

17 β -Estradiol No Tratamento Dos Sintomas Da Síndrome Genitourinária Da Menopausa: Uma Revisão

17 β -Estradiol In The Treatment Of Menopause Genotourinary Syndrome: A Review

WELLINGTON CLAUDINO FERREIRA¹, JOANA ROSA RODRIGUES², CRISTINE KOLLING KONOPKA³, IVANA BEATRICE MÂNICA DA CRUZ⁴, FERNANDA BARBISAN^{5*}.

¹Universidade Federal de Santa Maria, Departamento de Morfologia, Laboratório de Biogenômica - Santa Maria - RS.

²Universidade Federal de Santa Maria, Departamento de Morfologia, Laboratório de Biogenômica - Santa Maria - RS.

³Professora Adjunta do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Centro de Ciências da Saúde, UFSM.

⁴Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Universidade Federal de Santa Maria - Santa Maria - RS.

⁵Departamento de Patologia - Universidade Federal de Santa Maria - Santa Maria - RS.

***Autor correspondente- Email:** fernandabarbisan@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.53817/1983-6929-ragg-v13n1-1>

RESUMO

Introdução: A síndrome geniturinária da menopausa (GSM) possui uma fisiopatologia complexa e carece de alternativas de tratamento. **Objetivo:** Avaliar através de revisão de literatura a eficácia do 17 β -estradiol no tratamento dos sinais e sintomas da GSM. **Metodologia:** Foram utilizados artigos disponibilizados nas plataformas *PubMed*, *Lilacs* e *SciELO*. As estratégias de busca consistiram dos termos "Estradiol/therapeutic use" OR "Estradiol/therapy AND "Perimenopause" OR "Postmenopause" e (Estradiol) AND (Perimenopause OR Postmenopause). **Resultados:** Os 12 artigos selecionados nessa busca incluíram 2252 mulheres, não havendo unanimidade quanto a eficácia do uso do 17 β -estradiol na melhora das variáveis subjetivas avaliadas. Contudo, houve coesão entre os autores em relação às variáveis objetivas verificadas, tais quais pH vaginal, glicogênio vaginal, citologia vaginal e etc. Os resultados indicam uma possível superioridade nos tratamentos que utilizam a frequência de 3 vezes por semana, assim como naqueles administrados em cápsula softgel 10 μ g. **Discussão:** Apesar das limitações metodológicas, esta revisão de literatura aponta que o 17 β -estradiol pode ser uma alternativa segura e eficaz para o tratamento dos sintomas da GSM, cabendo ao médico avaliar cada paciente e estabelecer o melhor tratamento.

Palavras-chave: Menopausa; Estradiol; Ginecologia.

ABSTRACT

Introduction: Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) has a complex pathophysiology and lacks treatment alternatives. **Objective:** Evaluate through a literature review, the efficacy of 17 β -estradiol in the treatment of GSM signs and symptoms. **Methodology:** To conduct this review, we used articles available on *PubMed*, *Lilacs* and *SciELO*. The search strategies consisted of the terms "Estradiol/therapeutic use" OR "Estradiol/therapy AND "Perimenopause" OR "Postmenopause" and (Estradiol) AND (Perimenopause OR Postmenopause). **Results:** The 12 articles selected in this search included 2252 women, with no unanimity regarding the effectiveness of using 17 β -estradiol in improving the evaluated

subjective variables. However, there was cohesion between the authors in relation to the objective variables verified, such as vaginal pH, vaginal glycogen, vaginal cytology, etc. The results indicate a possible superiority in treatments that use a frequency of 3 times a week, as well as those administered in a 10µg softgel capsule. **Conclusion:** Despite the methodological limitations, this literature review points out that 17β-estradiol can be a safe and effective alternative for the treatment of GSM symptoms, with the physician being responsible for evaluating each patient and establishing the best possible treatment.

Keywords: Menopause; Estradiol; Gynecology.

