⁸⁾ sau cu estrogeni transdermici ⁽⁹⁹⁾. Acest risc este mai crescut în primii 2 ani de utilizare. ⁽²³⁾ Creșterea riscului pentru tromboembolism este explicată prin efectul estrogenilor asupra amplificării coagulării (măsurată prin factorul VII) și reducerii fibrinolizei (măsurată prin anticoagulantul natural, anti-trombina III), efecte evidente la terapia orală și absente în terapia transdermică atât la femei sănătoase cât și la cele cu mutații trombofilice. ⁽¹⁰⁰⁾ Rația Odds de 3,5 (IC 95% de 1,8- 6,8) în cazul tromboembolismului din terapia orală și transdermică față de pacientele netratate, iar riscul estimat al terapiei orale vs transdermice a fost de 4,0 (IC 95% de 1,9- 8,3) ⁽⁹⁹⁾ **Ia**

Standard Medicul trebuie să nu recomande THM femeilor cu boală coronariană. **A**

Argumentare Riscul absolut de tromboembolism venos și pulmonar este mai mare la femei cu boală coronariană și crește cu folosirea THM combinate – 23 cazuri per 10.000 femei-ani la netratate față de 62 per 10.000 femei-ani la cele tratate (WHI, 2002). ⁽²³⁾ **Ib**

Standard Medicul va recomanda femeilor la menopauză să oprească THM perioperator în cazul fracturilor membrelor inferioare sau pentru alte motive chirurgicale. **A**

Pentru a preveni tromboembolismul pulmonar. Există dovezi insuficiente și contradictorii în acest sens. Se arată că folosirea THM cu estrogeni transdermici în perioada perioperatorie nu are impact asupra riscului global postoperator de tromboembolism (RO = 0,66; IC 95% de 0,35 -1,18) ⁽¹⁰¹⁾ **Ib**

6.10.3 Patologia neoplazică în menopauză

6.10.3.1 Hiperplazia și cancerul endometrial

Standard Medicul trebuie să nu recomande terapie numai cu estrogeni femeilor cu uter intact, datorită riscului crescut de hiperplazie și carcinom. **A**

Argumentare PEPI trial (1995) ⁽⁸⁰⁾ a arătat că estrogenii neopozăți cresc cu 34% incidența hiperplaziei atipice endometriale - leziune preneoplazică.
 Meta-analiza ⁽¹⁰²⁾ studiilor arată creșterea riscului hiperplaziei și cancerului endometrial în raport cu anii de folosire a THM fără progestativ sau cu mai puțin de 6 zile de progestativ/progesteron Riscul de carcinom endometrial crește de aproximativ 10 ori **Ib**

când se folosesc estrogeni singuri pe o durată de 10 ani. ^(103,104)

THM continuu combinată nu crește RR de carcinom endometrial, fapt dovedit de RCT. ^(105,106)

Standard Medicul trebuie să recomande THM numai cu estrogeni femeilor histerectomizate, dacă acest fapt este indicat. **E**

Opțiune Medicul poate recomanda diferite regimuri estroprogesteronice. **A**

Argumentare Pentru a evita fie sângerarea, fie sindromul premenstrual se poate opta pentru regimuri: **Ib**

- secvențiale cu progesteronul/progestativul administrat pe 10-14 zile, lunar, sau
- secvențiale cu progesteronul/progestativul administrat pe 14 zile la interval de 3 luni ⁽¹⁰⁷⁾ sau mai recent
- secvențiale cu progesteronul/progestativul administrat câte 3 zile/săptămână alături de estrogen administrat zilnic. ⁽¹⁰⁸⁾

Cea mai bună protecție este oferită de regimul estroprogesteric continuu- combinat. ⁽¹⁰⁶⁾

În formula de administrare ciclică pe termen lung în Cochrane Review (2004) ⁽³⁹⁾ se apreciază un risc mai mare de hiperplazie endometrială, dar nu și de cancer endometrial.

6.10.3.2 Riscul cancerului ovarian sub THM

Standard THM nu se recomandă pentru prevenția cancerului ovarian la menopauză. **A**

Argumentare Femeile cu istoric de cancer ovarian sub terapie estrogenică pe mai puțin de 4 ani nu au risc crescut de recurență sau mortalitate, cum reiese dintr-un studiu prospectiv al 240.073 femei peri și postmenopauzale. ⁽¹⁰⁸⁾ S-a analizat prospectiv rata cancerelor ovariene fatale asociate THMS; pe o durată de 7 ani (din 1982) s-au înregistrat 436 decese prin cancer ovarian. **Ia**

WHI nu a relevat un risc crescut de cancer ovarian sub terapia combinată estroprogestogenică. ^(26,63)

Intr-o meta-analiză ⁽¹¹⁰⁾ a 9 studii privind riscul carcinomului invaziv ovarian epitelial s-a arătat că administrarea THMS se asociază cu un risc crescut (RO 1,15; 95% IC: 1,05-1,27). Utilizarea THMS pe mai mult de 10 ani s-a asociat cu cel mai crescut risc de cancer ovarian (RO 1,27; 95% IC: 1,00-1,61).

Studiu retrospectiv suedez ⁽⁶³⁾ arată creșterea RR de cancer ovarian la 1,43 la femei ce au folosit vreodată THM vs femei netratate și la 1,54 sub THM secvențială vs netratate, riscul crescând cu potența estrogenilor administrați.

Un studiu multicentric de cohortă ⁽⁸⁹⁾ arată o dublare a cancerului ovarian după utilizarea de peste 20 ani a terapiei estrogenice (3,2 față de RR de 1,8 la 10-19 ani de utilizare).

Opțiune Medicul poate recomanda femeilor la postmenopauză THM continuu-combinată în doze mici. **C**

Argumentare Nu există studii suficiente asupra riscurilor de cancer ovarian. **IV**

6.10.3.3 Riscul cancerului mamar sub THM

Standard Medicul trebuie să nu recomande THM femeilor cu istoric de cancer mamar. **A**

THM se asociază cu risc de cancer mamar, diferit după tipul de terapie-estrogenică sau numai estrogenică, cu durata terapiei, riscul scade după întreruperea terapiei. ⁽¹¹¹⁾ **Ib**

