

## Anexa 5

**Terapia menopauzei****Cuprins**

- 1 Introducere**
- 2 Scop**
- 3 Metodologie de elaborare**
  - 3.1 Etapele procesului de elaborare
  - 3.2 Principii
  - 3.3 Data reviziei
- 4 Structură**
- 5 Evaluare și diagnostic**
  - 5.1 Evaluarea și diagnosticul stării de sănătate a femeilor la menopauză
- 6 Conduită**
  - 6.1 Indicațiile terapiei hormonale la menopauză
  - 6.2 Contraindicațiile terapiei hormonale la menopauză
  - 6.3 Consilierea pacienților cu privire la beneficiile/riscurile terapiei la menopauză pe termen scurt, mediu și lung
  - 6.4 Consilierea pacienților în raport cu riscurile potențiale ale TH
    - 6.4.1 *Patologia veziculei biliare la menopauză și TH*
    - 6.4.2 *Patologia cardiovasculară la menopauză*
    - 6.4.3 *Boala Alzheimer și TH*
    - 6.4.4 *Riscurile de cancer și terapia hormonală la menopauză*
  - 6.5 Alegerea terapiei la menopauză
  - 6.6 Regimuri de terapie hormonală la menopauză
    - 6.6.1 *Alegerea între terapia cu estroprogestative sau numai cu estrogeni*
    - 6.6.2 *Alegerea între terapia hormonală pe termen scurt sau termen lung*
    - 6.6.3 *Alegerea între terapia secvențială sau continuu - combinată în cadrul terapiei estro-progesteronice*
  - 6.7 Conduita în cazul efectelor adverse
    - 6.7.1 *Efecte adverse ale terapiei hormonale*
  - 6.8 Alternative la terapia hormonală la menopauză
  - 6.9 Managementul sângerării anormale/amenoreei sub TH
  - 6.10 Recomandări terapeutice la menopauză
    - 6.10.1 *Simptomele neurovegetative*
    - 6.10.2 *Tulburările genito-urinare*
    - 6.10.3 *Osteoporoza de menopauză*
    - 6.10.4 *Calitatea vieții la femeile în menopauză sub terapia hormonală*
    - 6.10.5 *Mortalitatea femeilor la menopauză și terapia hormonală*
- 7 Urmărire și monitorizare**
- 8 Aspecte administrative**
- 9 Bibliografie**
- Anexe**
  - 5.1 Grade de recomandare și nivele ale dovezilor
  - 5.2 TH la menopauză

## Precizări

Ghidurile clinice pentru Obstetrică și Ginecologie sunt elaborate 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 celelalte cadre medicale 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 pacientului, precum și resursele, caracterele specifice și limitările instituțiilor de practică medicală. Se așteaptă 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 reflecta în mod obligatoriu pe cele ale Grupului Coordonator.

Ghidurile clinice, spre diferență de protocoale, 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 pacientului. Variații ale practicii medicale pot fi necesare pe baza circumstanțelor individuale și opțiunii pacientului, 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.

Opiniile susținute în această publicație sunt ale autorilor și nu reprezintă în mod necesar opiniile Fondului ONU pentru Populație sau ale Agenției Elvețiene pentru Cooperare și Dezvoltare.

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.ghiduriclinice.ro](http://www.ghiduriclinice.ro).

Ghidurile clinice pentru obstetrică și ginecologie au fost realizate cu sprijinul tehnic și financiar al UNFPA, Fondul ONU pentru Populație și al Agenției Elvețiene pentru Cooperare și Dezvoltare, în cadrul proiectului RoNeoNat.

## Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor

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

Coordonator

Profesor Dr. Decebal Hudiță

Scriitor

Conferențiar Dr. Manuela Russu

Membri

Conferențiar Dr. Gh. Bacalbașa

Șef lucrări Dr. Ruxandra Stănculescu

Asistent Dr. Iuliana Ceaușu

Asistent 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

## Abrevieri

BA	boala Alzheimer
COC	contraceptive orale combinate
DXA	dual energy x-ray absorptiometry (absorbțiometrie cu raze X cu energie duală)
EEC	estrogeni equini conjugați
EKG	electrocardiograma
EPAT	estrogen in the prevention of atherosclerosis
FSH	hormon foliculo-stimulant
HDL colesterol	high density lipoprotein colesterol
HERS	the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study
HRT	hormone replacement therapy (terapie hormonală de substituție)
HTA	hipertensiune arterială
IMC	index de masă corporală
IC	interval de confidență
LDL-colesterol	low density lipoprotein colesterol
MORE	Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation randomized trial
MPA	medroxyprogesteronum 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	ratia odds
RR	risc relativ
RUTH	Raloxifeneum Use for the Heart
SERM	Selective estrogen-receptor modulators (modulatori selectivi ai receptorilor estrogenici)
STEAR	Selective Tissue Estrogenic Activiy Regulator (regulatorul selectiv al activității tisulare estrogenice)
TH	terapie hormonală
THS	terapie hormonală de substituție
VCAM – 1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (molecula de adeziune a celulei vasculare -1)
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
vs	versus
25(OH)D	25-hydroxy- vitamin D

## 1 INTRODUCERE

Ghidul clinic pentru obstetrică și ginecologie pe tema „Terapiei menopauzei” este conceput la nivel național. Acest ghid precizează standardele, principiile și aspectele fundamentale ale conduitei în cazul femeii la menopauză, ce trebuie respectate de toți practicienii indiferent de nivelul unității sanitare unde activează.

Menopauza sau climacteriul este perioada din viața fiecărei femei marcată de dispariția permanentă a menstruației din cauza reducerii secreției hormonale ovariene, ce apare natural sau indusă prin chirurgie, chimioterapie, iradiere. Menopauza naturală se recunoaște după o perioadă de 12 luni de amenoree, care nu este asociată cu o altă patologie. Vârsta medie a menopauzei este de 51 ani, cu variații individuale între 35 și 55 ani.

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).

Vârsta medie a debutului perioadei de tranziție la menopauză este de 47,5 ani și durează de obicei 4-5 ani. <sup>(2, 10)</sup>

Menopauza se întinde până la 65 ani, după care urmează perioada de senescență.

Manifestările menopauzei sunt consecința îmbătrânirii și disfuncției ovarului, 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 (valuri de căldură, transpirații nocturne) - la 50% din femei
- uscăciune vaginală – la o treime din cazuri
- tulburări ale somnului (favorizate în special de simptomele vasomotorii ) la 40-50% din cazuri
- iritabilitate și
- altele inconstante și cu frecvență variabilă (tulburări menstruale, urinare, ale sexualității, ale calității vieții)

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.

Printre primele modificări instalate sunt cele de atrofie 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.

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. <sup>(3)</sup> Boala cardiovasculară este prima cauză de mortalitate și morbiditate în multe din țările lumii, printre care și România. <sup>(1)</sup> Debutul bolii coronariene apare de obicei cu 10-20 ani mai târziu la femei decât la bărbați, iar creșterea riscului la femei este legată de debutul menopauzei. <sup>(7, 11)</sup> 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. <sup>(7)</sup> Aceste date sunt substratul fiziopatologic al protocoalelor actuale (2006) ce susțin importanța terapiei hormonale estrogenice prococe, înaintea apariției și consolidării leziunilor aterosclerotice sau degenerative, în așa numita perioadă „fereastra de oportunitate”. <sup>(8)</sup>

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.

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<sub>2</sub>-colesterolului

- creșterea concentrației insulinei cu scăderea eliminării ei și a secreției pancreatice de insulină, situații ce generează insulino-resistența (situație progresiv agravată prin scăderea nivelului estrogenilor paralel cu avansarea în vârstă și cu creșterea ponderală)
- creșterea acidului uric
- creșterea fibrinogenului, factorului VII și VIIC, scăderea activității antitrombinei III <sup>(9)</sup>, 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 <sup>(12)</sup> și sunt asemănătoare sindromului X, descris ca o asociere de 3 boli majore (diabet zaharat non-insulino-dependent, hipertensiune esențială, boală arterială coronariană, unite prin insulino-rezistență). <sup>(4, 5)</sup>

Probabilitatea ca o femeie din 100 femei să dezvolte diferite boli cronice de-a lungul vieții s-a estimat în Statele Unite <sup>(6)</sup> 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 <sup>(2)</sup>

În America de Nord, un procent de 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. <sup>(3)</sup>

Acest ghid ia în considerare următoarele situații patologice:

- Sindromul vasomotor
- Tulburările urogenitale
- Prevenirea osteoporozei și a fracturilor osteoporotice
- Riscul patologiei coronariene, vasculare cerebrale
- Riscul tromboembolic
- Riscul patologiei veziculei biliare
- Riscul cancerului mamar, de endometru, ovar, colorectal
- Calitatea vieții
- Mortalitatea femeilor la menopauză

Ghidurile clinice pentru obstetrică și ginecologie sunt mai rigide decât protocoalele clinice, ele fiind realizate de grupuri tehnice de elaborare respectând nivele de dovezi științifice, tărie a afirmațiilor, grade de recomandare.

Protocoalele permit un grad mai mare de flexibilitate.

## 2 Scop

Prezentul Ghid Clinic pentru „Terapia menopauzei” se adresează medicilor de specialitate obstetrică – ginecologie, și medicilor de familie ce tratează aspecte legate de patologia indusă/asociată de menopauză.

Ghidul clinic propus este redactat pentru controlul patologiei specifice menopauzei, cu referiri la riscurile și beneficiile terapiei recomandate în raport cu patologia cronică asociată/agravată de menopauză.