INTRODUÇÃO

Síndrome geniturinária da menopausa (GSM, do inglês *Genitourinary Syndrome of Menopause*) foi um termo cunhado em meados de 2013 e abrange os antigos termos atrofia vulvovaginal (AVV) e vaginite atrófica, sendo agora um termo mais abrangente e completo para descrever os sintomas dos tratos genital e urinário inferior relacionados a níveis baixos de estrogênio. Essa síndrome pode afetar até 50% das mulheres de meia idade ou mais velhas e, por isso, é um dos principais focos no tratamento dos sintomas da menopausa (PORTMAN e GASS, 2014).

Em vista de se compreender melhor a etiologia da GSM, a fisiologia por trás do estrogênio deve ser considerada. Sendo um hormônio vasoativo responsável pelo aumento do fluxo sanguíneo local nos tecidos, ele desempenha uma função vital na saúde da vagina e em sua composição histológica. A vagina é revestida por uma camada tripla de epitélio escamoso estratificado, que em presença de estrogênio tem o predomínio da camada epitelial superficial rica em glicogênio, conjuntamente com a camada epitelial intermediária. A esfoliação dessas duas camadas fornece o substrato de glicogênio necessário para sobrevivência dos lactobacilos comensais da vagina, responsáveis por manter o pH vaginal ácido, entre 2,8 e 4,0. Essa acidez protege a vagina da infecção de estafilococos, estreptococos do grupo B, coliformes e difteroides. Na GSM a camada parabasal torna-se predominante, o que reduz a disponibilidade de glicogênio para os lactobacilos, quebrando essa cascata de proteção (PHILLIPS e

BACHMANN, 2021).

Os baixos níveis séricos de estrogênio da menopausa também reduzem o colágeno e gordura vaginal, resultando na redução da elasticidade dos tecidos e o adelgaçamento da mucosa vaginal, sendo possível identificar essa redução no exame pélvico, sendo proeminente a perda de rugas, palidez observável e friabilidade no esfregaço ou na inserção do espéculo. Em conjunto com esse efeito, a redução do fluxo vascular leva a redução de atividade das glândulas apócrinas e endócrinas, ocasionando uma diminuição das secreções vaginais, falta ou diminuição da lubrificação com a atividade sexual, potencial sangramento pós-coito ou perda secundária do desejo, sintomas característicos da GSM (PHILLIPS e BACHMANN, 2021).

Além de seu impacto na vagina, a deficiência desse hormônio, pode afetar adversamente o epitélio, tecido conjuntivo e o músculo liso da vulva, vagina, uretra e trígono vesical. Alterações como essas são responsáveis pelo surgimento de secura vaginal, ardor, irritação, coceira e dispareunia superficial ou profunda. Esses sintomas se somam àqueles vistos em decorrência das mudanças no sistema geniturinário, que seriam, frequência urinária aumentada, urgência, incontinência ou infecções recorrentes do trato urinário, fechando assim o conjunto de sintomas da GSM (PHILLIPS e BACHMANN, 2021).

Constituindo uma das alternativas de tratamento da GSM, a terapia de reposição hormonal (TRH), baseada nos diferentes tipos de hormônios estrogênio e progesterona sintéticos, tem sido prescrita ao longo de décadas para o tratamento dos sintomas decorrentes da menopausa (AGARWAL *et al.*, 2018; STUENKEL, 2021). No entanto, desde os resultados negativos do ensaio clínico randomizado *Women's Health Initiative* (WHI) publicados em 2002 por Rossouw *et al.*, a busca por hormônios considerados mais naturais aumentou consideravelmente (STUENKEL, 2021; PINKERTON e SANTORO, 2015).

Neste contexto, os chamados hormônios bioidênticos tornaram-se cada vez mais populares. Esses hormônios são provenientes de extratos de plantas e passam por modificações químicas para se tornarem molecularmente idênticos aos hormônios femininos naturais (AGARWAL *et al.*, 2018; STUENKEL, 2021). O 17 β -estradiol faz parte dos compostos bioidênticos mais utilizados pelas mulheres (FILES *et al.*, 2011).

Entretanto, as evidências que apoiam a superioridade das terapias de reposição hormonal bioidênticas (TRHB) com 17 β -estradiol quando comparadas a seus análogos sintéticos são controversas (PANAY, 2019; COBIN *et al.*, 2017).