| | | |
|-----------------|---|-----------|
| Standard | THM apare cu un risc similar celui asociat menopauzei naturale (2,3% vs 2,8%). | A |
| Argumentare | The Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: ^(111,113) a reanalizat datele mondiale asupra studiilor observaționale asupra folosirii THM > 5 ani și a relevat o creștere a riscului la femei ce încep THM la 50+ ani (RR de 1,35; IC 95% 1,20- 1,49. În risc absolut există cu 2 mai multe cancere per 1000 femei ce iau THM de la vârsta de 50+, > 5 ani. Acest efect nu se observă la femei ce încep THM pentru menopauză prematură, indicând legătura între hormonii steroizi sexuali și durata expunerii la ei. Adăugarea progestativului crește riscul, dar el este necesar protecției endometriale. ^(104,112) | Ib |
| Standard | Riscul de cancer mamar este crescut cu durata folosirii THM, apărând a fi limitat la femeile slabe (IMC <25 kg/m ²) ⁽¹¹³⁾ și când se începe la ≥ 50 ani (RR 1,35), risc care nu se observă când TH se începe în menopauza prematură la femei mai tinere. Această observație arată că durata expunerii în viață la hormonii sexuali este relevantă. ⁽¹¹⁴⁾ | A |
| Argumentare | Studiul WHI ⁽²⁶⁾ a confirmat descoperirile studiilor observaționale anterioare, și anume că terapia estroprogesterică se asociază cu o creștere a cancerului mamar, deși riscul absolut după o medie de urmărire de 5,2 ani a fost foarte redus (190 cazuri de cancer de sân invaziv printre 16.000 de femei, 166 apărute la femei sub THM sau o creștere de 26% a riscului la cele tratate comparativ cu placebo). Riscul a crescut după primii 3 ani de la randomizare, dar numai la cazurile care au mai utilizat anterior THM. Legat de monoterapia cu estrogeni ⁽²³⁾ s-a înregistrat o rată mai redusă de cancer mamar la femeile tratate, și anume: cu 4 cazuri mai puțin la grupa de vârstă 50-59 ani, cu 5 cazuri mai puțin la 60-60 ani și cu 1 caz mai puțin la 70-79 ani per 1.000 femei. Se apreciază că dacă se analizează ambele studii WHI (2002, 2004) ambele regimuri terapeutice arată per global un beneficiu. ⁽¹¹⁶⁾ Million Women Study (MWS) ⁽¹⁴⁾ arată creșterea riscului de cancer mamar cu ambele regimuri (estrogeni singuri și estroprogestativ), iar riscul cel mai mare este cu regimul combinat, fără a exista deosebiri între căile de administrare a terapiei. Schimbarea estrogenului sau progestativului nu schimbă riscul, cum nu-l influențează nici regimul-secvențial sau continuu-combinat. Se apreciază că MWS - un studiu observațional a supraestimat riscul de cancer mamar – având în vedere rezultatele studiului WHI în partea cu estrogeni neopozaji, de asemenea, creșterea numărului cancerelor într-un interval scurt (de 1 la 2 ani) de la începerea studiului și depistarea cancerului mamar este apreciată prin rolul de promotor al terapiei și nu de inductor ⁽¹⁴⁾ ca și subestimării administrării THM anterior înrolării. Pe de altă parte dispariția completă a riscului după 14 luni de la întrerupere, chiar după folosire îndelungată, pare a fi biologic implauzibilă. ⁽¹⁴⁾ | Ib |
| Standard | Indiferent de regimul prescris, riscul de cancer mamar scade după întreruperea THM, riscul nefiind mai mare după 5 ani de THM față de cel al femeilor netratate. | B |
| Argumentare | Dimensiunile tumorilor și stadiul cancerului mamar sub THM estroprogesterică sunt similare celor cu placebo, supraviețuirea este ușor mai redusă la 10 ani, iar în cazurile tratate numai cu estrogeni dimensiunile tumorilor sunt mai mari, stadiile sunt asemănătoare celor cu placebo, cum este și supraviețuirea la 10 ani. ⁽¹¹³⁾ Supraviețuirea după cancer mamar – se apreciază după rezultatele studiilor observaționale și /sau prin predicția prognostică stabilită prin caracteristicile biologice ale tumorii, deoarece nici un studiu randomizat, nici chiar WHI nu a fost suficient de lung pentru această apreciere. Marea majoritate a studiilor observaționale sugerează că THM nu influențează semnificativ supraviețuirea comparativ cu a femeilor netratate ⁽¹¹¹⁾ a raportat creșterea mortalității la cele ce folosesc curent THM, dar acest fapt se apreciază a fi de semnificație limită întrucât în absența informațiilor despre tumori, stadiu, tratament aplicat nu se pot trage concluzii definitive. Creșterea mortalității poate fi apreciată și prin aceea că s-au depistat cancere mai numeroase la cele sub THM. În studiul WHI, THM estroprogesterică s-a asociat cu tumori în medie cu 2 mm mai mari decât la placebo, și mai multe cazuri cu ganglioni pozitivi, deși și acest fapt poate avea semnificație limită. ⁽¹⁵⁾ În partea de THM numai cu estrogeni tumorile la cele tratate au fost în medie cu 3mm mai mari, fără să existe deosebiri în ceea ce privește pozitivitatea ganglionară, dar | Ib |

tumorile au fost de grad mai scăzut (de ex, I/II) comparativ cu grupul placebo. ⁽¹¹⁷⁾ În raport cu studiul WHI, diferența în supraviețuirea estimativă la 10 ani este foarte mică (1,5%) și arată un plus de 1,4 decese prin cancer la 1000 femei din grupa 50-59 ani cu istoric de expunere la THM estroprogesteronică cu 5 ani anterior diagnosticului. ⁽¹¹⁵⁾ Nu se consemnează nici o diferență în supraviețuire cînd se compară terapia numai cu estrogeni vs placebo. ⁽¹¹⁷⁾

Standard Medicul trebuie să nu recomande femeilor cu istoric de cancer mamar nici un regim de THM, nici un tip de preparat hormonal. **A**

Argumentare Creșterea riscului de cancer mamar invaziv este asociată tuturor formelor de preparate (orale, transdermice, implanturi) și de regimuri terapeutice (secvențial, continuu-combinat).⁽¹⁴⁾ **Ib**

Standard Tibolonul nu se recomandă femeilor cu cancer mamar în istoric sau în investigație. **A**

Argumentare Tibolonul se asociază unui risc crescut de cancer mamar (MWS, 2003). ⁽¹⁴⁾ **Ib**

6.10.3.4 Riscul cancerului colorectal în menopauză sub THM

Standard THM nu va fi administrat de către medic, de primă intenție pentru prevenția cancerului colorectal. **A**

Argumentare Revederea sistematică a studiilor epidemiologice ^[118] privind asocierea cancerului colorectal cu THM a arătat în 7 studii tip cohortă un risc relativ de 1 sau sub 1, cu o asociere inversă între ele în 2 dintre studii; din 12 studii tip caz-control 5 au raportat o reducere semnificativă a riscului la cele ce au folosit vreodată THM, în timp ce 2 au arătat numai o asociere inversă moderată, nesemnificativă statistic.

Meta-analiza ⁽¹¹⁹⁾ a 23 trialuri observaționale sugerează că femeile în postmenopauză care au luat vreodată THMS au un risc relativ de 0,80 (95% IC 0,72-0,92). Este o reducere de 20% a cancerului colo-rectal, dar se apreciază că acest rezultat este supus biasurilor non-randomizării.

Efectul THM de reducere a incidenței cancerului colorectal la femeile sub tratament estroprogesteronic comparativ cu placebo a fost confirmat de trialul larg randomizat placebo–control, WHI ⁽²⁶⁾ (cu 6 cancere colorectale mai puțin decât la placebo); RO a fost 0,63 cu 95% IC: 0,43-0,92. A doua parte a studiului WHI ⁽²³⁾ a relevat faptul că formele diagnosticate sub THM au fost mai avansate (regional și cu metastaze) decât la placebo și nu a confirmat efectul preventive al cancerului colorectal.

