epublicação

cim CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO

Com o declínio da função ovárica associada à menopausa existe uma drástica redução na produção de estrogénios.

SÍNDROME GENITURINÁRIA DA MENOPAUSA

DATA 2019-06-24 **AUTOR** Aurora Simón, *Diretora técnica do CIM*

A síndrome geniturinária da menopausa (SGM) é definida como um conjunto de sinais e sintomas associados à diminuição dos estrogénios, envolvendo alterações nas áreas vulvovaginal e vesico-ureterais, que ocorrem em mulheres na menopausa.[1-4] Em 2014, uma conferência de consenso aprovava esta denominação para substituir outras, como atrofia vulvovaginal ou vaginite atrófica,[1,2] que não abrangem toda a sintomatologia que as mulheres experimentam.[2]

Os estrógenios mantêm os tecidos vaginais lubricados e saudáveis durante os anos reprodutivos.[5] Aumentam o conteúdo em colagénio do epitélio, que afeta a espessura e a elasticidade, e preservam o ácido hialurónico e os ácidos mucopolissacarídeos, que mantêm as superfícies epiteliais húmidas e um ótimo fluxo sanguíneo. Como resultado, o epitélio vaginal é espesso, rugoso e rico em glicogénio. Este é o substrato para que os lactobacilos de Döderlein convertam a glucose em ácido láctico, criando um ambiente acídico (pH fisiológico de 3,5 a 5,9), que ajuda a manter a flora vaginal normal, protegendo de infeções.

Com o declínio da função ovárica associada à menopausa existe uma drástica redução na produção de estrogénios. O epitélio vaginal torna-se mais fino,[1,6] perde-se elasticidade nos tecidos,[5-7] fica exposto o tecido conjuntivo subjacente, mais vulnerável à inflamação, diminui o fluxo vascular,[4] e reduz-se a atividade secretória das glândulas de Bartholin.[6]

A secura e irritação vulvovaginais são os principais sintomas. Diminui a lubrificação vaginal durante a atividade sexual,[1,3,8-10] e, adicionalmente, podem ocorrer atrofia, estreitamento e encurtamento vaginal,[1,11] podendo surgir dispareunia ou hemorragia pós-coital.[1-5,7,8,11]

Sem estrogénios, o conteúdo em glicogénio diminui, levando a menor da produção de ácido láctico e aumento do pH vaginal (>5),[1,7] que torna a vagina mais suscetível a bactérias patológicas, incluindo as que se encontram na pele e intestino.[1,7,8]

As estruturas do trato urinário contêm também recetores estrogénicos, sendo afetadas pelo hipoestrogenismo.[1] Possíveis consequências incluem desconforto uretral, frequência urinária, hematúria, disúria e aumento da frequência das infeções urinárias.[1-3,7,8]

Embora a menopausa seja a principal causa de atrofia vaginal, esta pode ocorrer em mulheres de qualquer idade que experimentem outras condições que reduzam os níveis de estrogênio:[1,7]

- Ooforectomia bilateral, insuficiência ovárica primária ou por radiação, quimioterapia ou consequências de embolização arterial uterina;
- Redução da produção de estrogénios no pós-parto ou aleitamento;[1,5]
- Uso de medicamentos antiestrogénicos, como tamoxifeno, inibidores da aromatase e agonistas, ou antagonistas, da hormona libertadora de gonadotrofinas;
- Elevação da prolactina com redução secundaria da produção ovárica de estrogénio;
- Amenorreia hipotalâmica, amenorreia no contexto de lúpus eritematoso grave ou artrite reumatoide com terapêutica glucocorticoide.[1]

A abstinência sexual intensifica as alterações atróficas. A atividade sexual preserva o epitélio vaginal, possivelmente, por aumentar o fluxo sanguíneo e a elasticidade dos tecidos. A secura vaginal é mais provável em mulheres que não tiveram filhos por via vaginal.[1,7]

Os sintomas da SGM afetam mais de 50% das mulheres de 50-60 anos, aumentando para mais de 70% em maiores de 70 anos, com impacto na qualidade de vida, na atividade social e nas relações sexuais.[4] Sem tratamento, a SGM é progressiva.[2,4,6,8] Algumas mulheres pensam que os sintomas são parte do processo do envelhecimento e muitas vezes não os relatam.[4,7,8]