Portanto, nosso objetivo é revisar artigos originais sobre o uso de 17 β -estradiol por mulheres no período da menopausa, a fim de verificar a eficácia do mesmo no tratamento dos sintomas da GSM.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão da literatura em diferentes bases de dados científicas durante o mês de abril de 2021, com o objetivo de revisar e agrupar os resultados de artigos originais publicados em revistas científicas que abordassem a eficácia do uso de 17 β -estradiol para tratamento dos sintomas da GSM. Para determinar a questão de pesquisa, foi utilizada a metodologia PICO (*Populations, Intervention, Comparison and Outcome*).

A presente revisão teve como base artigos disponibilizados nas plataformas *National Library of Medicine's - National Institutes of Health (PubMed)*, *Latin American and Caribbean Literature in Health (Lilacs)* e *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*. A primeira estratégia de busca foi realizada na plataforma PubMed e empregou os seguintes termos MeSH: "Estradiol/therapeutic use" OR "Estradiol/therapy AND "Perimenopause" OR "Postmenopause". A segunda estratégia de busca foi realizada nas plataformas Lilacs e SciELO e empregou os seguintes termos DeCS: (Estradiol) AND (Perimenopause OR Postmenopause). As estratégias de busca fizeram uso dos seguintes filtros: (1) Artigos originais publicados entre 2016 e 2021, (2) ensaios clínicos controlados randomizados, (3) escritos em língua inglesa, (4) somente trabalhos desenvolvidos com seres humanos, (5) texto completo gratuito e (6) estudos com seres humanos.

Os critérios de exclusão foram: (1) Intervenção incompatível (terapias combinadas), (2) Amostra incompatível (atletas e pessoas com comorbidades prévias), (3) Desfecho principal não analisado, (4) Tipo de estudo incompatível e (5) Estudos com pontuação < 3 na Escala Jadad (*Oxford quality scoring system*) (JADAD *et al.*, 1996).

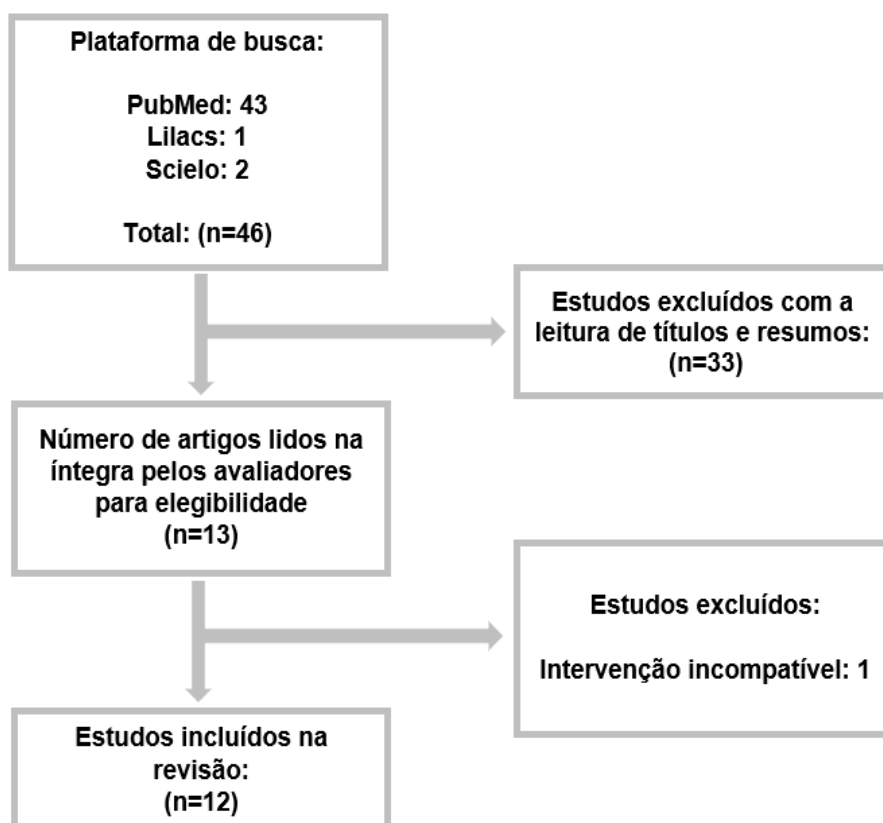
A seleção dos artigos foi realizada de modo independente por dois revisores, havendo um terceiro revisor em caso de divergências. Foram seguidas as etapas: i) busca dos artigos nas bases de dados, ii) triagem por meio da leitura dos títulos e resumos, iii) leitura do estudo na íntegra e aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão, iv) aplicação da Escala de Jadad para avaliação de qualidade de ensaios clínicos.