Se știe foarte puțin ce se întâmplă cu acest risc cînd se oprește THM.

Nu sunt informații asupra efectelor THM într-o populație cu risc crescut de cancer colorectal.

7 URMĂRIRE ȘI MONITORIZARE

Standard Medicul trebuie să urmărească și să monitorizeze anual, TH sau alternativa ei la pacientele aflate la menopauză. **E**

Standard Medicul trebuie să efectueze urmărirea pacientelor, vizând următoarele obiective: **E**

- discutarea evoluției simptomatologiei pentru care s-a început terapia
- efectuarea examenului clinic general
- efectuarea examenului genito-mamar
- efectuarea examenului citologic Babeș-Papanicolau
- efectuarea examenului mamografic
- determinarea glicemiei
- determinarea profilului lipidic

| | | |
|--------------------|--|----------|
| | – determinarea transaminazelor. | |
| Standard | Medicul trebuie să efectueze monitorizarea pacientelor, căutând următoarele aspecte: – amenoree/ sângerare vaginală – apariția patologiei mamare | A |
| Recomandare | Se recomandă medicului să indice efectuarea osteodensitometriei (falange/ calcaneu/ coloană vertebrală). | E |

8 ASPECTE ADMINISTRATIVE

| | | |
|--------------------|---|----------|
| Recomandare | Se recomandă ca fiecare unitate medicală care efectuează tratamentul menopauzei să redacteze protocoale proprii bazate pe prezentele standarde. Se recomandă abordare interdisciplinară a patologiei induse și/sau asociată de menopauză Investigațiile patologiei menopauzei sunt bugetate prin programele de sănătate existente Terapia va fi recomandată în raport cu medicația existentă în România. | E |
|--------------------|---|----------|

9 BIBLIOGRAFIE

Introducere

1. Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, Citkova R, de Muinck Keizer-Schrama S, Hegervorst E, Jansen E, Liao L, Vlasisavljevic V, Zillikens C, Vermeulen N- European Society for Human R, Embryology Guideline Group on POI. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016; 31:926–937
2. Manson JA, Aragaki AK, Rossouw EJ, Anderson GL, Prentice LR, laCroix ZA, Chlebowski TR, Howard VB, Thomson AC, Margolis L K, Lewis EC, Stefanick LM, Jackson DR, Johnson CK, Martin WL, Shumaker AS, Espeland AM, Wactawski-Wende J, for the WHI – Menopausal hormone therapy and long term all- cause and cause-specific mortality. *JAMA*. 2017, 318, 927-938 doi:10.1001/jama.2017.11217
3. McKinlay MS, Brambilla DJ, Posner JD (1992) - The normal menopause transition. *Maturitas* 14, 105-15
4. North American Menopause Society (2005)- USA management in menopause. www.menopause.org.
5. World Health Organization Scientific Group. Research on the Menopause in the 1990s. Geneva, Switzerland: *World Health Organization*; 1996. WHO Technical Report Series 866.
6. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, Woods N. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) *Climacteric*. 2001;4(4):267–272.
7. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Evereson Rose AS, Gold BE, Hess R, Joffe H, Kravitz, Tepper GP, Thurston CR, for the Study of Women’s Health Across the Nation (SWAN)- Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Internal Medicine*. 2015; 175, 531-539.
8. Roberts H, Hickey M – Managing the menopause; An update. *Maturitas* 2016 Apr;86:53-8. doi: 10.1016
9. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Liu Z, Gracia CR. Duration of menopausal hot flashes and associated risk factors. *Obstet Gynecol*. 2011;117(5):1095-1104.
10. Freeman E, Sammel MD, Sanders RJ.- Risk of long term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Cohort *Menopause*. 2014; 21, 924-932
11. Slopian R, Wichniak A, Pawlak M, Slopian A, Szymankiewiics A, Sajdak S. Disturbances of sleep continuity in women during the menopausal transition. *Pshychiatr Pol*. 2015;49(3):615-23/
12. Baker FC, Lampio L, Saaresranta P, Polo- Kantola P- Sleep and Sleep Disorders in the Menopausal Transition. *Sleep Med Clin* 2018; ;13(3):443-456.
13. Labrie F, Archer D, Bouchard C, Fortier M, Cusan L, Gomez JL, Girard G, Baron M, Ayotte N, Moreau M, Dubé R, Côté I, Labrie C, Lavoie L, Berger L, Gilbert L, Martel C, Balsler J (2009)- Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy.. *Maturitas.*, 16(5):907-22
14. Traish MA, Vignozzi L, Simon AJ, Goldstein I, Kim NN (2018)- Role of Androgens in Female Genitourinary Tissue Structure and Function: Implications in the Genitourinary Syndrome of Menopause. *Sexual Medicine Reviews*. 6(4), 558-571
15. American Cancer Society (2002) - Special Section: Colorectal Cancer and Early Detection. *Cancer Facts & Figures*
16. Bromberger JT, Schott LL, Kravitz HM, Sowers M, Avis NE, Gold EB, Randolph JF Jr, Matthews KA Longitudinal change in reproductive hormones and depressive symptoms across the menopausal transition: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(6):598-607. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.55.
17. Fink G, Sumner B, Rosie R, Wilson H, McQueen J. Androgen actions on central serotonin neurotransmission: relevance for mood, mental state and memory. *Behav Brain Res*. 1999;105(1):53–68.
18. Slopień R, Pluchino N, Warenik- Szymankiewics A, Sajdak S, Luisi M, Drakopoulos P, Genazzani AR- Correlation between allopregnanolone levels and depressive symptoms during late menopausal transition and early postmenopause. *Gynecol Endocrinol* 2018 Feb;34(2):144-147.
19. Acs N, Vajo Z, Miklos Zsuzsanna, Paulin F, et al (2000)- Postmenopausal Hormone Replacement Therapy and Cardiovascular Mortality in Central-Eastern Europe *The Journals of Gerontology Series A. Biological Sciences and Medical Sciences*; 55: M160-M162.
20. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA (1997) - Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med*: 336: 1769-1775.
21. Stevenson JC, Flather M, Collins P (2000)- Coronary heart disease in women. *N Engl J Med*; 343:1891–3.