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

- creșterea calității tratamentului menopauzei
- îmbunătățirea stării de sănătate a femeilor la menopauză în România
- scăderea morbidității și mortalității la menopauză
- reducerea variațiilor tratamentului menopauzei din practica medicală
- reducerea unui risc sau eliminarea unei incertitudini terapeutice legate de tratamentul menopauzei
- aplicarea evidențelor tratamentului menopauzei în practica medicală; diseminarea noutăților științifice legate de tratamentul menopauzei
- integrarea unor servicii sau proceduri furnizate în cadrul tratamentului menopauzei
- creșterea încrederii personalului medical în rezultatul tratamentului menopauzei
- ghidul constituie un instrument de consens între clinicieni vis a vis de tratamentul menopauzei

- ghidul protejează practicianul din punctul de vedere al acuzațiilor de malpraxis legate de tratamentul menopauzei
- ghidul permite structurarea documentației medicale legate de tratamentul menopauzei
- ghidul permite oferirea unei baze de informație pentru analize și comparații legate de tratamentul menopauzei; armonizarea practicii medicale românești cu principiile medicale internațional acceptate legate de tratamentul menopauzei

### **3 METODOLOGIE DE ELABORARE**

#### **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 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 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 ei din punctul de vedere al principiilor, structurii și formatului acceptat pentru ghiduri și formatarea ei a rezultat versiunea 2 a ghidului, care a fost trimisă pentru revizia 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 recenzorii externi și au redactat versiunea 3 a ghidului.

Această versiune a fost prezentată și supusă discuției detaliate punct cu punct în cadrul unei Întâlniri 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). Participanții la Întâlnirea de Consens sunt prezentați în Anexa 1. 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 elaborat de Organizația Mondială a Sănătății (OMS). 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 Data reviziei**

Acest ghid clinic va fi revizuit în 2009 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

<b>Recomandare</b>	Se recomandă medicului, abordarea interdisciplinară a patologiei induse și/sau asociată de menopauză.	<b>E</b>
<b>Standard</b>	<p>Medicul trebuie să stabilească diagnosticul menopauzei, a tulburărilor ei pe baza următoarelor criterii clinice:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– debutul menopauzei: 35-55 ani</li> <li>– amenoree de minim un an</li> <li>– existența sindromului climacteric: valuri de căldură, transpirații, insomnie, iritabilitate</li> <li>– manifestări de atrofie urogenitală</li> <li>– suferințe osteoarticulare</li> <li>– tulburări ale dispoziției, memoriei și cogniției</li> <li>– scăderea libidoului, apariția dispareuniei</li> <li>– anamneza</li> <li>– examenul clinic general - talie, greutate, tensiune arterială</li> </ul>	<b>E</b>
<b>Argumentare</b>	Acest context clinic nu impune dozări hormonale pentru dovedirea scăderii estrogenilor și creșterea FSH-ului.	
<b>Standard</b>	<p>În cazul inițierii unui TH, medicul trebuie să stabilească starea de sănătate și tulburările induse de menopauză, indicând:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– glicemia</li> <li>– trigliceride</li> <li>– HDL și LDL colesterol</li> <li>– funcția hepatică</li> <li>– explorarea coagulării</li> <li>– citologia cervico-vaginală</li> <li>– mamografia ambii sâni și axile</li> <li>– EKG</li> </ul>	<b>A</b>
<b>Argumentare</b>	Terapia hormonală la menopauză interferează cu patologia cardiovasculară, cu coagularea, cu funcția hepatică și crește riscul neoplaziilor estrogeno-dependente. <sup>(63)</sup>	<b>Ib</b>
<b>&gt;Recomandare</b>	<p>Se recomandă medicului să indice dozările estrogenilor și FSH-ului în cazuri particulare:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– la femei sub vârsta recunoscută ca vârsta de menopauză</li> <li>– după intervenții în sfera genitală (histerectomie, ovariectomie)</li> <li>– după terapii oncologice</li> </ul> <p>Pentru evaluarea genitală medicul va recomanda ultrasonografie (transvaginal, unde este posibil, pentru mai mare acuratețe).</p>	<b>A</b>
<b>Argumentare</b>	Examenul ecografic pelvin permite aprecierea grosimii endometrului în dublu strat și a ovarelor. <sup>(99, 100)</sup>	<b>Ia</b>
<b>Standard</b>	<p>Pentru aprecierea densității masei osoase medicul trebuie să recomande la toate cazurile:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– măsurarea taliei</li> <li>– greutății corporale</li> </ul>	<b>E</b>
<b>Recomandare</b>	<p>Se recomandă ca medicul să indice pentru evaluarea osteopeniei/osteoporoziei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– osteodensitometrie (falangiană/calcaneu)</li> <li>– dual energy x-ray absorptiometry (DXA)</li> </ul>	<b>E</b>

Argumentare DXA este de preferat când este posibil pentru: șold, col femural, coloana lombară, cu stabilirea scorurilor de densitate minerală osoasă.

<b>Recomandare</b>	Se recomandă medicului să indice efectuarea DXA, în următoarele cazuri: <ul style="list-style-type: none"> <li>– la toate femeile <math>\geq 65</math> ani</li> <li>– la toate femeile cu istoric medical de pierdere osoasă</li> <li>– la femei sănătoase <math>&lt; 65</math> ani, care au unul sau mai mulți factori de risc: <ul style="list-style-type: none"> <li>– fracturi anterioare de la debutul menopauzei (altele decât ale craniului, oaselor feței, gleznei, degetelor mâinilor, halucelui)</li> <li>– femei slabe (greutate <math>&lt; 58</math> kg) sau IMC <math>&lt; 21</math> kg/m<sup>2</sup></li> <li>– istoric de fracturi de șold la un părinte</li> <li>– fumătoare</li> <li>– consumatoare de alcool</li> <li>– sub terapie cortizonică de peste 3 luni pentru alte boli <sup>(17)</sup></li> </ul> </li> </ul>	<b>C</b>
--------------------	---	----------

## 6 CONDUITĂ

### 6.1 Indicațiile terapiei hormonale la menopauză

<b>Recomandare</b>	Se recomandă ca medicul să indice terapia hormonală pentru femeile cu: <ul style="list-style-type: none"> <li>– valuri de căldură moderate și severe sau alte simptome vasomotorii, femeilor aflate la menopauză cu vârsta până la 50 ani și femeilor în primii 5 ani după 50 ani, care nu au factori de risc evidențiați pentru leziuni ateromatoase instalate</li> <li>– simptome genito-urinare</li> </ul>	<b>A</b>
Argumentare	Studiile observaționale (Nurses' Health Study) și RCT (PEPI, HERS I, WHI) ca și Cochrane Systematic review au arătat eficacitatea TH în controlul simptomelor vasomotorii de menopauză. <sup>(30, 33, 36, 52, 66)</sup>	<b>Ia</b>
<b>&gt;Opțiune</b>	Medicul poate recomanda TH în scopul prevenirii osteoporozei și reducerii fracturilor.	<b>A</b>
Argumentare	Deși TH s-a dovedit eficientă pentru osteoporoză în creșterea densității osoase și reducerii fracturilor <sup>(5, 75, 81)</sup> TH nu este indicație de primă linie datorită riscurilor și existenței altor medicamente alternative antiresorbitive eficiente. <sup>(8, 9, 60, 78)</sup>	<b>Ib</b>
<b>&gt;Opțiune</b>	Medicul poate să indice TH estrogenică/estropogestronică femeilor în primii ani de la instalarea menopauzei pentru prevenirea tulburărilor cognitive și/sau psihologice.	<b>B</b>
Argumentare	Studiile experimentale umane și pe animale <sup>(66)</sup> ca și cele observaționale <sup>(59)</sup> au sugerat o reducere a dezvoltării bolii Alzheimer la femei la începutul menopauzei sub TH. Este neclar dacă există o vârstă critică sau o durată de terapie estrogenică pentru prevenție, putând exista o fereastră de oportunitate <sup>(36)</sup> în menopauza precoce, în primii 5 ani după 50 de ani, când procesul ce conduce la BA este inițiat și când TH poate avea efect preventiv. <sup>(6)</sup>	<b>Ila</b>
<b>&gt;Opțiune</b>	Pentru tulburările libidoului la femei în postmenopauză medicul poate să recomande: <ul style="list-style-type: none"> <li>– tibolonum</li> <li>sau</li> <li>– androgenii - pe termen scurt, în raport cu rezultatele terapeutice</li> </ul>	<b>A</b>
Argumentare	Tibolonum are efecte estrogenice, progesteronice și slab androgenice. <sup>(78)</sup> Terapia cu testosteron se poate recomanda pentru tulburările libidoului la femeile cu menopauză chirurgicală prin ooforectomie bilaterală. <sup>(103)</sup> Terapia de substituție testosteronică (pe cale orală, ca testosteron undecanoat, transdermic, injectabil - testosteron fenilpropionat asociat cu estradiol undecilat, pe cale vaginală ca testosteron propionat sau testosteron micronizat), se poate asocia cu efecte adverse clinice - legate de riscul masculinizării, și metabolice, iar consecințele pe termen lung nu sunt cunoscute. <sup>(104)</sup>	<b>Ib</b>

**6.2 Contraindicațiile terapiei hormonale la menopauză**

<b>Standard</b>	Medicul trebuie să contraindica terapia hormonală la menopauză, chiar dacă au valuri de căldură intolerabile, femeilor cu:	<b>A</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sângerări vaginale neexplicate</li> <li>- Boli hepatice active</li> <li>- Tromboze active/istoric de tromboze venoase profunde sau pulmonare</li> <li>- Boala cardiovasculară diagnosticată</li> <li>- Lupus eritematos diseminat</li> <li>- Femei cu antecedente de cancer mamar</li> <li>- Femei cu cancer mamar sau de endometru</li> </ul>	
Argumentare	Terapia hormonală la menopauză interferează cu patologia cardiovasculară, hepatică și crește riscul neoplaziilor estrogeno-dependente. <sup>(49, 50, 63)</sup>	<b>Ib</b>
<b>Recomandare</b>	Se recomandă medicului să contraindica terapia hormonală la menopauză, femeilor cu:	<b>A</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Boli active ale vezicului biliar</li> <li>- Istoric de migrene</li> <li>- Creșterea trigliceridelor serice</li> <li>- Istoric puternic de cancer de sân (mai mult decât un caz la rude grad I)</li> <li>- Istoric de fibroame</li> <li>- Hiperplazie atipică ductală mamară</li> </ul>	
Argumentare	Terapia hormonală la menopauză interferează cu patologia cardiovasculară, hepatică, crește riscul neoplaziilor mamare. <sup>(63)</sup>	<b>Ib</b>

