



Tramitação Editorial:

ISSN: 2595-1661

Data de submissão: 25/10/2020

Data de reformulação: 01/11/2020

Data do aceite: 20/11/2020

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.4284006>

Publicado: 2020-11-21

REPOSIÇÃO HORMONAL COM HORMÔNIOS BIOIDÊNTICOS E SEUS EFEITOS PÓS – MENOPAUSA

REEMPLAZO HORMONAL POR HORMONAS BIOIDENTALES Y SUS POSTEFECTOS – MENOPAUSIA

HORMONAL REPLACEMENT WITH BIOIDENTAL HORMONES AND THEIR POST EFFECTS – MENOPAUSE

*Daiane Mendes Arcanjo¹
Mariana Rodrigues S. Menezes²*

RESUMO

Objetivo: Identificar os efeitos da reposição hormonal com hormônios bioidênticos pós menopausa. **Método:** O estudo baseia-se em uma revisão literária de abordagem qualitativa, com publicações entre 2010 a 2019 indexados nos bancos de dados Lilacs, Scielo, e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)

¹ Acadêmica Daiane Mendes Arcanjo do Curso de Enfermagem Bacharelado da Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7015-939X>.

E-mail: lucasmendes_arcanjo@hotmail.com.br

² Bacharel em enfermagem com obtenção do título pela Universidade da Amazônia (2011), pós graduada lato sensu de enfermagem em cardiologia pelo IEFAP/FHCGV (2013), realizou como aluna especial disciplina de mestrado em pesquisa qualitativa pela UEPA (2013), pós- graduação de enfermagem em oncologia modalidade residência multiprofissional em saúde pela Universidade do Estado do Pará (2015), Mestre em saúde, ambiente e sociedade pela UFPA (2017), aluna especial do doutorado em saúde coletiva da UNB (2019), nível avançado em Inglês pela escola de idiomas Aslan English Course Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0031-4814>. E-mail: marianasilva333@gmail.com.

totalizando 04 artigos. **Conclusão:** O tema abordado é atual e de grande importância para a saúde. Entretanto, ainda há muito que se conhecer sobre a reposição hormonal e seus efeitos nos seres humanos.

Palavras-chave: Pós menopausa. Hormônio Bioidêntico. Estrógeno

RESUMEN

Objetivo: Identificar los efectos del reemplazo hormonal con hormonas bioidénticas después de la menopausia. **Método:** El estudio se basa en una revisión literaria con enfoque cualitativo, con publicaciones entre 2010 y 2019 indexadas en las bases de datos Lilacs, Scielo y Biblioteca Virtual en Salud (BVS), totalizando XX artículos. **Conclusión:** El tema abordado es actual y de gran importancia para la salud. Sin embargo, queda mucho por saber sobre el reemplazo hormonal y sus efectos en los seres humanos. **Descriptor:** Post menopausia, Hormona bioidéntica, estrógeno

ABSTRACT

Objective: To identify the effects of hormone replacement with bioidentical hormones after menopause. **Method:** The study is based on a literary review with a qualitative approach, with publications between 2010 and 2019 indexed in the Lilacs, Scielo, and Virtual Health Library (VHL) databases, totaling XX articles. **Conclusion:** The topic addressed is current and of great importance to health. However, much remains to be known about hormone replacement and its effects on humans.

Keywords: Post menopause. Bioidentical Hormone. Estrogen.

INTRODUÇÃO

Os Hormônios Bioidênticos são compostos químicos que têm exatamente a mesma estrutura molecular dos hormônios endógenos humanos.¹

O conceito prevalente é o de que a utilização de hormônios bioidênticos pode ser mais segura e eficaz de que a utilização de hormônios não-bioidênticos, uma vez que aqueles se conectam aos receptores químicos presentes na membrana das células de forma semelhante a ligação estabelecida pelos hormônios endógenos humanos.¹

Os principais hormônios bioidênticos pode ser apropriado, pois são importantes para controlar os níveis hormonais no organismo, repondo o que falta no corpo. Mas devem ser utilizados com cautela, sendo os endocrinologistas os profissionais aptos para receita-los de maneira correta, na dose ideal, evitando complicações futuras.¹