TRATAMENTO

Tratamento não hormonais

Os tratamentos de primeira linha são os lubrificantes e os hidratantes vaginais.[2,6-8,12,13] A OMS recomenda o seu uso na menopausa.9 São benéficos para sintomas ligeiros,[11,12,14] mas não revertem as alterações atróficas.[12] São também uma opção para mulheres para as quais é inaceitável o tratamento vaginal estrogénico.[6,14]

São efetivos em muitas mulheres e alguns dados sugerem que, em certos casos, o podem ser tanto como os estrogénios vaginais. Contudo, os dados são limitados e são necessários mais estudos.[12] Podem ser usados em associação a outros tratamentos.[6]

Os **lubrificantes** são utilizados imediatamente antes da relação sexual.[3,6,7,9,12] Diminuem a fricção e irritação,[3,7] proporcionando alívio temporário da dor e desconforto que podem ocorrer durante as relações sexuais.[7] Também são uteis na realização de exame pélvico.[8]

epublicação
cim CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO

Síndrome geniturinária da menopausa

DATA 2019-06-24 | **AUTOR**; Aurora Simón, *Diretora técnica do CIM*

Os lubrificantes podem ser formulados à base de água, silicone ou óleo.[6,8,12,13] Estes últimos podem causar rotura de preservativos e diafragmas de latex.[5,12] Quando estes são utilizados devem ser usados lubrificantes à base de água ou silicone,[7,13] para evitar danos que possam aumentar o risco de gravidez ou a exposição a doenças sexualmente transmissíveis.[7] Com os lubrificantes à base de óleo também há evidência de aumento do risco de vaginose bacteriana e candidíase.[6] Os produtos à base de água parecem ser os mais benéficos e aceitáveis,[9,13] com menores efeitos adversos.[4,6]

Os **hidratantes** vaginais ajudam a reter a água, devendo ser aplicados regularmente, geralmente, uma ou duas vezes por semana.[7,8,12] Proporcionam alívio a longo prazo.[15] Os hidratantes aderem à superfície do epitélio vaginal à semelhança das secreções naturais. Podem diminuir o pH vaginal.[4,15]

A composição dos lubrificantes e hidratantes é muito diversa.[13] Contêm ingredientes adicionais como humectantes, emolientes e conservantes, de modo a proporcionar viscosidade adequada, controlar o pH e prevenir a contaminação.[9,15]

É importante que estes produtos sejam similares às secreções vaginais em termos de pH, osmolalidade e composição.[6] Alguns ingredientes podem causar irritação, ardor ou corrimento.[6,15] Em mulheres adultas o pH vaginal normal está entre 3,8-4,5, mas muitos produtos excedem esse valor. Os que têm valores extremos de pH podem ser inaceitáveis.[9] Os antisséticos podem causar inflamação da mucosa e alterar o microbioma. Alguns conservantes têm sido associados a efeitos negativos na transmissão de patógenios.[15] Não é recomendado o uso de nonoxinol-9 nos lubrificantes, pois estudos em animais têm mostrado dano na mucosa, podendo promover a transmissão de doenças sexualmente transmissíveis.

Uma maior osmolalidade tem sido correlacionada com aumento de irritação e dano tissular. Para minimizar o risco, a OMS recomenda o uso de produtos com osmolalidade inferior a 380 mOsm/kg. Muitos preparados comerciais excedem grandemente esse valor e o limite superior de 1200 mOsm/kg é, geralmente, considerado aceitável na prática.[9,15]

Estrogénios vaginais

Em caso de sintomas persistentes, se os produtos não hormonais forem ineficazes e não existirem contraindicações, poderá ser usado um estrogénio vaginal.[2,8,12]

Os estrogénios podem reverter alterações atróficas, aumentando o fluxo sanguíneo, a elasticidade e a espessura da parede vaginal.[7,8,12] Os estudos de efetividade relatam resultados subjetivos, como a melhoria de sintomas vulvovaginais,[3,14,16] e outros objetivos, como redução do pH vaginal,[3,8,9,12] aumento dos lactobacilos,[3,9] melhora da aparência da mucosa vaginal e alterações favoráveis na citologia.[3] Também têm mostrado reduzir a frequência das infeções urinárias[3,8,12] (evidência de qualidade moderada),[14] e de outros sintomas urinários.[3,4,12] Contudo, um recente estudo de curta duração,[17] que tem gerado controversia,[6] não mostrou benefícios do estradiol vaginal ou de lubrificante vaginal em relação a placebo (em gel).