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

<b>Standard</b>	Pacienta căreia i se administrează TH în regim secvențial, trebuie informată de medic că va sângera pe cale vaginală, în primele zile după terminarea progestativului/progesteronului.	<b>A</b>
Argumentare	TH influențează endometrul într-un mod asemănător cu hormonii steroizi sexuali din perioada reproductivă activă și la oprirea TH apare hemoragia de privație. <sup>(29)</sup>	<b>Ib</b>
<b>Recomandare</b>	Se recomandă medicului să discute la intervale regulate subiectul întreruperii terapiei hormonale.	<b>A</b>
Argumentare	Deși TH pe termen lung nu este recomandată, unele paciente decid să o continue, în ciuda informațiilor despre efectele adverse.	<b>Ia</b>
<b>Standard</b>	Medicul trebuie să informeze pacienta asupra beneficiilor TH - altele decât indicațiile pentru care se administrează femeilor la menopauză.	<b>E</b>
<b>Recomandare</b>	Se recomandă medicului să abordeze interdisciplinar osteoporoza la femeile în perimenopauză, menopauză și postmenopauză.	<b>E</b>
<b>Recomandare</b>	Se recomandă medicului să nu recomande TH ca terapie de primă linie în prevenția și terapia osteoporozei.	<b>A</b>
Argumentare	TH previne osteopenia și scade riscul fractur. WHI (2002, 2003) <sup>(13, 81)</sup> arată scăderea riscului de fractură de șold la 10 per 10.000 femei - ani la cele sub TH combinată (în medie timp de 5 ani) față de riscul estimat de 15 cazuri per 10.000 femei - ani. La femeile sănătoase, TH administrată pe 2-3 ani poate avea efecte pe termen lung de a reduce riscul fractur. <sup>(5)</sup>	<b>Ib</b>

<b>Standard</b>	Înainte ca TH să fie inițiată sau continuată, femeile trebuie informate de către medic asupra faptului că folosirea TH se asociază cu riscuri potențiale.	<b>A</b>
Argumentare	TH se asociază cu risc crescut de tromboembolie pulmonară, accidente vasculare coronariene și cerebrale și cancer mamar. Aceste riscuri cresc cu vârsta femeii și durata folosirii, dar sunt variabile ca rată după preparatele folosite. La femeile ≥ 65 ani crește și riscul bolii Alzheimer.	<b>Ia</b>
<b>Standard</b>	Medicul trebuie să informeze pacienta căreia i se administrează TH în regim continuu - combinat de tipul estrogen + progestativ/progesteron zilnic în doze mici:	<b>A</b>
	– că în primul an poate apare sângerarea vaginală la intervale neregulate, imprecizibile	
	– că în decurs de 9-12 luni endometrul devine atrofic - la aproximativ 75% din cazuri și sângerarea vaginală dispare	
Argumentare	Dozele mici de estrogen și progestativ induc un aspect atrofic al endometrului, dar până la instalarea acestei situații există un interval de timp de sângerare vaginală la intervale imprecizibile. <sup>(29, 37)</sup>	<b>Ib</b>
<b>Standard</b>	Medicul trebuie să informeze pacientele care încep TH după mulți ani de la instalarea menopauzei că nu vor avea sângerare de privație. <sup>(93)</sup>	<b>A</b>
Argumentare	Multe femei ce utilizează TH secvențială de mulți ani nu mai au sângerare de privație și acest fapt nu trebuie considerat ca anormal de către medic. <sup>(94)</sup>	<b>Ib</b>
<b>Standard</b>	Medicul trebuie să solicite pacientei care va primi TH, să semneze un consimțământ informat.	<b>E</b>

#### 6.4 Consilierea pacientelor în raport cu riscurile potențiale ale TH

##### 6.4.1 Patologia veziculei biliare la menopauză și TH

<b>Standard</b>	Medicul trebuie să le recomande femeilor cu patologie veziculară simptomatică începerea TH numai după colecistectomie.	<b>A</b>
Argumentare	Terapia hormonală la menopauză crește riscul patologiei veziculei biliare și a chirurgiei de căi biliare (studiile Nurses' Health <sup>(33)</sup> , HERS I <sup>(36)</sup> și II <sup>(43)</sup> , risc ce crește cu cât pacientele sunt mai vârstnice și cu obezitate. <sup>(43)</sup>	<b>Ib</b>

##### 6.4.2 Patologia cardiovasculară la menopauză

###### 6.4.2.1 Boala coronariană la menopauză și TH

<b>Opțiune</b>	Medicul poate recomanda TH cu precauție în prevenția bolii coronariene la femei tinere (35-45 ani) cu menopauză prematură sau chirurgicală.	<b>B</b>
Argumentare	Există evidențe insuficiente asupra beneficiilor sau riscurilor. <sup>(35)</sup>	<b>III</b>
<b>Opțiune</b>	Medicul poate indica TH în primii 5 ani de la instalarea menopauzei și pentru reducerea riscului coronarian, la femei fără ateroscleroză instalată.	<b>A</b>
<b>Argumentare</b>	Deoarece sunt riscuri în raport cu vârsta și patologia asociată, tipul, doza de estrogeni, de progestativ/progesteron folosite. Rezultatele studiilor RCT <sup>(33, 42, 43)</sup> sugerează fie nici un beneficiu cardiac fie un risc crescut de evenimente cardiovasculare, în ciuda datelor din studiul observațional - Nurses' Health Study, ce 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 folosesc terapie estroprogesterică, oral). Studiul WHI asupra 16.000 femei sănătoase (vârsta medie 63 ani) arată o creștere precoce, tranzitorie, mică a evenimentelor cardiovasculare sub TH estrogesterică combinată. Per global nu s-au înregistrat efecte semnificative ale TH. Riscul absolut la	<b>Ia</b>

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. <sup>(63)</sup>

Studiul WHI numai cu estrogeni (EEC oral) la femei hysterectomizate a arătat o reducere nesemnificativă a riscului de patologie coronariană, dar reducerea riscului a fost mai marcată la femei mai tinere (50-59 ani) <sup>(61, 42)</sup>. În acest subgrup s-a înregistrat o reducere semnificativă a evenimentelor coronariene și a procedurilor, și s-a mai arătat că nu a existat o creștere semnificativă a evenimentelor la femei 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. <sup>(61)</sup>

Estrogen Replacement and Atherosclerosis Trial, Papworth HRT Atherosclerosis Study <sup>(15)</sup> a arătat de asemenea că TH nu are beneficii cardiovasculare.

Reevaluarea studiului observațional Nurses' Health Study <sup>(33)</sup> și a rezultatelor experimentale <sup>(2, 3)</sup> a determinat să se afirme că în ecuația TH - boala coronariană/cardiovasculară „alegerea momentului de începere a TH înseamnă totul” <sup>(58, 35)</sup>. Autorii <sup>(35)</sup> 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 TH și că nu există beneficii coronariene la femeile ce încep TH la  $\geq 10$  ani de la începutul menopauzei sau după 60 ani.

Studiul RCT (EPAT) <sup>(38)</sup> la femei la menopauză fără ateroscleroză instalată concluzionează că comparativ cu placebo, 17 $\beta$ -estradiolum singur administrat oral a redus progresia grosimii intimă-medie pe carotidă.

În RCT dublu - orb WELL-HART <sup>(39)</sup> după urmărirea anuală angiografică a coronarelor femeilor sub 75 ani, cu afectarea cel puțin a unei coronare, sub 17 $\beta$ -estradiolum micronizat administrat singur oral sau sub 17  $\beta$ -estradiolum oral + MPA și placebo timp de 3 ani se femeile la menopauză cu ateroscleroză instalată nu beneficiază nici un regim de TH, chiar dacă se ameliorează profilul lipidic (scade LDL-c < 130mg/dl), așa cum s-a dovedit cu EEC sau cu EEC + MPA. Rezultatele divergente ale celor 2 studii se pot interpreta prin momentul administrării TH în raport cu stadiile aterosclerozei: în EPAT <sup>(38)</sup> s-a apreciat grosimea peretelui carotidei - o măsură precoce, subclinică a aterosclerozei asimptomatice, iar în WELL-HART <sup>(39)</sup> angiografia coronariană a evaluat stadii tardive de ateroscleroză simptomatică.

O analiză statistică <sup>(65)</sup> a 23 trialuri cu peste 39.000 femei a arătat că dacă femeile au început la 50 ani pentru sindromul climacteric TH (estrogen cu sau fără progestativ) scad decesele cu 32% față de cele cu placebo sau netratate; în cazul femeilor peste 60 ani în primul an de TH crește riscul atacurilor cardiace, dar după 2 ani la femeile tratate riscul atacurilor cardiace începe să scadă.