22. Thurston CR, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA (2008)- Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation* 2008; 118 (12):1234-40.
23. Wildman RP, Colvin AB, Powell LH, Matthews KA, Everson-Rose SA, Hollenberg S, Johnston JM, Sutton-Tyrrell K (2008). Associations of endogenous sex hormones with the vasculature in menopausal women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) *Menopause*. 2008;15:414–421
24. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R (2002)- Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39:257–265.
25. Thurston CR, Chang Y, Barinas-Mitchell, Jennings JR, Landssittel DP, Santoro N, von Kanel R, Matthews KA. Menopausal hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. *STROKE* 2016 ;47(12):2910-2915.
26. Thurston CR, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Powell LH, Matthews KA. Hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. *MENOPAUSE*. 2011 Apr; 18(4): 352-8.
27. Ho JE, Mosca L (2002)- Postmenopausal hormone replacement therapy and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*: 2002, 4 (5): 387-95.
28. McCarrey AC, An Y, Kitner-Triolo MH, Ferrucci L, Resnick SM- (2016)- Sex differences in cognitive trajectories in clinically normal older adults. *Psychol Aging*. 2016;31(2):166–175
29. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2009; 16:15-23.
30. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al (2012)- Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th european stroke conferences, mannheim, germany, 2004, brussels, belgium, 2006, and hamburg, germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34:290–296.
31. Lambrinoudaki I, Augoulea A, Armeni E, Rizos D, Alexandrou A, Creatsa M, et al.(2012)- Menopausal symptoms are associated with subclinical atherosclerosis in healthy recently postmenopausal women. *Climacteric*.;15:350–357.
32. Hodis HN, Mack WJ. (2011)- A window of opportunity: the reduction of coronary heart disease and total mortality with menopausal therapies is age and time dependent. *Brain Res*.;1379:244–252.
33. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, et al. (2006)-Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women: A meta-analysis. *J Gen Intern Med*.; 21: 363–366.
34. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, et al (2004)- Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: A meta-analysis. *J Gen Intern Med*.;19:791–804.
35. Bainbridge KE, Sowers MF, Crutchfield M, Lin X, Jannausch M, Harlow SD.(2002)- Natural history of bone loss over 6 years among premenopausal and early postmenopausal women. *Am. J. Epidemiol*.; 156(5), 410–417.
36. Vondracek SF, Hansen LB, McDermott MT- Osteoporosis risk in premenopausal women. *Pharmacotherapy* 2009; 29(3),305–317.
37. National Osteoporosis Foundation. What Women Need to Know. National Osteoporosis Foundation, Washington, DC, USA, 2013.
38. Cano A, et al (2017)- Calcium in the Prevention of Postmenopausal Osteoporosis : EMAS Clinical Guide” *Maturitas*. 2017.doi.org/10.1016/j. 7.10.004.
39. Martinez-Morillo M, Grados D, Holgado S (2012)- Premenopausal osteoporosis: how to treat? *Rheumatol. Clin.* ; 8(2),93–97.
40. NIH Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Center. *Osteoporosis: Peak Bone Mass in Women*. 2012; NIH, Bethesda, MD, USA.
41. Cohen A, Fleischer J, Freeby M, McMahon D, Irani D, Shane E (2009)-. Clinical characteristics and medication use among premenopausal women with osteoporosis and low BMD: the experience of an osteoporosis referral center. *J. Womens Health* 2009; 18(1), 79–84.
42. McLendon NA, BrockWoodis C-(2014)- A review of osteoporosis management in young premenopausal women.s health. *Women's Health*, 2014; 13 (3);59-77.
43. Peris P, Monegal A, Martinez MA, Moll C, Pons F, Guanabens N (2007)- Bone mineral density evolution in young premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *Clin. Rheumatol*. 2007; 26(6),958–961.
44. Meade TW, Dyer S, Howarth DJ, Imeson JD, Stirling Y (1990) – Antithrombin III and procoagulant activity: sex differences and effects of the menopause. *Br J. Haematol*: 74: 77- 81.
45. Winkler UH (1992) – Menopause, hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a review of haemostareological findings .*Fibrinolysis*: 6 (suppl 3): 5-10.

46. Godsland FI, Crook D, Stevenson JC, Collins P, Rosano GMC, Lees B, Sidhu M, Poole Wilson PA (1995)- The insulin resistance syndrome in postmenopausal women with cardiometabolic syndrome X. *Br.Heart J.*:74: 47-52.
47. Godsland FI, Stevenson JC (1995) – Insulin resistance: syndrome or tendency. *Lancet*: 346: 100-103.
48. Anagnostis P, Christou K, Artzouchaltzi A-M, Paschou SA, Potoupnis M, Tsiroidis E, Lambrinoukaki I, Goulis DG (2018) - Early menopause and premature ovarian failure are associated with increased risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. 54th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Berlin, Germany, 01-05/10/18; *Diabetologia* 2018, 61 (Suppl 1):S445.
49. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, et al (1992) - Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* : 117: 1016-37.
50. North American Menopause Society (2005)- USA management in menopause. www.menopause.org.
51. American Cancer Society (2002) - Special Section: Colorectal Cancer and Early Detection. *Cancer Facts & Figures*.
52. Lokuge S, Frey BN, Foster JA, Soares CN, Steiner M. (2011)- Depression in women: windows of vulnerability and new insights into the link between estrogen and serotonin. *J Clin Psychiatry* 2011; 72:e1563–e1569.
53. Yonkers KA, O'Brien PM, Eriksson E (2008)- Premenstrual syndrome. *Lancet* ; 371:1200–1210.
54. Bloch M, Rotenberg N, Koren D, Klein E - (2006) - Risk factors for early postpartum depressive symptoms. *Gen Hosp Psychiatry* ; 28:3–8.
55. Arpels JC (1996) - The female brain hypoestrogenic continuum from the premenstrual syndrome to menopause. A hypothesis and review of supporting data. *J Reprod Med* 1996; 41:633–639.

Metodologie de elaborare și revizie

1. Asociația Medicală de Menopauză din România (AMMR) (2004)- Consensul privind terapia hormonală pentru menopauză al Asociației Medicale de Menopauză din România. Sinaia, 27-29 februarie 2004
2. Lewiecki EM, Watts NB, McClung MR, et al. (2004) - Official positions of the international society for clinical densitometry. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89(8):3651–3655 (The diagnostic criteria for premenopausal osteoporosis are contained in these guidelines. The need for additional fracture risks beyond low Z-scores is also discussed)
3. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. (2007)- Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840-845.
4. National Osteoporosis Foundation. *What Women Need to Know*. National Osteoporosis Foundation, Washington, DC, USA (2013).
5. Hodis HN, Shoupe D, Azen SP, Henderson VW, et al. (2014)- Testing the menopausal hormone therapy timing hypothesis: the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE). *Circulation*. 2014;22(4):391–401.
6. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al-(2015) Treatment of symptoms of the Menopause. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:3975 <http://www.cancer.gov/bcrisktool/>.
7. Barber RJ, Panay N, Fenton A, and the IMS Writing Group (2016)-. IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19 (2): 109-150
8. Bassuk SS, Manson JE. The timing hypothesis: Do coronary risks of menopausal hormone therapy vary by age or time since menopause onset? *Metabolism*, 2016; 65(5):794-803.
9. De Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, Cerdas Perez S, Rees M, Yang C, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2016 Aug. 19(4):313-5.
10. The Nams 2017 – Hormone therapy position statement advisory panel. The 2017 hormone therapy position statement of the north american menopause society. *Menopause* 2017;24:728.
11. Haele T. (2016)- New Menopause Guidelines Update HT Safety Evidence. *Medscape Medical News*. August 18, 2016. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/867600>.
12. Barber RJ, Panay N, Fenton A, and the IMS Writing Group (2016)-. IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19 (2): 109-150
13. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J (Gynecology and Fertility Group) (2017)- Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017, CD004143.
14. Mikkila TS, Savolainen-Peltonen H et al. New evidence for cardiac benefit of postmenopausal hormone therapy. *Climacteric*;20(1):5-10.