Os estrogénios vaginais são formulados como comprimidos vaginais, óvulos, cremes, gel e anéis vaginais.[7,10] Em Portugal estão disponíveis medicamentos com estradiol, estriol e promestrieno. O estriol é o mais fraco, com um décimo da potência do estradiol.[4] Os anéis vaginais proporcionam tratamento continuo durante três meses,[2] mas não se encontram comercializados em Portugal.[12]

Diversos ensaios têm mostrado a eficácia de doses muito baixas.[8] A dose a utilizar deveria ser a menor efetiva.[8,9] Nas primeiras duas semanas os estrogénios vaginais são aplicados diariamente e, posteriormente, duas vezes por semana. Em geral, há melhoras sintomáticas entre as duas e quatro semanas de tratamento.[12] Todas as formulações parecem ter eficácia similar,[2,16] pelo que as preferências da doente devem guiar a escolha.[2] A duração do tratamento deve ser individualizada conforme o grau de atrofia.[12] O tratamento tem de ser continuado para manter os seus efeitos,[8-10] ainda que não existam estudos sobre a segurança com duração superior a um ano.

A absorção de estrogénios a partir de creme é difícil de quantificar, há limitações nos ensaios e dificuldade na medição de estrogénios séricos. Muitas vezes alcança-se alívio sintomático com aplicação de cremes em doses menores às recomendadas pelos fabricantes e, uma vez atingido, a mulher frequentemente é capaz de determinar qual a menor dose efetiva.[12] As mulheres com fissuras podem beneficiar da aplicação externa adicional.[8] A quantidade de creme aplicada pode variar, excedendo a dose recomendada.[6]

A absorção sistémica dos estrogénios de aplicação vaginal é limitada e dependente da dose.[10,13] Os níveis de estradiol obtidos com preparados de baixa dose podem ser ligeiramente superiores ao nível médio na mulher pós-menopáusica (em média de 5 pg/mL).[1,12] A absorção sistémica parece ser maior na fase inicial do tratamento, pois o epitélio vaginal atrófico é mais permeável aos estrogénios, diminuindo depois,[10,12] mas um estudo não o confirmou. A absorção de estrogénios pelo parceiro sexual raramente é significativa.[12] É recomendado atrasar as relações sexuais até pelo menos 1h após a aplicação dos estrogénios, para evitar qualquer possibilidade de transmissão.[15]

As diversas formas de aplicação não mostraram diferenças significativas nas reações adversas.[14,16] Estas não são frequentes: pode existir candidíase, hemorragias, dor ou ardor, difíceis de diferencias dos sintomas a tratar, e outras sistémicas, como náuseas ou dor mamaria.[12,13] Todavia, algumas mulheres consideram inconveniente a administração vaginal ou têm receios de segurança a longo prazo.[9]

A aplicação vaginal minimiza os riscos da terapêutica sistémica. Em tratamentos com doses baixas não se recomenda a proteção frente à hiperplasia ou cancro do endométrio com progestagénios, mas é recomendada a monitorização endometrial em mulheres com alto risco de cancro e com doses mais elevadas.[8,9,12] Contudo, não há estudos de duração superior a um ano sobre o impacto dos estrógenos na atividade endometrial.[12] Alguma hiperplasia do endométrio tem sido observada nos ensaios.[13] São necessários estudos adicionais a longo prazo com avaliação endometrial e das alterações de estradiol sérico.[14]