**Recomandare** | Se recomandă medicului sa indice cu predilecție calea de administrare transdermică a TH, în scopul reducerii riscului aterogenic. **A**

**Argumentare** | TH orală crește nivelul trigliceridelor și a proteinei C- reactive <sup>(49, 19)</sup> elemente de risc aterogenic. **Ib**

TH transdermică are efecte reduse în dezvoltarea ateromatozei. <sup>(56, 57, 48, 49, 54, 74, 21)</sup>

#### 6.4.2.2 Accidentele vasculare cerebrale (stroke) la menopauză

**Standard** | Medicul trebuie să nu recomande TH pentru prevenția accidentelor vasculare cerebrale, cu cât au trecut mai mulți ani peste vârsta de 50 ani. **A**

**Argumentare** | TH crește riscul de accident vascular cu cât vârsta pacientelor este mai avansată. **Ib**

La femei de 50-79 ani s-a relevat un risc absolut de 34 cazuri noi la 10.000 femei pe an sub TH (în medie 5 ani) comparativ cu 16 cazuri/10.000 femei- ani la netratate. <sup>(63)</sup>

Datele WHI <sup>(63)</sup> asupra TH combinată estroprogestativă infirmă studii observaționale suedeze că TH scade riscul de stroke și confirmă datele altor studii observaționale <sup>(33)</sup> sau RCT americane <sup>(80)</sup> de creștere a ratei de accidente vasculare cerebrale la femei sănătoase (creștere de 4,7%). La femei de 50-59 ani s-au înregistrat 4 cazuri noi, 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) <sup>(61)</sup> arată creșterea riscului de stroke cu cât vârsta este mai avansată: la 50-59 ani nici un caz, la 60-69 ani 19 cazuri și la 70-79 ani 14 cazuri per 10.000 femei - ani.

Terapia cu estrogeni singuri la femei hysterectomizate crește rata de accidente vasculare

cerebrale non-fatale. <sup>(69)</sup>

<b>Standard</b>	Medicul trebuie să nu recomande terapia cu estrogeni singuri pentru a reduce riscul recurenței accidentelor vasculare cerebrale.	<b>A</b>
Argumentare	Un RCT placebo - control, Women's Estrogen for Stroke trial (WEST) <sup>(82)</sup> a relevat că estrogenii nu reduc mortalitatea și recurența accidentelor vasculare ischemice la femei în postmenopauză care au avut un accident vascular cerebral sau un atac ischemic tranzitor, ci din contră, crește riscul de accident vascular fatal sau de mai multe tulburări în primele 90 zile după accident, decât sub placebo.	<b>Ib</b>

#### 6.4.2.3 Riscul tromboembolic la menopauză

<b>Standard</b>	Medicul trebuie să nu recomande TH femeilor cu istoric de tromboembolism.	<b>A</b>
Argumentare	<p>TH s-a dovedit a dubla riscul de tromboembolism variabil cu tipul de estrogeni, durata folosirii, calea de administrare.</p> <p>Riscul absolut de tromboembolism venos și pulmonar este mai mare la femei cu boală coronariană și crește cu folosirea TH combinate - 23 cazuri per 10.000 femei - ani la netratate față de 62 per 10.000 femei - ani la cele tratate (WHI, 2002). <sup>(81)</sup></p> <p>Riscul este mai crescut în primii 2 ani de folosire. <sup>(81)</sup></p> <p>Tromboembolismul venos profund și pulmonar crește aproximativ de 2 ori la femei tratate cu estrogeni ecvini conjugați (EEC) și MPA, comparativ cu placebo (WHI, 2002) <sup>(81)</sup>, cu estrogeni singuri <sup>(18)</sup>, cu estrogeni esterificați <sup>(70)</sup> sau cu estrogeni transdermici. <sup>(76)</sup></p> <p>Creșterea tromboembolismului este explicată prin efectele estrogenilor de a crește coagularea și prin scăderea fibrinolizei, evidente la terapia orală și absente cu terapia transdermică atât la femei sănătoase <sup>(57)</sup> [Ratia Odd de 3,5 (IC 95% de 1,8- 6,8) de tromboembolism pentru terapia orală și transdermică față de netratate, iar riscul estimat al terapiei orale vs. transdermice a fost de 4,0 (IC 95% de 1,9- 8,3) cât și la cele cu mutații trombotice. <sup>(76)</sup></p>	<p><b>Ia</b></p> <p><b>Ib</b></p>

<b>Standard</b>	Medicul trebuie să recomande femeilor la menopauză să oprească TH perioperator în cazul fracturilor membrelor inferioare sau pentru alte motive chirurgicale.	<b>A</b>
Argumentare	<p>Pentru a preveni tromboembolismul pulmonar.</p> <p>Există dovezi insuficiente și contradictorii în acest sens.</p> <p>Se arată că folosirea TH 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). <sup>(22)</sup></p>	<b>Ib</b>

#### 6.4.3 Boala Alzheimer și TH

<b>Recomandare</b>	Se recomandă medicului să indice TH estrogenică/estrogenică femeilor în primii ani de la instalarea menopauzei, pentru tulburări ale cogniției.	<b>B</b>
Argumentare	<p>Studiile experimentale umane și pe animale <sup>(66)</sup> ca și cele observaționale <sup>(59)</sup> au sugerat o reducere a dezvoltării bolii Alzheimer la femei la începutul menopauzei sub TH.</p> <p>Este neclar dacă există o vârstă critică sau o durată de terapie estrogenică pentru prevenție, putând exista o fereastră de oportunitate <sup>(36)</sup> în menopauza precoce, în primii 5 ani după 50 de ani, când procesul ce conduce la BA este inițiat și când TH poate avea efect preventiv. <sup>(6)</sup></p>	<b>Ila</b>

<b>Standard</b>	Medicul trebuie să nu recomande terapia estrogenică la femei vârstnice (≥ 65 ani) cu boala Alzheimer (BA) instalată (de intensitate ușoară sau medie).	<b>A</b>
Argumentare	<p>TH nu ameliorează memoria, concentrarea și atenția, abilitățile verbale.</p> <p>WHI (2002) <sup>(23, 63, 68)</sup> arată că la femei sub TH estrogenică sau numai cu estrogeni, nu se observă îmbunătățiri ale cogniției și chiar apare o creștere a riscului de dezvoltare a demenței la femei peste 65 ani (RR de 2,05 la 10.000 femei - ani, la femei sub TH față de placebo).</p> <p>Dacă riscul demenței este de 22 la 10.000 femei - ani la cele ce nu fac TH, sub TH (în medie de 4 ani) rata demenței (BA) a fost de 45 la 10.000 femei - ani.</p>	<b>Ia</b>

**6.4.4 Riscurile de cancer și terapia hormonală la menopauză****6.4.4.1 Hiperplazia și cancerul endometrial**

<b>Standard</b>	Medicul nu trebuie să recomande terapie numai cu estrogeni femeilor cu uter intact, datorită riscului crescut de hiperplazie și carcinom endometrial.	<b>A</b>
Argumentare	PEPI trial <sup>(80)</sup> a arătat că estrogenii singuri cresc cu 34% incidența hiperplaziei atipice endometriale - precursor de cancer. Meta-analiza <sup>(29)</sup> arată creșterea riscului hiperplaziei și cancerului endometrial în raport cu anii de folosire a TH fără progestativ sau cu mai puțin de 6 zile de progestativ/progesteron. Riscul de carcinom endometrial crește de aproximativ 10 ori când se folosesc estrogeni singuri pe o durată de 10 ani. <sup>(1; 85)</sup> TH continuu - combinată nu crește RR de carcinom endometrial, fapt dovedit de RCT. <sup>(37, 86)</sup>	<b>Ia</b>
<b>Standard</b>	Medicul trebuie să indice TH numai cu estrogeni femeilor hysterectomizate, dacă această terapie este necesară. <sup>(24)</sup>	<b>A</b>
<b>Recomandare</b>	Se recomandă medicului să indice la femeile cu uter intact diferite regimuri estroprogesteronice.	<b>A</b>
Argumentare	Pentru a evita fie sângerarea, fie sindromul premenstrual se poate opta pentru regimuri: – secvențiale cu progesteronul/progestativul administrat pe 10-14 zile, lunar sau – secvențiale cu progesteronul/progestativul administrat pe 14 zile la interval de 3 luni <sup>(24)</sup> sau mai recent, secvențiale cu progesteronul/progestativul administrat câte 3 zile/săptămână alături de estrogen administrat zilnic. <sup>(87)</sup> Cea mai bună protecție este oferită de regimul estroprogesteronic continuu - combinat. <sup>(86)</sup> În formula de administrare ciclică pe termen lung în Cochrane Review (2004) <sup>(52)</sup> se apreciază un risc mai mare de hiperplazie endometrială, dar nu și de cancer.	<b>Ib</b> <b>Ib</b> <b>Ib</b> <b>Ia</b>

**6.4.4.2 Riscul cancerului ovarian sub TH**

<b>Standard</b>	Medicul trebuie să nu recomande TH pentru prevenția cancerului ovarian la menopauză.	<b>A</b>
Argumentare	Sub TH există un risc de cancer de ovar variabil după tipul de regim de terapie estroprogesteronică, tipul estrogenilor administrați și durata folosirii, timpul scurs de la oprirea terapiei. 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 la femei peri și postmenopauzale. <sup>(62)</sup> Un studiu multicentric de cohortă <sup>(47)</sup> arată dublarea cancerului ovarian după folosirea peste 20 ani a terapiei estrogenice (3,2 față de RR de 1,8 la 10-19 ani de folosire). WHI nu a relevat un risc crescut de cancer ovarian sub terapia continuu - combinată estroprogesterogenică. <sup>(63)</sup> Studiu retrospectiv suedez <sup>(59)</sup> arată creșterea RR de cancer ovarian la 1,43 la femeile ce au folosit vreodată TH vs. femeile netratate și la 1,54 sub TH secvențială vs. netratate, riscul crescând cu potența estrogenilor folosiți. Printre cele ce au folosit ≥ 10 ani, riscul s-a redus cu timpul care a trecut de la intrerupere la intrarea în studiu (risc crescut cu 105% pentru ultima folosire cu mai puțin de 15 ani; risc crescut cu 31% pentru folosirea anterioară cu 15 sau mai mulți ani). <sup>(95)</sup> Într-o meta-analiză <sup>(28)</sup> a 9 studii privind riscul cancerului invaziv ovarian epitelial s-a arătat că folosirea vreodată a TH se asociază cu un risc crescut (rația odd [RO] 1,15; 95% IC 1,05 - 1,27). Folosirea TH pe mai mult de 10 ani s-a asociat cu cel mai crescut risc de cancer ovarian (RO 1,27; 95% IC: 1,00 la 1,61).	<b>Ia</b>
<b>&gt;Opțiune</b>	Medicul poate recomanda femeilor la postmenopauză TH continuu - combinată în doze mici.	<b>B</b>