As variáveis de interesse deste presente estudo podem ser divididas em subjetivas e objetivas. Subjetivas: secura vaginal, coceira, queimação, “sintoma mais incômodo” da GSM, dor, dispareunia, qualidade de vida e humor. Objetivas: pH vaginal, glicogênio vaginal, citologia vaginal, integridade epitelial da vagina, espessura da superfície vaginal, frequência das relações sexuais com penetração, secreções vaginais e coloração vaginal.

RESULTADOS

De acordo com o organograma (Figura 1), na primeira etapa do estudo foram encontrados 46 artigos, sendo 43 do Pubmed, 1 do Lilacs e 2 da Scielo. Após a leitura, dos títulos e resumos desses artigos, foram selecionados 13 para a segunda etapa do estudo, que consistiu em leitura na íntegra de todos os trabalhos selecionados. Após a conclusão da leitura, foram selecionados 12 artigos que atenderam integralmente aos critérios de inclusão.

Figura 1: Organograma de buscas



Fonte: Elaborado pelos autores

Na avaliação de qualidade de ensaios clínicos, 75% (n=9) dos artigos selecionados obtiveram a pontuação máxima, 5 pontos, na Escala Jadad (*Oxford quality scoring system*). 8,33% (n=1) obtiveram a pontuação de 4 pontos. 16,66% (n=2) obtiveram a pontuação de 3 pontos. Com pontuação igual ou acima de 3 pontos, todos foram considerados de baixo risco de viés (Apêndice 1).

Os 12 estudos aqui analisados, incluíram um total de 2252 mulheres, das quais 84,77% (n=1909) eram brancas, 5,73% (n=129) pretas, 3,82% (n=86) pretas ou afro-americanas, 1,11% (n=25) afro-americanas, 0,80% (n=18) asiáticas, 0,36% (n=8) índia americana / nativa do Alasca, 0,09% (n=2) hispânica, 3,29% (n=74) outras ou desconhecidas, com idade entre 35 e 75 anos, com duração de tratamento entre 14 dias a 12 semanas. A tabela 1, apresentada abaixo, traz informações gerais dos estudos selecionados.

Tabela 1: Estudos incluídos eficácia do 17 β -Estradiol publicados de 2016-2019

Autor e Ano	Número total de Pacientes / tratamentos	Idade	Tipo de estudo/ Duração
--------------------	--	--------------	------------------------------------