15. US preventive services task force. Grossman DC, Curry SJ et al. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women: Recommendation statement. *Jama* 2017 Dec 12;318(22):2224-2233.

Evaluare și diagnostic

1. Cohen A, Fleischer J, Freeby M, McMahon D, Irani D, Shane E. (2009)- Clinical characteristics and medication use among premenopausal women with osteoporosis and low BMD: the experience of an osteoporosis referral center. *J. Womens Health*; 18(1), 79–84.
2. Compston Juliet (2005)- Guidelines for the management of osteoporosis: the present and the future *Osteoporosis International Journal* vol 16, no 10
3. Vondracek SF, Hansen LB, McDermott MT (2009)- Osteoporosis risk in premenopausal women. *Pharmacotherapy*; 29(3),305–317.

Conduită

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2015)- UK guideline 23 on Menopause: Diagnosis and Management, published in November 2015.
2. Hodis HN, Shoupe D, Azen SP, Henderson VW, et al. (2014)-Testing the menopausal hormone therapy timing hypothesis: the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol. *Circulation*. 2014;22(4):391–401.
3. Hodis HN, Mack WJ et al. Vascular effects of early vs late postmenopausal treatment with estradiol. *NEJM*; 374(13)1221-31.
4. Mikkola TS, Savolainen-Peltonen H, Venetkoski M et al. New evidence for cardiac benefit of postmenopausal hormone therapy. *Climacteric*; 20(1):5-10.
5. Kung AW, Chan TM, Lau CS, Wong RW, Yeung SS (1999)- Osteopenia in young hypogonadal women with systemic lupus erythematosus receiving chronic steroid therapy: a randomized controlled trial comparing calcitriol and hormonal replacement therapy. *Rheumatology*; 38(12),1239–1244.
6. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, et al. (2015)- Effects of Hormone Therapy on Cognition and Mood in Recently Postmenopausal Women: Findings from the Randomized, Controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. *PLoS Med* ; doi: 12:e1001833.
7. Joffe H, Soares CN, Petrillo LF, et al. (2007)- Treatment of depression and menopause-related symptoms with the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor duloxetine. *J Clin Psychiatry*; 68:943.
8. Worsley R, Davis SR, Gavrilidis E, et al. (2012)- Hormonal therapies for new onset and relapsed depression during perimenopause. *Maturitas* ; 73:127.
9. Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, et al. (2005)- Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol* ; 105:1063.
10. Chlebowski RT, Cirillo DJ, Eaton CB, et al (2013)- Estrogen alone and joint symptoms in the Women's Health Initiative randomized trial. *Menopause*; 20:600.
11. The NAMS 2017- Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*; 24:728.
12. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. (2003)- Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*; 362: 428-432.
13. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. (2007)- Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840-845.
14. Million Women Study Collaborators (2003)- Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*; 362: 419-427.
15. Sunday Lorraine, Tran MM, Krause N, Diana, Duckles P, Sue (2006) - Estrogen and progestagens differentially modulate vascular proinflammatory factors. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 291: 261-7.
16. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, et al. (2001)- Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Circulation*;103:638-642.
17. Cicinelli E, Ziegler D, Bulletti C, Matteo Maria Giuseppina, Schonauer LM, Galantino P (2000) - Direct Transport of Progesterone From Vagina to Uterus: *Obstetrics & Gynecology*; 95: 403-406.
18. The Writing Group for the PEPI Trial (1995)-Effects of estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA*, 273:199- 208.
19. Fitzpatrick LA, Good A (1999)- Micronized progesterone: Clinical indications and comparison with current treatments. *Fertility Sterility*,: 72(3): 389–397.

20. Gaudard AM, Silva de Souza S, Puga ME, Marjoribanks J, da Silva EM, Torlonii MR- Bioidentical hormones for women with vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* , 2018, (8):CD010407. doi: 10.1002/14651858.CD010407.pub2.
21. Labrie F, Archer DF, Koltun W, Vachon A, Young D, Frenette L, Portman D, Montesino M, Côté I, Parent J, Lavoie L, Beauregard A, Martel C, Vaillancourt LM, Balsler J, Moyneur E, VVA Prasterone Research Group (2016)-. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause.* ;23(3):243-256.
22. Traish MA, Vignozzi L, Simon AJ, Goldstein I, Kim NN (2018)- Role of Androgens in Female Genitourinary Tissue Structure and Function: Implications in the Genitourinary Syndrome of Menopause. *Sexual Medicine Reviews.* 6(4), 558-571.
23. The Women's Health Initiative Steering Committee (2004)- Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*; 291:1701-1712.
24. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J (Gynecology and Fertility Group) (2017)- Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017, CD004143.
25. Société d'Obstétrique et Gynécologie de Canada (SOGC) (1998)- Hormone Replacement Therapy: an update...the benefits of HRT and counseling issues related to breast cancer. *SOGC Clinical Practice Guidelines. Policy statement no.73.*
26. Roussouw JE, Prentice RL et al (2002) – Risks and benefits of estrogen plus progestins in healthy postmenopausal women: principal results from the WHI randomized controlled trial. *JAMA*: 288: 321- 333
27. Martin KA, Manson JE (2008). Approach to the patient with menopausal symptoms. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4567.
28. Manson JA, Aragaki AK, Rossouw EJ, Anderson GL, Prentice LR, laCroix ZA, Chlebowski TR, Howard VB, Thomson AC, Margolis L K, Lewis EC, Stefanick LM, Jackson DR, Johnson CK, Martin WL, Shumaker AS, Espeland AM, Wactawski-Wende J, for the WHI (2017)– Menopausal hormone therapy and long term all- cause and cause-specific mortality. *JAMA.*, 318, 927-938.
29. Van de Weijer PHM, Barentsen P (1998)- Estrogen replacement and vaginal bleeding. *Menopause Review*,; vol 3: 13-6.
30. Thomas AM, Hickey M, Fraser IS (2000)- Disturbances of endometrial bleeding with hormone replacement therapy. *Hum. Reprod.*, 15, suppl 3: 7-17.
31. Sturdee DW, Barlow D H, Ulrich LG (1994)- Is the timing of withdrawal bleeding a guide to endometrial safety during sequential oestrogen- progestogen replacement therapy?, *Lancet* , 344: 979-82.
32. Whitehead M I, Hillard T C, Crook D (1990)- The role and use of progestogens, *Obstet.Gynecol*,75:59-76.
33. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylöstalo P, Torvid K, Marsal K, Valentin L (1995) -Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding- a Nordic multicenter study. *Am.J. of Obstet.&Gyn*, , 172, 1488- 94.
34. Granberg S, Wickland M, Karlsson B (1991)- Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasound for indentifying endometrial abnormality. *Am. J. Obst.Gyn.*, 164; 47-52.
35. Studd JW, Zakaria FBP (1997)- The management of hormone replacement therapy, bleeding and compliance, *Gynaecol. Endocrinol.*, Vol 11, Suppl.2, 5-10.
36. Archer DF, Pickar JH, Bottiglioni F (1994) - Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuous combined or sequential regimens of conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate, for the Menopause Study Group, *Obstetrics & Gynecol* , 83, 686-693
37. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al- (2015) Treatment of symptoms of the Menopause. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.*; 100;3975.
38. <http://www.cancer.gov/bcrisktool/>.
39. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. (2004) - Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev*.
40. The North American Menopause Society (2004)- Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*; 11(1):11-33.
41. Sanchez KC, Rumbellow S (2018)- Hormone Replacement Therapy for Menopausal Symptoms. *US Pharm.* 2018;43(9):21-26.
42. Palacios S, Silverman SL, de Villiers TJ, et al. (2015)- A 7-year randomized, placebo-controlled trial assessing the long-term efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: effects on bone density and fracture. *Menopause*;22(8):806-813.
43. ACOG Practice Bulletin No. 141 (2014)- Management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2014;123(1):202-216.

44. Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, McClish K, Morgan KS, Jaffe RB. (2005) Management of postmenopausal hot flushes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol*;105:161-166.
45. Stearns V, et al. (2003)- Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: A randomized controlled trial. *JAMA*, 289(21): 2827–2834.
46. von Schoultz E, Rutqvist LE (2005) -Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst*; 97: 533–535
47. Kimmick GG, Lovato J, McQuellon R, Robinson E, Muss HB. (2006)- Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of sertraline (Zoloft) for the treatment of hot flashes in women with early stage breast cancer taking tamoxifen. *Breast J*; 12:114-122.
48. Borrelli F, Ernst E (2002)- *Cimicifuga racemosa*: a systematic review of its clinical efficacy. *Eur J Clin Pharmacol*: 58: 235–241.
49. Krebs EE, Ensrud KE, et al. (2004)- Phytoestrogens for Treatment of Menopausal Symptoms: A Systematic Review. *Obstet Gynecol* 104: 824-836.
50. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L (1998)- Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol*; 92:722-727.
51. Palacios S, Castelo-Branco C, Currie H, et al. (2015)- Update on management of genitourinary syndrome of menopause: a practical guide. *Maturitas* 2015;82:307–12.
52. Shaywitz SE, Shaywitz BA, Pugh KR, et al (1999)- Effect of estrogen on brain activation patterns in postmenopausal women during working memory tasks. *JAMA*;281:1197-202.
53. Rasgon NL, Magnusson C, Johansen A L, et al. (2005) -Endogenous and exogenous hormone exposure and risk of cognitive impairment in Swedish twins: a preliminary study. *Psychoneuroendocrinology*; 30: 558-67.
54. Herrington DM, Fong J, Sempos CT (1998) – Comparison of the Estrogen/Progestin replacement Study (HERS) cohort with coronary disease from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Amer. Heart J*:136 : 115-124.
55. Barber B, Daley S, O'Brien J. (2005) Dementia. In *Menopause, postmenopause and ageing*. Eds Keith L, Rees M, Mander T. p20-34.
56. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al. (2002)- Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *JAMA*. ; 288(17):2123-9.
57. Henderson VW. Cognition and cognitive aging. *Climacteric. Suppl* 2:88-91.
58. Maki PM (2012)- Minireview: effects of different HT formulations on cognition. *Endocrinology*; 153, 3564–3570
59. Maki PM (2015)- Verbal memory and menopause. *Maturitas*. 2015;82(3):288-290.
60. Shumaker SA, Legault C et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the women's health initiative memory study: a randomized controlled trial. *JAMA* 289(20):2651-62.
61. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, et al (2004)- Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*; 291: 2959-68.
62. Tolppanen AM, Tiihonen M, Taipale H, Koponen M, Tanskanen A, Lavikainen P, Tiihonen J, Hartikainen S (2018) - Systemic Estrogen Use and Discontinuation After Alzheimer's Disease Diagnosis in Finland 2005–2012: A Nationwide Exposure-Matched Cohort Study. *Drugs Aging*. 2018;35 (11):985-997.
63. Swegle JM, Kelly MW. (2004) - Tibolone: a unique version of hormone replacement therapy. *Ann Pharmacother*; 38: 874-81.
64. Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, Hansen HB, Møllgaard A, Ravn P, Qvist P, Kanis JA, Christiansen C (2004). Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone*; 34: 728-35.
65. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. (1999)- Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA*; 282:637-645
66. Barrett-Connor E, Cauley JA, Kulkarni PM, Sashegyi A, Cox DA, Geiger MJ. (2004) -Risk-benefit profile for raloxifene: 4-year data from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial. *J Bone Miner Res*;19:1270-1275.
67. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. (1997)- Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med*; 337:1641-1647.

68. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. (2006)- Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*; 355:125-137.
69. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hozowski K, Rautaharju P, Harper KD; MORE Investigators (2002)- Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA*; 287: 847–857.
70. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. (2006)- Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial. *JAMA*; 295: E1-15.
71. Barclay Laurie (2006)- Updated Position Statement for Calcium Intake in Postmenopausal Women. *Menopause*; 13: 859-862.
72. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al for Nurses' Health Study (1997) - Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med*: 336 (25): 1769-75.
73. Herrington DM, Fong J, Sempos CT (1998) – Comparison of the Estrogen/Progestin replacement Study (HERS) cohort with coronary disease from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Amer. Heart J*:136 : 115-124.
74. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B; Vittinghoff E for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group- Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women. (1998) Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*, Vol. 280 No. 7, 605-613.
75. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al, for the HERS Research Group (2002)- Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). *JAMA*; 288:58-66.
76. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, et al (2002) - A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJO*;109:1056-1062.
77. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al (2001)- Estrogen in the prevention of atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*, 2001;135: 939-953.
78. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, Lobo RA, et al for Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial Research Group (2003)- Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*.; 349 (6): 535-45.
79. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ (2006)- Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women's Health* ; 15:35-44.
80. Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB, Koritnik DR, Parks JS, Wolfe MS, Clarkson TB (1990)- Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17- β estradiol in ovariectomized monkeys. Lack of an effect of added progesterone. *Arteriosclerosis*. 10: 1051–1057.
81. Adams RM, Register C T, Golden L Deborah, Wagner D Janice, Williams J. K (1997)- Medroxyprogesterone Acetate Antagonizes Inhibitory Effects of Conjugated Equine Estrogens on Coronary Artery Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 17: 217-221.
82. Phillips LS, Langer DR- Emory and UCSD Researchers Offer New Unifying Hypothesis to Guide Postmenopausal Hormone Therapy. *Fertility and Sterility*, May, 2005.
83. Gervat M-O, Stevenson CJ (2017)- Establishing the risk related to hormone replacement therapy and cardiovascular disease in women. *Clinical Pharmacist*, 9 (1) online. DOI: 10.1211/CP.2017.20202066.
84. Stevenson J (2005)- Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. *The Obstetrician & Gynecologist*, 7 (1), 1-4.
85. de Vries CS, Bromley S.E, Farmer RDT (2006)- Myocardial infarction risk and hormone replacement therapy. Differences between produces. *Maturitas*, 53, 3, 343-351.
86. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, et al. (1999)- Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation*. 1999; 100: 717–722.
87. Langer RD, Pradhan AD, Lewis CE, Manson JE, Rossouw JE, Hendrix SL, LaCroix AZ, Ridker PM (2005)- Baseline associations between postmenopausal hormone therapy and inflammatory, haemostatic, and lipid biomarkers of coronary heart disease. The Women's Health Initiative Observational Study. *Thromb Haemost.*; 93(6):1108-16.
88. Oger E, Alhenc- Gelas M, Plu- Bureau G, Mennen L, Cambillau M, Guize L, Pujol Y, Scarabin PY (2001)- Association of circulating cellular adhesion molecules with menopausal status and hormone replacement