Os hormônios esteroides humanos são divididos em 5 classes principais: estrógenos, progestógenos, androgênios, mineralocorticoides e glicocorticoides. Para o tratamento dos sintomas da menopausa, são utilizados mais comumente os estrógenos e progestagênios.¹

A menopausa é uma condição fisiológica que marca o término permanente da menstruação. Devido aos seus sintomas muitas vezes afetarem a qualidade de vida das mulheres, estas necessitam de recorrer a terapias

hormonais. A Terapia Hormonal de Substituição, assume-se como a terapia mais usual entre a população feminina pela sua eficácia no alívio dos sintomas da menopausa.²⁻⁴

Contudo, devido a um estudo observacional efetuado, que revelou que esta terapia apresentava grandes riscos para a saúde das mulheres que a utilizavam, passou a perder evidência, sendo esta ganha por terapias alternativas.⁴

Apesar de existir há alguns anos, a Terapia Hormonal Bioidêntica nunca tinha sido vista como uma opção fiável para o tratamento dos sintomas da menopausa. Esta terapia consiste na utilização de hormonas bioidênticas que, se definem como sendo hormonas de origem sintética que apresentam uma estrutura química e molecular semelhante às das hormonas presentes no organismo humano. Entre estas hormonas encontra-se o estradiol, estriol, estrona, progesterona, testosterona e dehidrepiandrosterona.⁴

A menopausa pode também levar ao aparecimento de distúrbios no metabolismo dos lípidos em que o declínio do estradiol resultante da menopausa aumenta a probabilidade de ocorrência de doenças cardiovasculares, devido aos fatores de risco associados ao aumento de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e diminuição dos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL).⁴

A terapia hormonal de substituição consiste num estrogênio isolado ou em associação com progestagênios. Devido à sua eficácia, custo e conveniência, tem vindo a ser utilizada para o tratamento dos sintomas da menopausa, tais como afrontamentos, suores noturnos e distúrbios de sono. Esta terapia tem-se mostrado eficaz no alívio dos sintomas vasomotores e também da atrofia vaginal.⁴

Relativamente à Terapia Bioidêntica Composta, apesar de ser considerada empiricamente bastante mais eficaz do que qualquer outra existente, não existem estudos que o comprovem,⁴ com isso, esse estudo tem por objetivo identificar os efeitos da reposição hormonal com hormônios bioidênticos pós a menopausa.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão literária de abordagem qualitativa que permite uma ampla abordagem sobre o tema exposto, proporcionando a síntese do conhecimento e a incorporação da aplicabilidade definição de conceitos de resultados e estudos.

Deu-se início a coleta em março de 2020, onde foram 08 meses de levantamento de dados e estudos relevantes para a pesquisa em questão.

Foram considerados os critérios de inclusão e exclusão na pesquisa, os critérios de inclusão de artigos no presente estudo foram: artigos que abordassem a temática na língua portuguesa disponíveis na integral e que atingisse o objetivo proposto, publicados entre 2010 a 2019 indexados nos bancos de dados Lilacs, Scielo, e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) totalizando 06 artigos. Foram excluídos da pesquisa, artigos que não estavam completos na base de dados.

Para o levantamento dos artigos foram utilizados os seguintes termos pesquisados nos Descritores em Ciência da Saúde (DECS): Pós menopausa, Hormônio Bioidêntico, Estrógeno.

A análise dos estudos selecionados, em relação ao delineamento de pesquisa, pautou-se em, artigos que tratassem diretamente sobre os efeitos da

reposição hormonal pós menopausa nos anos de 2015 a 2019 , sendo que tanto a análise quanto a síntese dos dados extraídos dos artigos foram realizadas de forma descritiva, possibilitando observar, contar, e descrever, com o intuito de reunir o conhecimento produzido sobre o tema explorado na revisão.

RESULTADO E DISCUSSÃO

Com base nos artigos selecionados para discussão, foi elaborado uma tabela com os seguintes parâmetros: (1) Ano de publicação, (2) Autores, (3) Objetivo e (4) Discussão e Conclusão. Estabelecendo um propósito de alcançar o objetivo proposto do trabalho.