Argumentare	Nu există studii suficiente asupra riscurilor de cancer ovarian cu doze mici. <sup>(47)</sup>	<b>IIb</b>
<b>6.4.4.3 Riscul cancerului mamar sub TH</b>		
<b>Standard</b>	Medicul trebuie să informeze pacienta că sub TH există un risc de cancer mamar apropiat celui asociat menopauzei naturale (2,3% vs. 2,8%). <sup>(50)</sup>	<b>A</b>
Argumentare	The Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer <sup>(16)</sup> : a reanalizat datele mondiale asupra studiilor observaționale asupra folosirii TH > 5 ani și a relevat o creștere a riscului la femei ce încep TH la vârste peste 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 TH de la vârsta de 50+, > 5 ani. Acest efect nu se observă la femei ce încep TH pentru menopauză prematură, indicând legătura între hormonii steroizi sexuali și durata expunerii la ei. Adăugarea progestativului crește riscul, dar el este necesar protecției endometriale. <sup>(85, 4)</sup>	<b>Ib</b>
<b>Standard</b>	Medicul trebuie să nu recomande TH femeilor cu istoric de cancer mamar.	<b>A</b>
Argumentare	<p>Studiul WHI<sup>(63)</sup> a confirmat descoperirile studiilor observaționale anterioare, 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 TH 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 folosit anterior TH.</p> <p>În partea WHI<sup>(81)</sup> de tratament numai cu estrogeni s-a înregistrat o rată mai redusă de cancer mamar la femeile tratate: cu 4 cazuri mai puțin la grupa 50-59 ani, cu 5 cazuri mai puțin la 60-69 ani și cu 1 caz mai puțin la 70-79 ani la 1000 femei.</p> <p>Se apreciază că dacă se analizează ambele studii WHI (2002, 2004) ambele regimuri terapeutice arată per global un beneficiu.<sup>(75)</sup></p> <p>Million Women Study (MWS)<sup>(53)</sup> 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- care este un studiu observațional a supraestimat riscul de cancer mamar, având în vedere rezultatele studiului WHI în partea cu estrogeni neopozăți; 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<sup>(73)</sup> ca și subestimării folosirii TH 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.<sup>(73)</sup></p>	<b>Ib</b>
<b>Standard</b>	Indiferent de regimul prescris, medicul trebuie să informeze femeia că riscul de cancer mamar scade după întreruperea TH, riscul nefiind mai mare după 5 ani de la întreruperea TH față de cel al femeilor netratate. <sup>(16)</sup>	<b>A</b>
Argumentare	<p>Dimensiunile tumorilor și stadiul cancerului mamar sub TH 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.</p> <p>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 TH nu influențează semnificativ supraviețuirea comparativ cu a femeilor netratate.<sup>(50)</sup> MWS<sup>(53)</sup> a raportat creșterea mortalității la cele ce folosesc curent TH, 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 TH. În studiul WHI, TH 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.<sup>(14)</sup> În partea de TH numai cu estrogeni tumorile au fost în medie cu 3 mm mai mari, fără să existe deosebiri în ceea ce privește pozitivitatea ganglionară, dar tumorile au fost de grad mai scăzut (de ex. I/II) comparativ cu grupul placebo.<sup>(73)</sup> În studiul WHI, diferența în supraviețuirea estimativă la 10 ani este foarte mică (1,5%) și</p>	<b>Ib</b>



arată un plus de 1,4 decese prin cancer la 1000 femei din grupa 50-59 ani cu istoric de expunere la TH estroprogesterică cu 5 ani anterior diagnosticului. <sup>(14)</sup> Nu se consemnează nici o diferență în supraviețuire când se compară terapia numai cu estrogeni vs. placebo. <sup>(73)</sup>

<b>Standard</b>	Medicul trebuie să nu recomande femeilor cu istoric de cancer mamar nici un regim de TH, nici un tip de preparat hormonal.	<b>A</b>
Argumentare	Creșterea riscului de cancer mamar invaziv este asociată tuturor formelor de preparate (orale, transdermice, implanturi) și de regimuri terapeutice (secvențial, continuu - combinat).	<b>Ib</b>

<b>Standard</b>	Medicul trebuie să nu recomande tibolonum-ul femeilor cu istoric de cancer mamar sau în investigație pentru cancer mamar.	<b>B</b>
Argumentare	Tibolonum se asociază unui risc crescut de cancer mamar (MWS). <sup>(53)</sup>	<b>Ila</b>

#### 6.4.4.4 Riscul cancerului colorectal și TH

<b>Standard</b>	Medicul trebuie să nu administreze, TH, de primă intenție, pentru prevenția cancerului colorectal.	<b>A</b>
Argumentare	Revederea sistematică a studiilor epidemiologice <sup>(27)</sup> privind asocierea cancerului colorectal cu TH 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 TH, în timp ce 2 au arătat numai o asociere inversă moderată, nesemnificativă statistic. Meta-analiza <sup>(34)</sup> a 23 trialuri observaționale sugerează că femeile în postmenopauză care au luat vreodată THS au un risc relativ de 0,80 (95% IC 0,72-0,92). Este o reducere de 20% a cancerului colorectal, dar se apreciază că acest rezultat este supus biasurilor non-randomizării. Efectul TH de reducere a incidenței cancerului colorectal la femeile sub tratament estro-progesteronic comparativ cu placebo, a fost confirmat de trialul larg randomizat placebo-control, WHI <sup>(63)</sup> (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 WHI <sup>(81)</sup> a relevat că formele diagnosticate sub TH 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 când se oprește TH. Nu sunt informații asupra efectelor TH într-o populație cu risc crescut de cancer colorectal.	<b>Ia</b>

#### 6.5 Alegerea terapiei la menopauză

<b>Standard</b>	Medicul trebuie să: – administreze TH în cea mai redusă doză și pentru intervalul cel mai scurt, necesar controlului simptomelor – reevalueze necesitatea continuării TH la intervale de 6-12 luni – limiteze prescrierea TH sistemic la maxim 5 ani	<b>E</b>
<b>Standard</b>	Medicul trebuie să țină cont în procesul de stabilire a terapiei de următorii factori: – istoric – evaluare și diagnostic – riscurile și – beneficiile terapiei propuse	<b>E</b>
<b>Standard</b>	Medicul trebuie să recomande femeilor în menopauză, cu uter intact, terapie combinată estroprogesterică/estroprogestativă pentru substituție hormonală în raport cu perioada amenoreei.	<b>A</b>
Argumentare	TH influențează endometrul în mod variat după situația histopatologică - proliferare, transformare secretorie sau atrofie <sup>(37)</sup> situația de atrofie se instalează la un interval mediu de 2 ani de amenoree.	<b>Ib</b>

<b>Standard</b>	Medicul trebuie să aleagă pentru femeile cu uter intact cu amenoree de 1 an pînă la 2 ani preparate pentru administrare secvențială, cu progesteron/progestativ 10-14 zile.	<b>A</b>
Argumentare	TH influențează endometrul în mod variat după situația histopatologică - proliferare, transformare secretorie, sau atrofie; progestativul/progesteronul previne hiperplazia/cancerul endometrial. <sup>(29, 37)</sup>	<b>Ib</b>
<b>Standard</b>	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.	<b>A</b>
Argumentare	Se apreciază că după 2 ani de la instalarea menopauzei endometrul este atrofic și TH continuu - combinată indicată. <sup>(24)</sup>	<b>Ib</b>
<b>&gt;Recomandare</b>	Se recomandă medicului să indice medicamente adjuvante: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Suplimentare cu calciu</li> <li>- Suplimentare cu vitamina D<sub>3</sub></li> <li>- Suplimentare cu vitamina E</li> <li>- Suplimente de acid folic, vitamină B6<sup>(7)</sup></li> </ul>	<b>A</b>
<b>&gt;Opțiune</b>	Medicul poate să indice femeilor nefumătoare, sănătoase, între 35 -50 ani cu sindrom climacteric estrogeni sintetici (2 μg ethinylestradiolum) + progestativ/zilnic x 28 zile, sub forma de contraceptiv oral combinat.	<b>A</b>
Argumentare	Terapia cu COC controlează sindromul climacteric, este urmată de hemoragia de privație estroprogesteronică și previne cancerul endometrial. <sup>(71, 79)</sup>	<b>Ib</b>
<b>&gt;Opțiune</b>	Medicul poate să indice tratamente cu administrare vaginală (altele decât cele estroprogesteronice): <ul style="list-style-type: none"> <li>- promestrienum</li> <li>- topice vaginale</li> </ul>	<b>E</b>

## 6.6 Regimuri de terapie hormonală la menopauză

### 6.6.1 Alegerea între terapia cu estroprogestative sau numai cu estrogeni

<b>Standard</b>	Femeilor cu uter intact, medicul trebuie să le administreze obligatoriu și progestativ/progesteron.	<b>A</b>
Argumentare	Administrarea progestativului/progesteronului evita riscul de hiperplazie/carcinom endometrial. <sup>(29, 37)</sup>	<b>Ia</b>
<b>Standard</b>	Medicul trebuie să indice tratament numai cu estrogeni la femeile care au suferit histerectomie.	<b>A</b>
Argumentare	Progestativ/progesteron se adaugă la terapia cu estrogeni pentru protecția endometrului de hiperplazie și cancer. <sup>(24, 29)</sup>	<b>Ia</b>