- therapy. Time-dependent change in transdermal, but not oral estrogen users. *Thromb Res*; 101 (2): 35-43.
89. Lacut K, Oger E, Abalain JH, et al; SARAH Investigators (2004)- Effects of oral and transdermal 17 beta-estradiol combined with progesterone on homocysteine metabolism in postmenopausal women: a randomised placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*; 174 (1):173-80.
 90. Modena MG, Sismondi P, Mueck AO, Kutten F, Lignieres B, Verhaeghe J, Foidart JM, Caufriez A, Genazzani AR, The TREAT (2005) - New evidence regarding hormone replacement therapies is urgently required transdermal postmenopausal hormone therapy differs from oral hormone therapy in risks and benefits. *Maturitas* 52-55.
 91. Oger E, Alhenc- Gelas M, Lacut K, Scarabin PY, Mottier D, et al SARAH Investigators (2003)- Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women: a randomized trial. *Atheroscl. Thromb Vasc Biol*; 23(9):1671-6.
 92. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP, Grady D, Haan CK, Hayes SN, Judelson DR, Keenan NL, McBride P, Oparil S, Ouyang P, Oz MC, Mendelsohn ME, Pasternak RC, Pinn VW, Robertson RM, Schenck-Gustafsson K, Sila CA, Smith SC Jr, Sopko G, Taylor AL, Walsh BW, Wenger NK, Williams CL (2004). Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation*; 109: 672–693.
 93. Hoibraaten E, Abdelnoor M, Sandset PM (1999) - Hormone replacement therapy with estradiol and risk of venous thromboembolism: a population-based case-control study. *Thromb Haemost*: 82 (4): 1218-21.
 94. Sesso HD, Paffenbarger RS, Ha T, et al. (1999)- Physical activity and cardiovascular disease risk in middle-aged and older women. *Am J Epidemiol*;150: 408–16.
 95. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. (2002)- Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*;360: 1623–30.
 96. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI (2001)- A clinical trial of estrogen replacement therapy after ischemic stroke. *New Engl. J. Med*: 345: 1243-49.
 97. Curb J. D, Prentice LR, Bray P, Langer DR, Van Horn Linda, Barnabei M.Vanessa, et al (2006) - Venous Thrombosis and Conjugated Equine Estrogen in Women Without a Uterus. *Arch Intern Med*;166: 772-780.
 98. Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, Reiner AP, Lumley T, Weiss NS, Larson FB, Rosendaal FR, Psaty BM (2004)- Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis *JAMA*; 292 (13): 1581-7.
 99. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage- Canonico MB, Plu- Bureau G, Scarabin PY et al, Estrogen and THromboEmbolism Risk (ESTHER) Study Group (2005)- Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation*; 112 (22): 3495-500.
 100. Oger E, Alhenc- Gelas M, Lacut K, Scarabin PY, Mottier D, et al SARAH Investigators (2003)- Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women: a randomized trial. *Atheroscl. Thromb Vasc Biol*; 23(9):1671-6.
 101. Douketis J (2005) - Hormone replacement therapy and risk for venous thromboembolism: what's new and how do these findings influence clinical practice? *Curr Opin Hematol* ; 12 (5): 395- 400.
 102. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petiti D (1995)- HRT and endometrial cancer risk, a meta- analysis. *Obst.- Gynecol.*,1995, 85, 304-313.
 103. Adami H-O, Persson I, Hoover R, Schairer Catharine, Bergkvist L (1989)- Risk of cancer in women receiving hormone replacement therapy. *Int.J. Cancer*;44: 833-839.
 104. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Bergstrom R, Lindgren A, Correia N, Persson I (1999)- Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Int*: 91 (13): 1131-7.
 105. Hill A. Deirdre, Weiss NS, Beresford SA, Voigt LF, Daling JR, Stanford JL, Self S, National Cancer Institute (2000)- Continuous Combined HRT May Decrease Endometrial Cancer Risk . *American Journal Obstetrics and Gynecology*; 183: 1456-1461.
 106. Wells M, Sturdee W D, Barlow HD, Ulrich G Lian , O'Brien Karen , Campbell J M, Vessey P M, Bragg JA for the UK Continuous Combined Hormone Replacement Therapy Study Investigators (2002)- Effect on endometrium of long term treatment with continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy: follow up study *BMJ* ; 325: 239.
 107. Ettinger B, Li DK, Klein R (1998)- Unexpected vaginal bleeding and associated gynaecologic care in postmenopausal women using hormone replacement therapy; comparison of cyclic versus continuous combined schedules. *Fertil- Steril* , 69(5), 865-9.
 108. Ylikorkala O, Wahlstrom T, Caubel P, Lane R (2002) - Intermittent progestin administration as part of hormone replacement therapy: long-term comparison between estradiol 1 mg combined with intermittent

- norgestimate and estradiol 2 mg combined with constant norethisterone acetate. *Acta Obstet Gynecol Scand.*; 81 (7):654-60.
109. Rodriguez Carmen, Calle EE, Coates RJ, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, Heath CW Jr (1995) Estrogen replacement therapy and fatal ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1; 141 (9): 828-35.
 110. Garg PP, Kerlikowske K, Subak L, Grady D (1998) - Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* ; 92 (3): 472-9.
 111. La Vecchia C, Brinton LA, McTiernan A (2002)- Cancer risk in menopausal women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*; 16:293-307.
 112. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al; Women's Health Initiative Investigators. (2003)- Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 290: 1739-48.
 113. Collaborative Group on Hormone Factors in Breast Cancer (1997)- Breast cancer and HRT. *Lancet*: 350; 1047-59.
 114. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, et al. (2010)- Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA*. 2010 Oct 20. 304(15):1684-92.
 115. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. (2003)- Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* ; 289:3243-3253.
 116. Stevenson J (2005)- Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. *The Obstetrician & Gynecologist*, 7 (1), 1-4.
 117. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. (2006)- Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA*; 295:1647-57.
 118. Fernandez E , Franceschi Silvia, La Vecchia C (2000) Colorectal cancer and hormone replacement therapy. A review of epidemiologic studies. *J Br Meno Soc*: 6:1: 8-14.
 119. Grodstein F, Newcomb PA, et al. (1999)- Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: A review and meta-analysis. *Am J Med*. 106: 574-582.