Ano	Autor	Objetivo	Discussão e Conclusão
2013 ¹	Thereza Mylene de Moura Pereira	Caracterização térmica de hormônios bioidêntico	Os coeficientes de correlação de Pearson obtidos por meio de espectro de FTIR confirmaram a ausência de produtos de degradação do estado sólido para os hormônios bioidênticos.
2014 ²	Maria Celeste Osório Wender Luciano de Melo Pompei César Eduardo Fernandes	Questões referentes a reposicao hormonal na peri e na pos-menopausa	Dados não mostram efeito comprovado da utilizacao de medicamentos fitoterapicos, mudancas no estilo de vida ou realizacao de acupuntura para reduzir sintomas vasomotores
2016 ³	Beatriz Monteiro de Barros Pereira, Conceição Maria Fraga Guedes, Cesar Augusto Costa Machado	Realizar uma revisão sistemática da literatura e uma análise crítica sobre o uso da terapia hormonal associada ao risco de câncer de mama	Nas pacientes que não apresentam fatores de risco evidentes, a TH provavelmente não acarretará risco significativo para câncer

			de mama, se utilizada por menos de cinco anos.
2016 ⁴	Ana Filipa Castro Frazão	Sistemas Terapêuticos para a Administração de Hormonas Bioidênticas	Após a realização de um estudo pela WHI, foi possível concluir que afinal, a THS, apesar da sua mais valia no alívio de alguns sintomas da menopausa tais como os sintomas vasomotores, os seus riscos associados por muitas vezes mascaram os benefícios.
2018 ⁵	Louiza S. Velentzis, Emily Banks, Freddy Sitas, Usha Salagame ¹ , Eng Hooi Tan, Karen Canfell	Uso da terapia hormonal menopáusicas e Terapia hormonal bioidêntica na Austrália Mulheres de 50 a 69 anos de idade	Os cânceres atribuíveis MHT na Austrália foram estimados usando a exposição MHT geral e de longo prazo com base na Pesquisa Nacional de Saúde de 2004, e estimou-se que 453 cânceres de mama foram atribuíveis ao MHT combinado em 2010.
2019 ⁶	Louise Newson	Os riscos da Hormonoterapia	É essencial que os médicos e as mulheres estejam cientes dos danos potenciais desses hormônios e não sejam induzidos a pagar por produtos caros

			não regulamentados.
--	--	--	---------------------

Os Hormônios Bioidênticos são compostos químicos que têm exatamente a mesma estrutura molecular dos hormônios endógenos humanos. Inúmeras formas de estrógenos e progesterona são utilizados para o tratamento da menopausa. Os defensores dos hormônios bioidênticos alegam que estes são mais seguros quando comparados com hormônio sintético e não – humanos.¹

Em meio ao debate sobre segurança e eficácia dos hormônios bioidênticos, as farmácias estão manipulando esses produtos prescrito por médicos especialistas. Não há na literatura dados térmicos sobre o estradiol e estriol bioidêntico, embora seja crescente a utilização desses hormônios no Brasil.¹

A caracterização térmica de matérias-primas, a fim de estabelecer parâmetros de qualidade, estabilidade ou compatibilidade está ligada as diversas etapas do desenvolvimento de um medicamento. Logo, a determinação de parâmetros térmicos e cinéticos, a partir das técnicas térmicas, que possam ser utilizados na manipulação ou industrialização nacional de produtos farmacêuticos contendo hormônios bioidênticos deve ser exaustivamente investigada.¹

A reposição de estrógeno e progesterona é um tratamento comum e eficaz para os sintomas associados com a menopausa, mas pode levar algum risco de efeitos colaterais potencialmente graves.¹

A menopausa é uma condição fisiológica que marca o término permanente da menstruação. Devido aos seus sintomas muitas vezes afetarem a qualidade de vida das mulheres, estas necessitam de recorrer a terapias hormonais. A Terapia Hormonal de Substituição, assume-se como a terapia mais usual entre a população feminina pela sua eficácia no alívio dos sintomas da menopausa.³⁻⁴