O tratamento é contraindicado em mulheres com hemorragia vaginal ou uterina não diagnosticada.[3] Se ocorrer hemorragia devido à aplicação deve-se considerar a realização de uma biopsia endometrial ou de ultrassonografia transvaginal.[2]

epublicação
cim CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO

Síndrome geniturinária da menopausa

DATA 2019-06-24 | **AUTOR** Aurora Simón, *Diretora técnica do CIM*

Em mulheres com história, ou com maior risco, de tumores estrogénio-dependentes é sugerida a aplicação inicial de hidratantes.[12,14] A decisão de usar estrogénios vaginais deve ser individualizada, dependendo do impacto na qualidade de vida, com base nas preferências da doente, após conhecimento informado dos riscos potenciais,[4,14] e consulta com um clínico experimentado.[2,4] É recomendável não usar estrogénios em mulheres em tratamento com inibidores da aromatase.[12]

Os dados comparativos entre os estrogénios e o tratamento local hidratante são limitados e pouco robustos.[13]

A terapêutica de **substituição hormonal sistémica** (comprimidos orais, sistemas transdérmicos ou implantes) é o tratamento mais eficaz, mas associa-se a efeitos colaterais significativos.[7] Esta terapêutica é prescrita quando existem outros sintomas climatéricos.[6]

Outra terapêutica hormonal

Prasterona (De-hidroepiandrosterona, DHEA) – É uma pró-hormona esteroide na biossíntese de testosterona e estradiol. Conduz à ativação de recetores estrogénicos e androgénicos na parede vaginal.[6] Após a menopausa, a DHEA é a principal fonte de andrógenios e estrogénios sintetizados em tecidos periféricos. A concentração declina a partir da terceira década de vida, diminuindo a síntese periférica de esteroides sexuais após a menopausa.[9]

Por via vaginal, a prasterona é considerada uma opção para a dispareunia da SGM.[8,12] Mostrou efeito modesto na redução de alguns sintomas, como secura vaginal e dispareunia,[6,8,18] mas os estudos são muito limitados. Expõe provavelmente a efeitos androgénicos e estrógenicos gerais.[18] Associa-se a ligeiro aumento nos níveis circulantes de DHEA, testosterona e estrona.[12]

Ospemifeno – Modulador seletivo de recetores de estrogénio que atua como agonista estrogénico, aprovado para tratamento oral da dispareunia relacionada com a SGM.[2,8,12] Tem mostrado melhora da secura vaginal, da dispareunia, do índice de maturação vaginal e diminuição do pH.[2,9] Pode ser útil se se preferir a medicação oral ou não puder ser usada a via vaginal (artrite grave, obesidade, vulvodinia). Não existem dados comparativos com estrogénios.[12]

O efeito secundário mais incomodativo são os afrontamentos.[2,9,12] Descritos também infeção urinária, cefaleia, nasofaringite, espasmos musculares, corrimento e candidíase vaginais.[9,18] Causa aumento da espessura endometrial, mas estudos com a duração de um ano não relataram casos de hiperplasia atípica ou carcinoma endometriais.[8,12] Não há relatos de aumento de incidência de tromboembolismo, mas este risco deve ser considerado.[6] Não deve ser usado em história de cancro da mama ou doença tromboembólica.[2,6]

Testosterona – Alguns dados apoiam a utilização por via vaginal para melhora dos sintomas. Tem sido prescrita para tratar a falta de libido.[12] Contudo, faltam dados procedentes de ensaios amplos e controlados, não sendo atualmente recomendada.[8]

Tratamentos que precisam de maior avaliação

Laser ou dispositivos de radiofrequência têm sido usados na atrofia vulvovaginal, mas a segurança e a eficácia permanecem incertas.[12] Não estão aprovados para esta indicação.[8] São necessários estudos adicionais para avaliar a eficácia e segurança a longo prazo do tratamento com laser.[10]

Tem sido proposto o uso de vitamina D oral e vitamina E, mas os dados de eficácia são limitados ou discordantes. Os probióticos vaginais podem provavelmente ser benéficos para a sintomatologia, mas são necessários ensaios mais completos que o comprovem.