Mitchell <i>et al.</i> , 2019.	302 mulheres/ Grupos: comprimido de estradiol de 10 µg vaginal mais gel de placebo; comprimido de placebo mais hidratante vaginal; duplo placebo	45 –70 anos	Ensaio clínico/ 12 semanas
Diem <i>et al.</i> , 2018.	302 mulheres/ Grupos: comprimido de estradiol de 10 µg vaginal mais gel de placebo; comprimido de placebo mais hidratante vaginal; duplo placebo	45–70 anos	Ensaio clínico/ 12 semanas
Mitchell <i>et al.</i> , 2018 ^b .	302 mulheres/ Grupos: comprimido de estradiol de 10 µg vaginal mais gel de placebo; comprimido de placebo mais hidratante vaginal; duplo placebo	45–70 anos	Ensaio clínico/ 12 semanas
Mitchell <i>et al.</i> , 2018 ^a .	30 mulheres/ Grupos: estradiol oral 0.5 mg; venlafaxina oral; placebo	40–62 anos	Ensaio clínico/ 8 semanas
Archer <i>et al.</i> , 2018.	576 mulheres/ Grupos: creme vaginal de estradiol; placebo creme	≥35 anos	Ensaio clínico/ 12 semanas
Kroll <i>et al.</i> , 2018.	550 mulheres/ Grupos: creme vaginal de estradiol; placebo creme	≥40 anos	Ensaio clínico/ 12 semanas
Simon <i>et al.</i> , 2017 ^b .	764 mulheres/ Grupos: cápsula softgel 17β-estradiol 4µg; cápsula softgel 17β-estradiol 10µg; cápsula softgel 17β-estradiol 25µg; placebo cápsula softgel	40-75 anos	Ensaio clínico/ 12 semanas
Constantine <i>et al.</i> , 2017 ^a .	764 mulheres/ Grupos: cápsula softgel 17β-estradiol 4µg; cápsula softgel 17β-estradiol 10µg; cápsula softgel 17β-estradiol 25µg; placebo cápsula softgel	40–75 anos	Ensaio clínico/ 12 semanas
Archer <i>et al.</i> , 2017.	72 mulheres/ Grupos: cápsula softgel 17β-estradiol 4µg; cápsula softgel 17β-estradiol 10µg; cápsula softgel 17β-estradiol 25µg; placebo cápsula softgel	40–75 anos	Ensaio clínico/ 12 semanas
Constantine <i>et al.</i> , 2017 ^b .	764 mulheres/ Grupos: cápsula softgel 17β-estradiol 4µg; cápsula softgel 17β-estradiol 10µg; cápsula softgel 17β-estradiol 25µg; placebo cápsula softgel	40–75 anos	Ensaio clínico/ 12 semanas
Kingsberg <i>et al.</i> , 2016.	692 mulheres/ Grupos: cápsula softgel 17β-estradiol 4µg; cápsula softgel 17β-estradiol 10µg; cápsula softgel 17β-estradiol 25µg; placebo cápsula softgel	40–75 anos	Ensaio clínico/ 12 semanas
Pickar <i>et al.</i> , 2016.	50 mulheres/ Grupos: cápsula softgel 17β-estradiol 10µg; placebo cápsula softgel	40–75 anos	Ensaio clínico/ 14 dias

PK= Proteína Quinase; FSFI = *Female Sexual Function Index*; E2=17β-estradiol.

Mitchell *et al.* (2019), Diem *et al.* (2018), Mitchell *et al.* (2018a) fazem parte do estudo clínico *The Vaginal Health Trial*, que incluiu 302 participantes e realizou tratamento com 17β-estradiol 10µg vaginal. No grupo 17β-estradiol, comparado ao grupo placebo, se observou a melhora modesta nos escores do questionário

Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL), especialmente no domínio de função sexual.

Mitchell *et al.* (2018b) incluiu 30 pacientes e realizou tratamento com 17 β -estradiol oral 0.5 mg. No grupo 17 β -estradiol, comparado ao grupo placebo, foi constatado a melhora dos sintomas geniturinários da menopausa, assim como um aumento do glicogênio vaginal, estradiol sérico e estrona em mulheres que apresentaram melhoras no “sintoma mais incômodo”.

Archer *et al.* (2018) incluiu 576 participantes e realizou tratamento com 17 β -estradiol creme 15 μ g. No grupo 17 β -estradiol, comparado ao grupo placebo, foram observados uma melhora nos sintomas vulvovaginais associada a redução significativa na severidade da secura vaginal, decréscimo de pH vaginal e da porcentagem de células parabasais, assim como acréscimo da porcentagem de células superficiais.

Kroll *et al.* (2018) incluiu 550 participantes e realizou tratamento com 17 β -estradiol creme 15 μ g. No grupo 17 β -estradiol, comparado ao grupo placebo, foram observados uma melhora na dispareunia relacionada à AVV. Além disso, observou-se um decréscimo do pH vaginal e da porcentagem de células parabasais, assim como um acréscimo da porcentagem de células superficiais.