### 6.6.2 Alegerea între terapia hormonală pe termen scurt sau termen lung

<b>Standard</b>	TH pe termen scurt reprezintă strategia care trebuie aleasă de medic pentru pacientele cu valuri de căldură moderate/severe.	<b>A</b>
Argumentare	TH trebuie inițiată acestor paciente, cu explicarea completă a riscurilor (În WHI <sup>[63]</sup> pacientele au fost urmărite numai pe interval de 5,2 ani, interval în care s-au înregistrat creșteri mici, dar semnificative, ale efectelor adverse, cum am arătat mai sus). Se apreciază că folosirea de maxim 5 ani este fără riscuri.	<b>Ia</b>
<b>Standard</b>	Medicul trebuie să întrerupă TH în cazul apariției sub TH a:	<b>A</b>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- trombozelor venoase profunde</li> <li>- infarctului miocardic</li> <li>- accidentului vascular cerebral</li> <li>- modificărilor metabolice cu risc crescut ateromatos</li> <li>- cancerului mamar<sup>(33)</sup></li> </ul>	
Argumentare	TH crește riscul ateromatozei, a accidentelor trombotice, coronariene, cerebrale, a cancerelor hormono-dependente. <sup>(53, 63, 69, 70)</sup>	<b>Ib</b>
<b>&gt;Opțiune</b>	Medicul poate sa indice oprirea TH brusc sau lent.	<b>E</b>
Argumentare	Nu exista date care să compare aceste două strategii.	
<b>6.6.3 <u>Alegerea între terapia secvențială sau continuu - combinată în cadrul terapiei estro-progestronice</u></b>		
<b>Opțiune</b>	Când se folosește terapia combinată, medicul poate opta pentru administrarea progestativului/progesteronului secvențial sau continuu (vezi Anexa 3 ).	<b>A</b>
Argumentare	Progesteronul/progestativul este necesar protecției endometriului de hiperplazie/cancer. <sup>(29, 37)</sup>	<b>Ib</b>
<b>&gt;Opțiune</b>	În cazurile în care progestativul este dificil de tolerat, medicul poate administra progestativul - necesar protecției endometriului de hiperplazie și cancer, sub forma MPA 10 mg/zi timp de 14 zile la fiecare 3 luni, <sup>(24, 101)</sup> formulă în care prin administrarea ciclică pe termen lung se poate crește toleranța.	<b>A</b>
<b>6.7 <i>Conduita în cazul efectelor adverse</i></b>		
<b>6.7.1 <u>Efecte adverse ale terapiei hormonale</u></b>		
<b>Standard</b>	Medicul trebuie să informeze pacienta că cele mai frecvente efecte secundare ale estrogenilor sunt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- greață</li> <li>- cefalee</li> <li>- tensiune mamară</li> <li>- sângerare vaginală</li> </ul>	<b>E</b>
<b>Standard</b>	Medicul trebuie să informeze pacienta că efectele secundare asociate progestativului sunt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- tensiune mamară</li> <li>- creștere ponderală</li> <li>- edeme</li> <li>- sindrom asemănător celui premenstrual</li> <li>- depresie</li> <li>- iritabilitate</li> </ul>	<b>E</b>
<b>Recomandare</b>	Dacă efectele secundare terapiei hormonale persistă, se recomandă medicului: <ul style="list-style-type: none"> <li>- să modifice combinația sau calea de administrare</li> <li>- să reducă doza</li> <li>- să întrerupă administrarea TH</li> </ul>	<b>E</b>
<b>6.8 <i>Alternative la terapia hormonală la menopauză</i></b>		
<b>Opțiune</b>	Medicul poate opta, la femeile cu sindrom climacteric care nu doresc terapia hormonală,	<b>E</b>

	<p>pentru recomandarea unuia dintre medicamentele alternative:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- STEAR - tibolonum</li> <li>- SERM - raloxifenum</li> <li>- Fitoestrogeni - isoflavonele derivate de soia sau de trifoi, lignani și cumestani</li> <li>- androgeni</li> <li>- antidepressive: venlafaxinum, paroxetinum sau fluoxetinum</li> <li>- agoniști alfa 2 adrenergici: clonidinum oral</li> </ul>	
Argumentare	Tibolonum-ul combină activitatea estrogenică, progestogenică și o slabă acțiune androgenică, având efecte benefice în: tratamentul sindromului climacteric, osteoporozei și sexualității <sup>(53)</sup> . Raloxifenum-ul are efect predominant în osteoporoza. <sup>(8)</sup> Sindromul vasomotor poate beneficia de tratament cu fitoestrogeni <sup>(46)</sup> , antidepressive sau cu agoniști alfa 2 adrenergici. <sup>(72)</sup> Terapia cu androgeni este opțională pentru pacientele cu ooforectomie bilaterală și cu tulburările sexualității. <sup>(103, 104)</sup>	
<b>6.9 Managementul sângerării anormale/amenoreei sub TH</b>		
Standard	<p>Medicul trebuie să indice biopsia endometrială la pacientele sub TH la menopauză, dacă:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientele sub TH secvențială au sângerare neprogramată sau înaintea zilei a 6-a de progestativ <sup>(96)</sup></li> <li>- Pacientele sub TH continuu - combinată, sângerează după 6-9 luni de tratament <sup>(95)</sup></li> <li>- Pacientele sângerează după instalarea amenoreei <sup>(93)</sup></li> <li>- Pacientele sub TH continuu - combinată sângerează abundent, mai mult decât în perioada menstruală naturală <sup>(95, 97)</sup></li> </ul>	<b>A</b>
>Recomandare	Dacă biopsia endometrială arată endometru proliferativ, se recomandă medicului să dubleze doza de progestativ/progesteron, sau pacienta poate fi trecută pe regim secvențial. <sup>(98)</sup>	<b>A</b>
>Recomandare	La pacientele cu sângerare anormală sub TH se recomandă medicului să indice ultrasonografie transvaginală, considerând ca limită pentru grosimea endometrului în dublu strat valoarea de 4 mm. <sup>(99)</sup>	<b>A</b>
Argumentare	Această limită are valoare predictivă negativă de 99% la femeile sub TH continuu - combinată. <sup>(100)</sup>	<b>Ib</b>
Recomandare	La pacientele cu o grosime endometrială > 4mm sub TH continuu - combinată se recomandă medicului să biopsieze endometrul. <sup>(24, 86, 100)</sup>	<b>A</b>
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. <sup>(24)</sup>	<b>A</b>
<b>6.10 Recomandări terapeutice la menopauză</b>		
Recomandare	Se recomandă ca medicul să indice tratamentul simptomatologiei menopauzei.	<b>E</b>
<b>6.10.1 Simptomele neurovegetative</b>		
Recomandare	Se recomandă ca medicul să trateze simptomele neurovegetative: valuri de căldură, transpirații nocturne, insomnie, iritabilitate, depresie.	<b>A</b>
Argumentare	TH controlează sindromul climacteric. <sup>(63)</sup>	<b>Ib</b>
Standard	La femeile cu simptome neurovegetative moderate și severe, medicul trebuie să indice TH (estrogenic/estrogenic-progestogenic).	<b>A</b>

Argumentare	TH reduce semnificativ sindromul climacteric. <sup>(52, 63)</sup>	<b>Ia</b>
<b>Standard</b>	Medicul trebuie să indice TH în cea mai redusă doză și pentru cel mai scurt interval necesar controlului simptomelor.	<b>A</b>
Argumentare	TH reduce semnificativ sindromul climacteric, fapt dovedit și cu doze hormonale mai mici <sup>(35)</sup> doze necesare reducerii riscurilor. <sup>(63)</sup>	<b>Ib</b>
<b>Recomandare</b>	În cazul pacientelor cu menopauză prematură, se recomandă medicului să administreze TH până la vârsta menopauzei (51-52 ani).	<b>A</b>
Argumentare	O meta-analiza a Cochrane Grup arată că TH sistemică estroprogesteronică reduce semnificativ atât frecvența și severitatea valurilor de căldură comparativ cu placebo. <sup>(52)</sup> În studiul WHI, 2002 <sup>(63)</sup> s-a constatat reducerea semnificativă a valurilor de căldură, mai ales la cazurile recent în menopauză.	<b>Ia</b>
<b>&gt;Opțiune</b>	Dacă femeile cu sindrom vasomotor sunt tinere, între 35-50 ani, nefumătoare sănătoase, medicul poate să indice terapia cu contraceptive orale combinate (COC).	<b>A</b>
Argumentare	Se explică efectul prin doza mare de estrogen și progestativ din COC, efect asemănător comparativ cu placebo, și asemănător cu preparatele propriu-zise de terapie hormonală a menopauzei placebo. <sup>(71, 79)</sup>	<b>Ib</b>
<b>&gt;Opțiune</b>	La pacientele care refuză TH medicul poate să indice tibolonum pentru terapia sindromului vasomotor de menopauză.	<b>A</b>
Argumentare	Tibolonum-ul este eficient pentru reducerea severității și a frecvenței valurilor de căldură și se recomandă pentru terapia sindromului vasomotor. <sup>(53)</sup>	<b>Ib</b>
<b>&gt;Opțiune</b>	Femeilor cu cancer mamar cu sindrom vasomotor medicul poate să indice Venlafaxinum.	<b>A</b>
Argumentare	Venlafaxinum oral: 37,5- 75 mg/zi, s-a dovedit a reduce semnificativ simptomele vasomotorii vs. placebo, la femei cu istoric de cancer de sân sau care au refuzat TH cu estroprogestative. <sup>(26)</sup>	<b>Ib</b>
<b>&gt;Opțiune</b>	Femeilor cu cancer mamar cu sindrom vasomotor medicul poate să indice Paroxetinum.	<b>A</b>
Argumentare	Paroxetinum-ul în doză de 12,5- 25 mg/zi, poate fi recomandat deoarece în studii RCT s-a dovedit a controla sindromul vasomotor menopauzal, comparativ cu placebo. <sup>(72)</sup>	<b>Ib</b>
<b>&gt;Opțiune</b>	Femeilor cu cancer mamar cu sindrom vasomotor medicul poate să indice Fluoxetinum.	<b>A</b>
Argumentare	Fluoxetinum-ul s-a dovedit în studii RCT că reduce semnificativ simptomele vasomotorii vs. placebo. <sup>(45)</sup> Rezultatele sunt mai puțin bune decât cele cu venlafaxinum.	<b>Ib</b>
<b>&gt;Opțiune</b>	Medicul poate să indice Clonidinum (agonist alfa 2 adrenergic) pentru sindromul vasomotor al femeilor menopauzale, care refuză sau au contraindicații la TH.	<b>A</b>
Argumentare	Studii RCT arată reducerea frecvenței valurilor de căldură la femei sănătoase. <sup>(79)</sup>	<b>Ib</b>
<b>&gt;Opțiune</b>	Fitoestrogenii (isoflavonele, derivate de soia sau de trifoi, lignani și cumestani) pot fi recomandați de către medic, femeilor cu sindrom vasomotor care refuză sau au contraindicații la terapia hormonală.	<b>A</b>
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 <sup>(45)</sup> fapt confirmat de un review sistematic. <sup>(11)</sup> O meta-analiză <sup>(46)</sup> arată că dieta cu soia, extractele de soia și de red clover (trifoi) nu	<b>Ib</b>
		<b>Ia</b>

ameliorează valurile de căldură sau alte simptome menopauzale vs. placebo.