Naturalmente, a mulher entre 40 e 50 anos, a progesterona deixa de ser sintetizada e o primeiro sintoma é a irregularidade menstrual. A essa fase inicial onde somente falta a progesterona, chama-se de climatério ou pré-menopausa. Com o passar do tempo, o estrogênio também passa a não ser mais sintetizado. Na ausência desses dois hormônios, o estrogênio e a progesterona, fica caracterizado o início da menopausa. Essas mudanças hormonais associada a pré-menopausa e menopausa podem levar a uma variedade de sintomas que afetam negativamente a qualidade de vida das mulheres.¹

A menopausa pode também levar ao aparecimento de distúrbios no metabolismo dos lípidos em que o declínio do estradiol resultante da menopausa aumenta a probabilidade de ocorrência de doenças cardiovasculares, devido aos fatores de risco associados ao aumento de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e diminuição dos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL).⁴

Essas mudanças conferem à mulher na pós-menopausa um perfil estrogênico e androgênico característicos. Dentre os estrogênios, além de suas quedas globais, observa-se uma inversão entre os níveis séricos das frações estrogênicas, resultando na predominância da estrona em relação ao estradiol, diferente do encontrado na mulher jovem.⁵

Apesar de existir há alguns anos, a Terapia Hormonal Bioidêntica nunca tinha sido vista como uma opção fiável para o tratamento dos sintomas da menopausa. Esta terapia consiste na utilização de hormonas bioidênticas que, se definem como sendo hormonas de origem sintética que apresentam uma estrutura química e molecular semelhante às das hormonas presentes no organismo humano. Entre estas hormonas encontra-se o estradiol, estriol, estrona, progesterona, testosterona e dehidroepiandrosterona.⁴

De modo a obter uma terapia personalizada, muitas vezes recorre-se à individualização, ou seja, a formulação é manipulada de acordo com as especificações do doente.⁴ Relativamente à Terapia Bioidêntica Composta, apesar de ser considerada empiricamente bastante mais eficaz do que qualquer outra existente, não existem estudos que o comprovem.⁴

Estas hormonas podem ser administradas por diversas vias como, por exemplo, oral, transdérmica, tópica e vaginal. Esta administração ocorre por variados sistemas terapêuticos entre eles, comprimidos, cremes e adesivos.⁴

O que é mais preocupante é que esses hormônios compostos muitas vezes têm alegações infundadas, falta de segurança científica e dados de eficácia e falta de controle de qualidade em torno deles.¹⁵ Além disso, alguns dos profissionais de saúde que prescrevem hormônios manipulados afirmam ser capazes de determinar as necessidades precisas de cada mulher realizando uma série de testes de soro e saliva. Essa prática cara nunca foi comprovada por meio de pesquisas rigorosas e não é recomendada pelas sociedades de menopausa.⁵⁻⁶

Alguns dos hormônios usados nesses hormônios bioidênticos contêm hormônios que não são aprovados para mulheres, como a deidroepiandrosterona (DHEA) ou a pregnenolona. Muitas mulheres recebem cremes de progesterona em vez de preparações orais, que geralmente não são bem absorvidas pelo corpo. Existem poucos dados disponíveis, mas as evidências atuais não conseguiram mostrar qualquer proteção endometrial de cremes ou géis de progesterona.⁶

Também existe uma preocupação com as preparações orais bioidênticas, pois pode haver inconsistências nas quantidades de estradiol e outras preparações de estrogênio nas preparações combinadas. Isso pode levar a um risco aumentado de tromboembolismo venoso, bem como aumentar o risco de câncer endometrial.⁶

A fonte primária de estrogênio total nas mulheres durante os seus anos reprodutivos é o estradiol, que é secretado pelas células granulosas durante a maturação dos folículos ovários. Deste modo, o estradiol é o principal estrogênio biologicamente ativo em mulheres não grávidas durante os seus anos reprodutivos, mantendo-se os seus níveis constantes ou ligeiramente aumentados até à fase de transição para a menopausa. A menopausa é uma condição natural marcada pela cessão permanente da menstruação, como consequência da perda de atividade folicular. Aparece em idades

compreendidas entre os 48 e os 55 anos, podendo ser induzida cirurgicamente mais cedo.⁴