Simon *et al.* (2017a), Constantine *et al.* (2017), Archer *et al.* (2017), Constantine *et al.* (2017), Kingsberg *et al.* (2016) fazem parte do estudo clínico The REJOICE Trial que incluiu 764 participantes e realizou tratamento com cápsula softgel 17 β -estradiol 4 μ g/ 10 μ g/ 25 μ g. Nos grupos 17 β -estradiol, comparado ao grupo placebo, parâmetros como, *Female Sexual Function Index (FSFI)*, pH vaginal, cor vaginal, lubrificação vaginal, satisfação sexual, integridade epitelial vaginal, espessura da superfície epitelial vaginal, dispareunia, secura vaginal, coceira/irritação vulvovaginal e secreções vaginais melhoraram significativamente. Outros dados também apontam para melhora na mucosa vaginal como um todo e pouca absorção sistêmica de estradiol.

Pickar *et al.* (2016), um estudo clínico fase 2, incluiu 50 participantes e realizou tratamento com cápsula softgel 17 β -estradiol 10 μ g. No grupo 17 β -estradiol, comparado ao grupo placebo, houve um acréscimo na porcentagem de células superficiais e intermediárias. Além disso, se observou um decréscimo na proporção

de células parabasais, pH vaginal e na severidade dos efeitos de atrofia vaginal na integridade epitelial vaginal e secreções vaginais.

No total, quando comparado os grupos 17 β -estradiol com os grupos placebo, 80% (n=8) dos estudos referentes às variáveis subjetivas relataram melhoras dos sintomas auto reportados relacionados à GSM, assim como 100% (n=8) dos estudos referentes às variáveis objetivas relataram melhoras nas medidas da AVV.

Destaca-se a melhora na citologia vaginal, dispareunia e o aumento da frequência das relações sexuais, como efeito do tratamento com 17 β -estradiol.

DISCUSSÃO

A GSM envolve uma série de alterações nos grandes / pequenos lábios, clitóris, vestibulo/intróito, vagina, uretra e bexiga. Essas mudanças são acompanhadas de modificações fisiológicas que quando somadas resultam nos sintomas característicos desta síndrome. Mudanças fisiológicas como o decréscimo da porcentagem de células epiteliais vaginais superficiais e aumento da porcentagem de células epiteliais vaginais parabasais, decorrem do hipoestrogenismo e são passíveis de recuperação com o tratamento utilizando 17 β -estradiol. Archer *et al.* (2018) relata que a porcentagem de células epiteliais vaginais superficiais foi de $8,6 \pm 14,5\%$, no grupo de mulheres tratadas com 17 β -estradiol 2 vezes por semana, um aumento de $8,2 \pm 13,4\%$, se comparado aos valores referentes ao período anterior ao tratamento. Neste mesmo parâmetro Kroll *et al.* (2018), apresenta após o tratamento com 17 β -estradiol 3 vezes por semana, uma melhora de $10,3 \pm 16,5\%$ em relação ao período anterior ao tratamento. Tendo utilizado a mesma intervenção, variando apenas a frequência de aplicação, esses estudos indicam a eficácia do 17 β -estradiol, sendo sua utilização 3 vezes por semana possivelmente mais eficaz para retornar a porcentagem de células epiteliais vaginais superficiais aos níveis anteriores à menopausa.

Além da melhora na citologia vaginal, Archer *et al.* (2018), Kroll *et al.* (2018), Simon *et al.* (2017a), Constantine *et al.* (2017), Archer *et al.* (2017), Constantine *et al.* (2017), Kingsberg *et al.* (2016), Pickar *et al.* (2016) relatam um decréscimo de -0,974 a -1,42 no pH vaginal nos grupos tratados com 17 β -estradiol. Sendo destaque a redução de -1.42 ± 0.07 relatada por Constantine *et al.* (2017), possivelmente

indicando uma superioridade na via de administração cápsula softgel 10µg frente às outras alternativas. Essa acidificação do pH vaginal é um efeito positivo do tratamento, aproximando assim esses valores dos considerados saudáveis.