### 6.10.2 Tulburările genito-urinare

<b>Recomandare</b>	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. <sup>(12, 102)</sup>	<b>A</b>
<b>&gt;Opțiune</b>	Medicul poate recomanda femeilor cu atrofie vaginală administrarea de promestrienum sau de preparate ne hormonale de uz vaginal, cu efect de creștere a troficității vaginale.	<b>E</b>
<b>Recomandare</b>	Se recomandă medicului a indica femeilor susceptibile de infecții urinare recurente terapia vaginală cu estrogeni pe termen de 6-8 luni.	<b>A</b>
Argumentare	Pentru a scădea recurențele de infecții de tract urinar. <sup>(12)</sup>	<b>Ia</b>
<b>Standard</b>	Medicul trebuie să nu indice terapia orală cu estrogeni pentru prevenția infecțiilor recurente ale tractului urinar. <sup>(12)</sup>	<b>B</b>
<b>&gt;Opțiune</b>	Medicul poate recomanda terapia orală/vaginală cu estrogeni, alături de alte terapii non-hormonale pentru incontinența urinară la menopauză.	<b>E</b>
<b>&gt;Opțiune</b>	Medicul poate recomanda tibolonum pentru reducerea uscăciunii vaginale la menopauză. <sup>(53)</sup>	<b>A</b>

### 6.10.3 Osteoporoza de menopauză

<b>Standard</b>	Medicul trebuie să prevină și trateze osteoporoza printr-o abordare interdisciplinară.	<b>A</b>
Argumentare	Pierderea de os la perimenopauză, menopauză și postmenopauză poate fi prevenită. <sup>(5, 9)</sup>	<b>Ib</b>
<b>Standard</b>	Medicul trebuie să nu recomande TH ca terapie de primă linie în prevenția și terapia osteoporozei.	<b>A</b>
Argumentare	WHI (2002, 2003) <sup>(13, 81)</sup> arată beneficiile TH în ceea ce privește osteopenia și riscul fracturar.	<b>Ib</b>
<b>Standard</b>	Medicul trebuie să recomande Raloxifenum oral pentru prevenția și terapia osteoporozei de menopauză.	<b>A</b>
Argumentare	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Numeroase studii RCT <sup>(25)</sup>, RUTH, MORE <sup>(8, 9, 10)</sup> arată că SERM cresc densitatea osoasă (cu 2-3%) vertebrală, a șoldului, scad riscul de fractură vertebrală (nu și non-vertebrală), fără a avea efecte adverse metabolice – scad colesterol total și LDL colesterol, nu cresc HDL-colesterolul <sup>(20)</sup>; nu reduc numărul atacurilor cardiace; nu crește rata de hiperplazii endometriale sau de sângerări vaginale. <sup>(20)</sup></li> <li>– Nu au influență pe sindromul vasomotor sau pe tulburările genito-urinare, cu posibila creștere a valurilor de căldură în unele cazuri. <sup>(11)</sup></li> <li>– Raloxifenum-ul scade riscul de cancer de sân <sup>(9, 10, 8)</sup> asemănător cu tamoxifenum-ul.</li> <li>– Raloxifenum-ul crește riscul trombo-embolic <sup>(10)</sup> și riscul de accidente vasculare cerebrale fatale ceea ce determină ca efectele de prevenție a cancerului mamar să fie reduse de aceste riscuri.</li> </ul>	<b>Ib</b>
<b>Recomandare</b>	Se recomandă medicului a indica bifosfonatele femeilor în menopauză (acidum alendronicum).	<b>A</b>
Argumentare	Se asociază cu creșterea densității osoase și scad fracturile vertebrale (cu 40-50%) și de șold. Sunt aprobate pentru prevenție și terapia osteoporozei.	<b>Ib</b>

Spre deosebire de TH nu există studii care să arate că ele reduc riscul fracturării la femei cu densitate osoasă normală.

<b>Standard</b>	Medicul trebuie să recomande femeilor la menopauză suplimentare de calciu.	<b>E</b>
Argumentare	Necesarul de calciu crește la menopauză, datorită reducerii absorbției și pierderii renale prin scăderea estrogenilor. Necesarul zilnic este de 1200-1500mg/zi. <sup>(7)</sup> Crește efectele protective ale estrogenilor asupra oaselor și un aport suficient de calciu este esențial terapiei în cazul osteoporozei instalate. <sup>(7)</sup> Este benefic și în alte patologii non-scheletice ca hipertensiunea primară, cancerul colorectal, obezitatea, nefrolitiază, efecte care nu sunt suficient de bine elucidate.	
<b>Standard</b>	Medicul trebuie să recomande femeilor la menopauză suplimentare de vitamină D.	<b>E</b>
Argumentare	Administrarea adecvată de vitamina D este necesară obținerii beneficiilor nutriționale ale calciului. <sup>(7)</sup> Nivelul seric de $\geq 30$ ng/mL de 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] se atinge cu un aport oral de minim 400-600 UI/zi. <sup>(7)</sup>	
<b>Opțiune</b>	Medicul poate recomanda Stronțium ranelate în prevenția și terapia osteoporozei la menopauză. Nu este disponibil în România.	<b>E</b>

#### 6.10.4 **Calitatea vieții la femeile în menopauză sub terapia hormonală**

<b>Standard</b>	Medicul trebuie să nu recomande TH pentru îmbunătățirea calității vieții femeilor la menopauză, deși TH are efecte benefice.	<b>A</b>
Argumentare	WHI nu a relevat nici un efect semnificativ asupra stării de sănătate generală, fiziologiei, durerilor, stării de energie, adaptării sociale și mentale, cogniției sau satisfacțiilor sexuale la femei sub TH față de placebo. Este de luat în seamă că studiul nu a inclus femei cu simptomatologie severă de menopauză. <sup>(63, 81)</sup>	<b>Ib</b>

#### 6.10.5 **Mortalitatea femeilor la menopauză și terapia hormonală**

<b>Standard</b>	Medicul trebuie să nu recomande TH pentru scăderea mortalității femeilor la menopauză.	<b>A</b>
Argumentare	În studiul WHI nu a reieșit nici o diferență în mortalitate între femeile tratate hormonal și placebo. <sup>(63, 81)</sup>	<b>Ib</b>

## 7 URMĂRIRE ȘI MONITORIZARE

<b>Standard</b>	Medicul trebuie să urmărească și să monitorizeze anual, TH sau alternativa ei la pacientele aflate la menopauză.	<b>A</b>
Argumentare	TH și alternativele ei au beneficii și riscuri variabile în raport cu intervalul de folosire. <sup>(46, 49, 52, 53, 55, 60, 63)</sup>	<b>Ib</b>
<b>Opțiune</b>	Medicul poate reevalua necesitatea continuării TH la intervale de 6 luni.	<b>E</b>
<b>Standard</b>	În cadrul vizitei anuale medicul trebuie să efectueze urmărirea pacientelor, vizând următoarele obiective: <ul style="list-style-type: none"> <li>– discutarea evoluției simptomatologiei pentru care s-a început terapia</li> <li>– efectuarea examenului clinic general</li> <li>– efectuarea examenului genito-mamar</li> <li>– efectuarea examenului citologic Babeș-Papanicolau</li> <li>– efectuarea examenului mamografic</li> </ul>	<b>A</b>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- evaluarea ecografică a grosimii endometrului</li> <li>- determinarea glicemiei</li> <li>- determinarea LDL colesterol</li> <li>- determinarea trigliceridelor</li> <li>- determinarea transaminazelor</li> </ul>	
Argumentare	TH are beneficii și riscuri de ateromatoza, tromboembolie, afectare hepatică, dezvoltare de cancere hormono-dependente. <sup>(28, 34, 37, 49, 53, 63)</sup>	<b>Ia</b>
<b>Recomandare</b>	Se recomandă medicului să indice efectuarea osteodensitometriei (falange/calcaneu/coloană vertebrală).	<b>A</b>
Argumentare	TH previne și tratează osteoporoza de menopauză. <sup>(63)</sup>	<b>Ib</b>

## 8 ASPECTE ADMINISTRATIVE

<b>Recomandare</b>	Se recomandă ca fiecare unitate medicală care efectuează tratamentul menopauzei să redacteze protocoale proprii bazate pe prezentele standarde.	<b>E</b>
--------------------	---	----------



## 9 BIBLIOGRAFIE

### Introducere

1. 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.
2. North American Menopause Society (2005) - USA management in menopause. [www.menopause.org](http://www.menopause.org).
3. American Cancer Society (2002) - Special Section: Colorectal Cancer and Early Detection. Cancer Facts & Figures.
4. 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.
5. Godsland FI, Stevenson JC (1995) – Insulin resistance: syndrome or tendency. Lancet: 346: 100-103.
6. 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.
7. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA (1997) - Postmenopausal hormone therapy and mortality. N Engl J Med: 336: 1769-1775.
8. Ho JE, Mosca L - Postmenopausal hormone replacement therapy and atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep: 2002, 4 (5): 387-95.
9. 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.
10. McKinlay MS, Brambilla DJ, Posner JD (1992) - The normal menopause transition. Maturitas 14, 105-15.
11. Stevenson JC, Flather M, Collins P (2000) - Coronary heart disease in women. N Engl J Med; 343:1891–3.
12. Winkler UH (1992) – Menopause, hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a review of haemostaseological findings. Fibrinolysis: 6 (suppl 3): 5-10.