10 ANEXE

- Anexa 1. Lista participanților la Reuniunea de Consens de la București, 29 - 30 martie 2019
- Anexa 2. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor
- Anexa 3. THM în menopauză

Anexa 1. Lista participanților la Reuniunea de Consens de la București, 29 – 30 Martie 2019

| | |
|--|--|
| Prof. Dr. Radu Vlădăreanu, București | Prof. Dr. Răzvan Socolov, Iași |
| Prof. Dr. Daniel Mureșan, Cluj-Napoca | Prof. Dr. Florin Stamatian, Cluj-Napoca |
| Prof. Dr. Nicolae Suciu, București | Prof. Dr. Anca Stănescu, București |
| Prof. Dr. Gabriel Bănceanu, București | Prof. Dr. Vlad Tica, Constanța |
| Prof. Dr. Elvira Bratilă, București | Conf. Dr. Costin Berceanu, Craiova |
| Prof. Dr. Ștefan Buțureanu, Iași | Conf. Dr. Elena Bernad, Timișoara |
| Prof. Dr. Crîngu Ionescu, București | Conf. Dr. Iuliana Ceaușu, București |
| Prof. Dr. Claudiu Mărginean, Târgu Mureș | Conf. Dr. Radu Chicea, Sibiu |
| Prof. Dr. Claudia Mehedințu, București | Conf. Dr. Alexandru Filipescu, București |
| Prof. Dr. Dan Mihu, Cluj-Napoca | Conf. Dr. Gheorghe Furău, Arad |
| Prof. Dr. Marius Moga, Brașov | Conf. Dr. Dominic Iliescu, Craiova |
| Prof. Dr. Mircea Onofriescu, Iași | Conf. Dr. Laurentiu Pirtea, Timișoara |
| Prof. Dr. Gheorghe Peltecu, București | Conf. Dr. Ștefania Tudorache, Craiova |
| Prof. Dr. Lucian Pușcașiu, Târgu-Mureș | ȘL Dr. Șerban Nastasia, București |
| Prof. Dr. Liana Pleș, București | Dr. Marius Calomfirescu, București |
| Prof. Dr. Manuela Russu, București | Asist. Univ. Dr. Mihaela Boț, București |
| Prof. Dr. Demetra Socolov, Iași | Dr. Alina Marin, București |

Anexa 2. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor

Tabel 1. Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare

| | |
|--------------------|---|
| Standard | Standardele sunt norme care trebuie aplicate rigid și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepțiile fiind rare și greu de justificat. |
| Recomandare | Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forța Standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat rațional, logic și documentat. |
| Opțiuni | Opțiunile sunt neutre din punct de vedere a alegerii unei conduite, indicând faptul că mai multe tipuri de intervenții sunt posibile și că diferiți medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire și nu necesită justificare. |

Tabel 2. Clasificarea puterii științifice gradelor de recomandare

| | |
|---------------|---|
| Grad A | Necesită cel puțin un studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi Ia sau Ib). |
| Grad B | Necesită existența unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi IIa, IIb sau III). |
| Grad C | Necesită dovezi obținute din rapoarte sau opinii ale unor comitete de experți sau din experiența clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu (nivele de dovezi IV). Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări. |
| Grad E | Recomandări de bună practică bazate pe experiența clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid. |

Tabel 3. Clasificarea nivelelor de dovezi

| | |
|------------------|---|
| Nivel Ia | Dovezi obținute din meta-analiza unor studii randomizate și controlate |
| Nivel Ib | Dovezi obținute din cel puțin un studiu randomizat și controlat, bine conceput |
| Nivel IIa | Dovezi obținute din cel puțin un un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine concepute |
| Nivel IIb | Dovezi obținute din cel puțin un studiu quasi-experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare |
| Nivel III | Dovezi obținute de la studii descriptive, bine concepute |
| Nivel IV | Dovezi obținute de la comitete de experți sau experiență clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu |

Anexa 3. THM în menopauză

1. Alegerea terapiei la menopauză

Medicul trebuie să aleagă din mai multe variante terapeutice în raport cu particularitățile pacientei: istoric, evaluare și diagnostic, riscurile și beneficiile terapiei propuse, răspunsul la tratament.

Terapie hormonală de substituție

A. Estrogeni naturali în preparate cu substanță unică:

- oral
- transdermic - gel, platură, matrice
- implant subcutan
- vaginal: estriol, estradiol

B. Progestativ/Progesteron

- oral
- vaginal
- Sistem intrauterin cu progestativ/progesteron

C. Medicul trebuie să recomande femeilor în menopauză cu uter intact terapie combinată estroprogesterică/estroprogestativă pentru substituție hormonală în raport cu perioada amenoree.

2. Alegerea între terapia secvențială sau continuu - combinată în cadrul terapiei estroprogestative/estro-progestericone

Medicul trebuie să aleagă pentru femeile cu uter intact cu amenoree de 1 an până la 2 ani:

I. Preparate pentru administrare secvențială:

- estrogeni de administrare orală 21-28 zile + progestativ 10-14 zile
- estrogeni de administrare orală 21-8 zile + progesteron micronizat/retroprogesteron 10-14 zile administrat oral
- estrogeni de administrare orală 21-28 zile + progesteron micronizat vaginal 10-14 zile
- estrogeni de administrare transdermică 21-28 zile + progestativ 10-14 zile
- estrogeni de administrare transdermică 21-28 zile + progesteron micronizat/retroprogesteron 10-14 zile administrat oral
- estrogeni de administrare transdermică 21-28 zile + progesteron micronizat vaginal 10-14 zile

Medicul trebuie să aleagă pentru femeile cu uter intact cu amenoree de peste 2 ani:

II. Preparate pentru administrare continuu - combinată:

- estrogeni naturali de administrare orală + progestativ/zilnic x 28 zile
- estrogeni naturali de administrare orală + progesteron micronizat/retroprogesteron administrat oral/zilnic x 28 zile
- estrogeni naturali de administrare orală + progesteron micronizat vaginal/zilnic x 28 zile
- estrogeni naturali de administrare transdermică + progestativ/zilnic x 28 zile
- estrogeni naturali de administrare transdermică 28 zile + progesteron micronizat/retroprogesteron zilnic x 28 zile

Medicul trebuie să recomande femeilor la menopauză histerectomizate, terapie numai cu estrogeni.

Estrogeni naturali în preparate cu substanță unică:

- oral
- transdermic - gel, platură, matrice
- implant subcutan

Medicul trebuie să trateze femeile la menopauză cu acuze urogenitale, prin terapie estrogenică locală nebalansată cu progesteron/progestative:

- vaginal: estriol, estradiol

Medicul trebuie să asocieze la femeia la menopauză cu uter intact, progestativ/progesteron minim 10 zile în condițiile administrării unui derivat de testosteron administrat transdermic sau injectabil, când se indică pentru ameliorarea libidoului.