Em relação às vias de administração, a via oral 10µg se mostrou eficaz em apenas 33,33% (n=1) dos estudos. Em 66,66% (n=2) dos estudos com essa intervenção, não foram observadas melhoras no “sintoma mais incômodo”, *MENQOL* (domínio físico, psicossocial, vasomotor) e na proporção de mulheres que relataram melhoras nos scores de dor e frequência de relações sexuais. As demais vias de administração, comprimido oral 0,5 mg, creme vaginal, cápsula softgel, apresentaram melhoras nas variáveis subjetivas e objetivas em 100% (n=12) dos estudos.

Simon *et al.* (2017a), Constantine *et al.* (2017), Archer *et al.* (2017), Constantine *et al.* (2017), Kingsberg *et al.* (2016), Mitchell *et al.* (2018b) citam que quase metade das mulheres na menopausa relatam sintomas vulvovaginais incômodos, incluindo secura vaginal (até 75%) e dor durante a relação sexual (40%), assim sendo, os resultados encontrados nessa revisão, embora tenham limitações de amostra, indicam um possível avanço no tratamento da GSM. Sintomas como a secura vaginal, dispareunia e irritação/prurido vulvovaginal, apresentaram melhoras estatisticamente significativas, assim como demonstraram poucos ou nenhum efeito adverso ao seu uso. Essa diminuição dos efeitos adversos do 17β-estradiol quando comparado aos seus análogos sintéticos, pode ser devida a sua pouca biodisponibilidade sistêmica reportada pelos estudos, quando administrado via vaginal, o que reduziria os efeitos sistêmicos desse hormônio e assim minimizaria o surgimento dos efeitos adversos (SIMON *et al.*, 2017b).

Para além dos sintomas da GSM, o 17β-estradiol também pode ser uma alternativa ao tratamento dos sintomas vasomotores da menopausa, sendo possível que seja usado em conjunto com a progesterona bioidêntica para potencializar esse efeito. Atualmente a Sociedade Norte-Americana de Menopausa recomenda terapias vaginais não hormonais como tratamento de primeira linha para GSM, enquanto as recomendações na Europa apoiam a terapia de estrogênio vaginal.

CONCLUSÃO

Apesar das limitações metodológicas, esta revisão de literatura aponta que o 17 β -estradiol pode ser uma alternativa segura e eficaz para o tratamento dos sintomas da GSM. Embora os efeitos sobre as variáveis subjetivas não sejam unanimidade, a melhora nas variáveis objetivas são consideráveis, porém, necessitam de mais estudos, visando estabelecer a concentração ideal e a frequência de tratamento mais eficaz. Ressaltamos ainda que os médicos devem avaliar cada paciente, de forma independente e individualizada, levando em conta o estado de saúde, riscos imediatos e de longo prazo para a saúde, expectativas de vida pessoal, disponibilidade do tratamento e custo, buscando assim estabelecer o melhor tratamento possível para seu paciente.

CONFLITO DE INTERESSES

Não existem conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

AGARWAL, S; ALZHRANI, F. A; AHMED, A. **Hormone Replacement Therapy: Would it be Possible to Replicate a Functional Ovary?**. Int J Mol Sci, v. 19, n. 10, p. 3160, 2018.

ARCHER, D. F., *et al.* **A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Estradiol Vaginal Cream 0.003% in Postmenopausal Women with Vaginal Dryness as the Most Bothersome Symptom.** J Womens Health, v. 27, n. 3, p. 231–237, 2018.

ARCHER, D. F., *et al.* **TX-004HR vaginal estradiol has negligible to very low systemic absorption of estradiol.** Menopause, v. 24, n. 5, p. 510–516, 2017.

COBIN, R. H; GOODMAN, N. F; AACE REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY SCIENTIFIC COMMITTEE. **AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY POSITION STATEMENT ON MENOPAUSE-2017 UPDATE.** Endocr Pract, v. 23, n. 7, p. 869-880, 2017.

CONSTANTINE, G. D. *et al.* **The REJOICE trial: a phase 3 randomized, controlled trial evaluating the safety and efficacy of a novel vaginal estradiol soft-gel capsule for symptomatic vulvar and vaginal atrophy.** *Menopause*, v. 24, n. 4, p. 409-416, 2017.