### Metodologie de elaborare

1. Asociația Medicală de Menopauză din România (AMMR) - Consensusul privind terapia hormonală pentru menopauză al Asociației Medicale de Menopauză din România. Sinaia, 27-29 februarie 2004.
2. European Menopause and Andropause Society (EMAS) – Consensus on hormone therapy in postmenopausal women. EMAS Congress, Bucharest (Romania), May 2003.
3. The position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2004 Jan-Feb;11(1):11-33.
4. South African Menopause Society Council- Consensus statement on menopausal hormone therapy SAMJ 2004; 94: 760-762.
5. International Menopause Society - Consensus on hormone therapy in postmenopausal women. International Congress on Menopause, Buenos- Aires (Argentina), October 2005.
6. Gompel Anne, Barlow D, Rozenberg S, Skouby SO - The EMAS Executive Committee Updating The EMAS 2004/2005 clinical recommendations on postmenopausal therapy following the recent publications: WHI and Nurses' Health Study. Maturitas, vol. 55 , issue 1, 1-5, 20 August 2006.
7. Maia H Jr., Albernaz MA, Baracat E.C, Barbosa I.C, Bossemeyer R, et al- Latin American position on current status of hormone therapy during the menopausal transition and thereafter. Maturitas, vol. 55 , issue 1, 5-13, 20 August 2006.
8. International Menopause Society- Statement on hormone therapy in postmenopausal women. The XVIII<sup>th</sup> FIGO World Congress on Obstetrics and Gynecology, Kuala- Lumpur (Malaysia) November 2006.

### Evaluare și diagnostic. Conduită.

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Barber B, Daley S, O'Brien J. (2005) Dementia. In Menopause, postmenopause and ageing. Eds Keith L, Rees M, Mander T. p.20-34
7. Barclay Laurie (2006) - Updated Position Statement for Calcium Intake in Postmenopausal Women. Menopause; 13: 859-862.

8. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hozzowski 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.
9. 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.
10. 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.
11. Borrelli F, Ernst E (2002)- *Cimicifuga racemosa*: a systematic review of its clinical efficacy. *Eur J Clin Pharmacol*; 58: 235-241.
12. 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.
13. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. (2003) - Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*; 290:1729-1738.
14. 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.
15. 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.
16. Collaborative Group on Hormone Factors in Breast Cancer (1997)- Breast cancer and HRT. *Lancet*: 350; 1047-59.
17. Compston Juliet (2005)- Guidelines for the management of osteoporosis: the present and the future *Osteoporosis International Journal* vol 16, no. 10.
18. 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.
19. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation*. 1999; 100: 717-722
20. 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.
21. de Vries CS, Bromley S.E, Farmer RDT (2006) - Myocardial infarction risk and hormone replacement therapy. Differences between produces. *Maturitas*, 53, 3, 343-351.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, McClish K, Morgan KS, Jaffe RB. (2005) Management of postmenopausal hot flashes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol*;105:161-166.
27. 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.
28. 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
29. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petiti D- HRT and endometrial cancer risk, a meta - analysis. *Obst. - Gynecol.*,1995, 85, 304-313
30. Greendale GA, Reboussin BA, Sie A et al for the Postmenopausal Estrogen / Progestin Interventions (PEPI) Investigators (1999). Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. *Ann Intern Med*; 130: 262-9.
31. Greendale GA, Reboussin BA, Slone S, et al. (2003) - Postmenopausal hormone therapy and change in mammographic density. *Natl Cancer Inst*; 95: 30-37.
32. Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ (1994) - Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. *Obstet Gynecol*: 83:5-11.
33. 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.
34. 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.
35. 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.

36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Hsia J, Langer RD , Manson JE, et al. (2006) - Conjugated equine estrogens and coronary heart disease. *Arch Intern Med*; 166:357-65.
42. Hulley S, Grady Deborah, 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.
43. 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.
44. Jacobson JS, Troxel AB, Evans J et al. (2001) - Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol*;19:2739–2745.
45. 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.
46. Krebs EE, Ensrud KE, et al. (2004)- Phytoestrogens for Treatment of Menopausal Symptoms: A Systematic Review. *Obstet Gynecol* 104: 824-836.
47. Lacey J, Mink Pamela, Lubin HJ, Sherman EM, Troisi Rebecca, Hartge Patricia, Schtzkin A, Schairer Catherine (2002) - Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA*: 288 (3): 334-341.
48. 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.
49. 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.
50. La Vecchia C, Brinton LA, McTiernan A (2002) - Cancer risk in menopausal women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*; 16:293-307.
51. Lethaby A, Suckling J, Barlow D, Farquhar CM, Jepson RG, Roberts H. (2004) - Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding (Cochrane Review). The Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 3.
52. 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*.
53. Million Women Study Collaborators (2003) - Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*; 362: 419-427.
54. Modena MG, Sismondi P, Mueck AO, Kuttan 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Phillips LS, Langer DR - Emory and UCSD Researchers Offer New Unifying Hypothesis to Guide Postmenopausal Hormone Therapy. *Fertility and Sterility*, May, 2005.

59. 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.
60. Riggs BL, Hartmann LC. (2003) - Selective estrogen-receptor modulators- mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med.*; 348: 618–629.
61. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, Correia N, Nordlinder H, Magnusson CM, Weiderpass E, Persson IR (2002) - Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women *J Natl Cancer Inst*; 94 (7): 497-504.
62. 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.
63. 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.
64. Salpeter E, Salpeter Shelley (2004)- HRT may Prevent Heart Attacks; *Women Ivanhoe Newswire*.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Shumaker SA, Legault C, et al. (2003) - 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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*.
72. Stearns V, et al. (2003) - Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: A randomized controlled trial. *JAMA*, 289(21): 2827–2834.
73. 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.
74. Stevenson J (2005) - Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. *The Obstetrician & Gynecologist*, 7 (1), 1-4.
75. Stevenson JC on behalf of the International Consensus Group on HRT and Regulatory Issues (2006) - HRT, osteoporosis and regulatory authorities. *Quis custodiet ipsos custodes? Hum Reprod*
76. 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.
77. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R (2003) - Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*; 4.
78. Swegle JM, Kelly MW. (2004) - Tibolone: a unique version of hormone replacement therapy. *Ann Pharmacother*; 38: 874-81.
79. The North American Menopause Society (2004) - Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* Jan-Feb;11(1):11-33.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. von Schoultz E, Rutqvist LE (2005) - Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst*; 97: 533–535.
85. 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.
86. Wells M, Sturdee WD, 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.
87. 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.
  88. Cicinelli E, Borraccino V, Petruzzi D, Mazzotta N, Cerundolo ML, Schonauer LM. (1996) - Pharmacokinetics and endometrial effects of the vaginal administration of micronized progesterone in an oil-based solution to postmenopausal women. *Fertil Steril*; 65 (4): 860-2.
  89. 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.
  90. Fitzpatrick LA, Good A (1999)- Micronized progesterone: Clinical indications and comparison with current treatments. *Fertility Sterility.*; 72(3): 389-397.
  91. Minkin Marie Jeanne (2004) - Considerations in the choice of oral vs. transdermal hormone therapy: a review. *J Reprod Med*; 49(4): 311-20.
  92. 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.
  93. 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.
  94. Studd JW, Zakaria FBP (1997)- The management of hormone replacement therapy, bleeding and compliance, *Gynaecol. Endocrinol.*, Vol 11, Suppl.2, 5-10.
  95. Thomas AM, Hickey M, Fraser IS (2000) - Disturbances of endometrial bleeding with hormone replacement therapy. *Hum. Reprod.*, 15, suppl 3: 7-17.
  96. Van de Weijer PHM, Barentsen P (1998)- Estrogen replacement and vaginal bleeding. *Menopause Review*; vol 3: 13-6.
  97. 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.
  98. Whitehead M I, Hillard T C, Crook D (1990) - The role and use of progestogens, *Obstet.Gynecol*, 75:59-76
  99. 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 Obstetr.&Gyn*, 172, 1488-94.
  100. 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.
  101. Manuela Russu, D. Hudiță (2004)- Supravegherea endometrului sub terapia de substituție hormonală la menopauză *Revista Societății Române de Obstetrică - Ginecologie*, Vol LII, Nr. 1, ianuarie – martie 2004, 33-37.
  102. D. Hudiță, Manuela Russu, Ruxandra Dumitrescu, A. Filipescu, Dana Terzea (1997) - Effects of topical treatment with estriol on vaginal blood vessels in menopause. *Menopause Review*, vol II, No. 2, October 1997, 61.
  103. Davis S (1999) - Androgen replacement therapy. A commentary. *J. Clin. Endocrinol. Metabol*: 84 (6): 1886-1891.
  104. Sherwin B, Gelfand MM (1985) - Androgen enhances sexual motivation in females. A prospective cross-over study of sex steroid administration in the surgical menopause. *Psychosomatic Med*: 7: 339- 351.

## ANEXE

5.1 Grade de recomandare și nivele ale dovezilor

5.2 Opțiuni terapeutice la menopauză

### 5.1 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 a 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 studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput.
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.

## 5.2 TH la 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: estriolum, estradiolum

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-progestronice

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 hysterectomizate, 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.