A medicina antienvelhecimento preconiza a terapia de modulação hormonal bioidêntica, recomendando o uso de hormônios em mulheres (a partir dos 30 anos) antes e após a menopausa, por tanto tempo quanto se fizer necessário, desde que as indicações e as necessidades clínicas justifiquem e que nenhum evento adverso ocorra que contraindique o seu uso. Os suspeitos benéficos dessa nova terapia incluem: manutenção da densidade óssea, diminuição dos sintomas, prevenção das doenças cardiovasculares, diminuição do risco de câncer de mama e tratamento de outras doenças e condições como insônia, obesidade, depressão, estresse, diminuição de memória e cognição.¹

Essa terapia tem gerado muita polêmica no Brasil o que motivou a Resolução 1999/2012 do conselho federal de medicina, publicado no diário oficial da união de 19 de outubro de 2012. A resolução restringe o uso de hormônios, permitindo sua recomendação apenas para pacientes com deficiência comprovada.¹

Segundo Fugh- Berman, dados confiáveis não confirmam que os hormônios bioidênticos são mais seguros que outros hormônios, podendo ter o mesmos riscos de preparações comerciais. Revisões com base científicas para o uso de terapia com hormônios bioidênticos são ainda limitados. Não há estudos com ensaios controlados avaliando a farmacocinética e resultados clínicos para as preparações manipuladas de hormônios bioidênticos.¹

Ruiz, avaliaram em um estudo sobre preparações utilizadas na TRH bioidêntica a efetividade no tratamento dos sintomas da menopausa, os compostos mais efetivos e a segurança da terapia. Os resultados demonstraram que as preparações manipuladas na TRH bioidêntica melhoram sintomas relacionados ao humor. Porém estudos maiores são necessários para examinar o impacto sobre os sintomas vasomotores, infarto miocárdio e câncer de mama.¹

A sociedade norte americana de endocrinologia define hormônios bioidêntico como compostos que possuem exatamente a mesma estrutura química e molecular que os hormônios produzidos no corpo humano. Em contraste, os hormônios não bioidênticos, ou sintéticos, são hormônios estruturalmente diferentes dos hormônios endógenos.¹

Os principais hormônios bioidênticos pode ser apropriado, pois são importantes para controlar os níveis hormonais no organismo, repondo o que falta no corpo. Mas devem ser utilizados com cautela, sendo os endocrinologistas os profissionais aptos para receita-los de maneira correta, na dose ideal, evitando complicações futuras.¹

Os hormônios sintéticos são uma das ferramentas para o alívio dos sintomas da menopausa que se manifestam de maneira muito desigual e fazem parte de um contínuo processo de envelhecimento. As principais indicações da terapia de reposição hormonal são: conservação do trofismo vaginal, preservação do osso e da pele, melhora do bem estar geral e melhora da sexualidade.¹

A TRH na menopausa ganhou realce em 2002, quando foram divulgados resultados parciais do estudo women's health initiative study group. Este estudo, patrocinado pelo instituto nacional de saúde norte-americano, com 16 mil mulheres, indicou que o uso dos hormônios sintéticos aumentava o risco de doenças cardiovasculares e de câncer de mama. Ele revelou um aumento no

risco de câncer de mama, doenças cardiovasculares, infarto e eventos tromboembólicos em mulheres que utilizavam estrógenos conjugados e acetato de medroxiprogesterona comparados com o grupo placebo.¹

Os esquemas e as vias de administração para a TRH devem ser discutidos juntamente com as pacientes para que haja benefícios e adesão ao tratamento. Assim, em situações de falência de glândulas endócrinas, devem-se usar hormônios que sejam exatamente iguais aos produzidos pelo organismo.¹

A estrutura química dos hormônios esteroides é semelhante a do colesterol, sendo na maior parte dos casos, sintetizados a partir do mesmo. São lipossolúveis e constituídos de 3 anéis ciclo-hexila e um ciclopentila, combinados em uma única estrutura.¹

Os principais hormônios estrogênicos (chamados de estrógenos ativos) presentes no plasma da mulher de maneira significativa são o estradiol, estriol e estrona. O principal estrogênio secretado pelo ovário é o estradiol, a estrona também é secretada (mais sua maior síntese ocorre nos tecidos periféricos). Já o estriol (menos potente) é um hormônio resultante do estradiol e estrona, sua conversão se dá, principalmente, no fígado. A potência estrogênica do estradiol é 12 vezes a da estrona e 80 vezes a do estriol.¹