O tratamento em mulheres assintomáticas pode estar indicado em certos casos: antes de cirurgia vulvovaginal, prolapso de órgãos pélvicos ou incontinência urinária (mas o benefício é incerto), ou em mulheres na menopausa não ativas sexualmente que planeiam ficar ativas.[12]

Referências bibliográficas

1. Bachmann G, Santen RJ Clinical manifestations and diagnosis of genitourinary syndrome of menopause (vulvovaginal atrophy). UpToDate®. Last updated, Nov 05, 2018. Disponível em: www.uptodate.com
2. Hill DA, Crider M, Hill SR. Hormone Therapy and Other Treatments for Symptoms of Menopause. Am Fam Physician. 2016 [acedido a 08-04-19]; 94(11): 884-889. Disponível em: https://www.aafp.org/afp/2016/1201/p884.pdf
3. Kim HK, Kang SY, Chung YJ, Kim JH, Kim MR. The Recent Review of the Genitourinary Syndrome of Menopause. J Menopausal Med. 2015 [acedido a 08-04-19]; 21(2): 65–71. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4561742/pdf/jmm-21-65.pdf
4. Farrell Am E. Genitourinary syndrome of menopause. Aust Fam Physician. 2017 [acedido a 28-03-19]; 46(7): 481-484. Disponível em: https://www.racgp.org.au/afp/2017/july/genitourinary-syndrome-of-menopause/
5. Vaginal dryness. MedlinePlus. [acedido a 28-03-19]. Disponível em: https://medlineplus.gov/ency/article/000892.htm
6. Naumova I, Castelo-Branco C. Current treatment options for postmenopausal vaginal atrophy. Int J Women's Health. 2018 [acedido a 08-04-19]; 10: 387–395. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6074805/pdf/ijwh-10-387.pdf
7. Vaginal Dryness. US Pharm. 2018 [acedido a 28-03-19]; 43(9): 15-16. Disponível em: https://www.uspharmacist.com/article/1vaginal-dryness
8. Phillips N, Bachmann GA. Genitourinary syndrome of menopause: Common problem, effective treatments. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2018 [acedido a 08-04-19]; 85(5): 390-398. Disponível em: https://mdedge-files-live.s3.us-east-2.amazonaws.com/files/s3fs-public/Document/April-2018/phillips_genitourinarysyndrome.pdf
9. Szymański J, Zaręba K, Jakiel G, Słabuszewska-Jóźwiak A. Genitourinary syndrome of menopause - is the problem solved? State of the art 2018. Prz Menopauzalny. 2018 [acedido a 08-04-19]; 17(4): 168-174. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6372854/pdf/MR-17-81741.pdf
10. Consenso Nacional sobre Menopausa 2016 [acedido a 3-04-2019] Disponível em: https://www.spginecologia.pt/uploads/Consenso_Menopausa_2016.pdf
11. Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal Symptoms and Their Management. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015 [acedido a 28-03-19]; 44(3): 497-515. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4890704/pdf/nihms789275.pdf
12. Bachmann G, Santen RJ. Treatment of genitourinary syndrome of menopause (vulvovaginal atrophy). UpToDate®. Last updated, Dec 06, 2018. Disponível em: www.uptodate.com
13. Traitements locaux de la sécheresse vagibale liée á la ménopause. Rev Prescrire. 2015; 35(383): 674-79.
14. Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, Mamik MM, Ward RM, Meriwether KV, Olivera CK, Abed H, Balk EM, Murphy M; Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. Obstet Gynecol. 2014 [acedido a 28-03-19]; 124(6): 1147-56. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4855283/pdf/nihms780240.pdf
15. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? Climacteric. 2016 [acedido a 08-04-19]; 19(2): 151-61. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4819835/pdf/icmt-19-151.pdf
16. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 8. Art. No.: CD001500. DOI: 10.1002/14651858.CD001500.pub3.
17. Mitchell CM, Reed SD, Diem S, Larson JC, Newton KM, Ensrud KE, LaCroix AZ, Caan B, Guthrie KA. Efficacy of Vaginal Estradiol or Vaginal Moisturizer vs Placebo for Treating Postmenopausal Vulvovaginal Symptoms: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2018 [acedido a 14-05-19]; 178(5): 681-690. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5885275/
18. Prastérone alias DHEA (Intrarosa®) et atrophie vulvovaginale. Rev Prescrire. 2018; 38(419): 648-51.