CONSTANTINE, G. D., *et al.* **Consistency of Effect with a Low-Dose, Estradiol Vaginal Capsule (TX-004HR): Evaluating Improvement in Vaginal Physiology and Moderate-to-Severe Dyspareunia in Subgroups of Postmenopausal Women.** *J Womens Health*, v. 26, n. 6, p. 616-623, 2017.

DIEM, S. J., *et al.* **Effects of vaginal estradiol tablets and moisturizer on menopause-specific quality of life and mood in healthy postmenopausal women with vaginal symptoms: a randomized clinical trial.** *Menopause*, v. 25, n. 10, p. 1086-1093, 2018.

FILES, J. A; KO, M. G; PRUTHI, S. **Bioidentical hormone therapy.** *Mayo Clin Proc*, v. 86, n. 7, p. 673-680, 2011.

JADAD, A. R., *et al.* **Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?.** *Control Clin Trials*, v. 17, n. 1, p. 1-12, 1996.

KINGSBERG, S. A., *et al.* **TX-004HR Improves Sexual Function as Measured by the Female Sexual Function Index in Postmenopausal Women With Vulvar and Vaginal Atrophy: The REJOICE Trial.** *J Sex Med*, v.13, n. 12, p. 1930-1937, 2016.

KROLL, R., *et al.* **A randomized, multicenter, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of estradiol vaginal cream 0.003% in postmenopausal women with dyspareunia as the most bothersome symptom.** *Menopause* 2018; v. 25, n. 2, p. 133-138, 2018.

MITCHELL, C. M., *et al.* **Associations between improvement in genitourinary symptoms of menopause and changes in the vaginal ecosystem.** *Menopause*, v. 25, n. 5, p. 500-507, 2018b.

MITCHELL, C. M., *et al.* **Efficacy of Vaginal Estradiol or Vaginal Moisturizer vs Placebo for Treating Postmenopausal Vulvovaginal Symptoms: A Randomized Clinical Trial.** *JAMA Intern Med*, v. 178, n. 5, p. 681-690, 2018a.

MITCHELL, C. M., *et al.* **Sexual frequency and pain in a randomized clinical trial of vaginal estradiol tablets, moisturizer, and placebo in postmenopausal women.** *Menopause*, v. 26, n. 8, p. 816-822, 2019.

PANAY, N. **Consensus statement: Bioidentical HRT.** *Post Reprod Health*, v. 25, n. 2, p. 61-63, 2019.

PHILLIPS, N. A; BACHMANN, G. A. **The genitourinary syndrome of menopause.** *Menopause*, v. 28, n. 5, p. 579–588, 2021.

PICKAR, J. H., *et al.* **A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 pilot trial evaluating a novel, vaginal softgel capsule containing solubilized estradiol.** *Menopause*, v. 23, n. 5, p. 506-510, 2016.

PINKERTON, J. V; SANTORO, N. **Compounded bioidentical hormone therapy: identifying use trends and knowledge gaps among US women.** *Menopause*, v. 22, n. 9, p. 926-936, 2015.

PORTMAN, D.J; GASS, M. L; VULVOVAGINAL ATROPHY TERMINOLOGY CONSENSUS CONFERENCE PANEL. **Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society.** *Menopause*, v. 21, n. 10, p. 1063–1068, 2014.

ROSSOUW, J. E. *et al.* **Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial.** *JAMA*, v. 288, n. 3, p. 321-333, 2002.

SIMON, J. A., *et al.* **A vaginal estradiol softgel capsule, TX-004HR, has negligible to very low systemic absorption of estradiol: Efficacy and pharmacokinetic data review.** *Maturitas*, v. 99, p. 51-58, 2017b.

SIMON, J. A., *et al.* **Visual improvements in vaginal mucosa correlate with symptoms of VVA: data from a double-blind, placebo-controlled trial.** *Menopause*, v. 24, n. 9, p. 1003-1010, 2017a.

STUENKEL, C. A. **Compounded bioidentical menopausal hormone therapy - a physician perspective.** *Climacteric*, v. 24, n. 1, p. 11-18, 2021.