Os hormônios bioidênticos são sintetizados por extração química da diosgenina presente em inhames e soja. A diosgenina é quimicamente modificada para produzir o precursor progesterona, a qual é utilizada para sintetizar estrógenos e andrógenos bioidênticos.¹ A TH vem sendo amplamente usada em mulheres no climatério e na pós-menopausa. Sua indicação é feita para o controle dos sintomas da menopausa.²

Considerando-se que a expectativa de vida tem aumentado, as mulheres vivem hoje um terço de sua vida na pós-menopausa.² Apesar dos fortes indícios de que a TH aumenta os riscos de desenvolvimento do câncer de mama, ainda há muitas divergências em relação à sua influência na incidência, no prognóstico e na mortalidade das pacientes portadoras da doença.²

Além disso, ela pode estar associada aos tipos menos agressivos, sem aumento de mortalidade, o que aponta a necessidade do desenvolvimento de mais pesquisas a esse respeito.⁴ Questões como a duração da terapia, que deve estar dentro do limiar de segurança, bem como os tipos de hormônio mais relacionados ao aumento do risco e pior prognóstico, devem ser mais estudadas.³

Estudos demonstraram maior segurança da terapia com estradiol e progesterona micronizada. Em relação à via de administração, a transdérmica foi apontada como a de escolha por ser a que mais se aproxima do natural.¹

Diante dessas controvérsias, faz-se necessária uma revisão da literatura para identificar se há um real papel da TH na incidência e no prognóstico do câncer de mama, tentando identificar um perfil de pacientes e tipo de hormônio de escolha, via de administração e tempo de uso mais seguros.³

A TH não bioidêntica, sobretudo aquela combinada com progesterona, está associada a maiores riscos de desenvolvimento e recorrência do câncer de mama e não deve ser utilizada em mulheres com passado da doença ou que apresentam alto risco para câncer de mama. A utilização de hormônios bioidênticos permanece incerta, carecendo de novos estudos, com maior rigor metodológico em relação à seleção de pacientes, tamanho amostral, tipo de terapia, via de administração e tempo de seguimento, para que haja uma

resposta mais consistente. Nas pacientes que não apresentam fatores de risco evidentes, a TH provavelmente não acarretará risco significativo, se utilizada por menos de cinco anos.³

CONCLUSÃO

Conforme visto, os estudos são relativos à utilização da Terapia Hormonal, contudo são concordantes com a utilização de hormônios bioidênticos.

As pacientes as quais não apresentam nenhum fator de risco relevante a terapia hormonal não acarretará risco significativo a nenhuma doença desde que utilizada por menos de 5 anos, considerando também o acompanhamento contínuo do médico especialista, com isso não haverá efeitos pós menopausa.

O tema abordado é atual e de grande importância para a saúde. Entretanto, ainda há muito que se conhecer sobre a reposição hormonal e seus efeitos nos seres humanos, novos estudos devem ser feitos sobre o mesmo para que se possa cada vez mais fazer descobertas em relação a terapia hormonal com hormônios bioidênticos.

REFERÊNCIAS

1. Universidade Federal do Rio Grande do Norte Centro de ciências da Saúde, Programa de Pós graduação em ciências Farmacêuticas, Thereza Mylene de Moura Pereira - 2013
2. Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa, 2014 Maria Celeste Osório Wender Luciano de Melo Pompei César Eduardo Fernandes Em nome da Associação Brasileira de Climatério (Sobrac)
3. Terapia hormonal e câncer de mama Hormonal therapy and breast câncer Beatriz Monteiro de Barros Pereira, Conceição Maria Fraga Guedes, Cesar Augusto Costa Machado
4. Universidade Fernando Pessoa Faculdade de Ciências da Saúde Porto, 2016 Ana Filipa Castro Frazão.
5. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. vol.20 no.5 Rio de Janeiro June 1998 Esteróides Sexuais e Gonadotrofinas em Mulheres com e sem Carcinoma de Endométrio: Um Estudo Clínico Comparativo.
6. British Journal of General Practice, novembro de 2019. O Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados. Menopausa: diagnóstico e tratamento. NG23. 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23> (acessado em 23 de setembro de 2019).