

Climatério e lúpus eritematoso sistêmico

Climacteric and systemic lupus erythematosus

Maria Célia Mendes¹, Marcos Felipe Silva de Sá¹, Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva¹, Rosana Maria dos Reis¹, Paula Andrea de Albuquerque Salles Navarro¹, Rui Alberto Ferriani¹

Descritores

Climatério; Menopausa;
Lúpus; Lúpus eritematoso
sistêmico; Terapia hormonal

Keywords

Climacteric; Menopause; Lupus;
Systemic lupus erythematosus;
Hormone therapy

RESUMO

O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença crônica, complexa e multifatorial que apresenta manifestações em vários órgãos. O seu acometimento ocorre 10 vezes mais no sexo feminino do que no masculino. É uma doença com uma clínica variada e com graus variados de gravidade, causando fadiga, manifestações cutâneas, como *rash* malar, fotossensibilidade, queda de cabelo e manifestações musculoesqueléticas, como artralgia, mialgia e artrite. Podem ocorrer *flares* (crises), que se caracterizam por aumento mensurável na atividade da doença. No climatério, no período da pré-menopausa, o lúpus eritematoso sistêmico ocorre com mais frequência, podendo ocorrer também na pós-menopausa. Algumas doenças são mais frequentes na fase do climatério, e a presença do lúpus pode influenciar na sua evolução, como a doença cardiovascular, osteoporose e tromboembolismo venoso. A terapia hormonal oral determina aumento do risco de tromboembolismo venoso no climatério, e na paciente com lúpus eritematoso sistêmico há aumento dos riscos de *flares* e de trombose. Em vista disso, a terapia hormonal é recomendada apenas para pacientes com lúpus eritematoso sistêmico estável ou inativo, sem história de síndrome antifosfolípides e com anticorpos antifosfolípides negativa, devendo-se dar preferência para a terapia estrogênica transdérmica, em menor dose e de uso contínuo. Na paciente com lúpus eritematoso sistêmico ativo ou com história de síndrome antifosfolípides ou com anticorpos antifosfolípides positiva, recomenda-se a terapia não hormonal, como os antidepressivos.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus is a chronic, complex, multifactorial disease that manifests in several organs. Its involvement occurs 10 times more in females than in males. It is a disease with a varied clinic and varying degrees of severity, causing fatigue, skin manifestations such as malar rash, photosensitivity, hair loss and musculoskeletal manifestations such as arthralgia, myalgia and arthritis. Flare may occur, which are characterized by measurable increase in disease activity. In the climacteric, in the premenopausal period, systemic lupus erythematosus occurs more frequently, and may also occur in the postmenopausal period. Some diseases are more frequent in the Climacteric phase and the presence of lupus can influence its evolution, such as cardiovascular disease, osteoporosis and venous thromboembolism. Oral hormone therapy determines an increased risk of venous thromboembolism in the climacteric and in patients with systemic lupus erythematosus there is an increased risk of flares and thrombosis. In view of this, hormone therapy is only recommended for patients with stable or inactive systemic lupus erythematosus, without a history of antiphospholipid syndrome and with antiphospholipid antibodies, giving preference to transdermal estrogen therapy, at a lower dose and for continuous use. In patients with active systemic lupus erythematosus or with a history of antiphospholipid syndrome or positive antiphospholipid antibodies, non-hormonal therapy, such as antidepressants, is recommended.

1. Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto, Universidade de São
Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Conflitos de interesse:

Nada a declarar.

Autor correspondente:

Maria Célia Mendes
Campus da Universidade de
São Paulo, Cidade Universitária,
14040-900, Ribeirão Preto, SP, Brasil
mcmendes123@gmail.com

Como citar:

Mendes MC, Silva de Sá MF, Rosa
e Silva AC, Reis RM, Navarro PA,
Ferriani RA. Climatério e lúpus
eritematoso sistêmico. Femina.
2023;51(6):374-9.

CONCEITO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença crônica, complexa, de origem multifatorial, autoimune, inflamatória, multissistêmica, que apresenta vários tipos de manifestações, em múltiplos órgãos.⁽¹⁻³⁾ Fatores genéticos, imunológicos, epigenéticos e ambientais estão envolvidos na sua etiologia, como a luz ultravioleta (especialmente ultravioleta B) e as infecções, e as toxinas liberadas parecem desencadear o início e a exacerbação da doença.^(1,2) O LES é considerado uma doença poligênica, mas formas monogênicas, embora raras, também têm sido descritas.^(1,2) Os fatores imunológicos são responsáveis pela quebra de tolerância em um indivíduo geneticamente suscetível, havendo progressão para autoimunidade.^(1,2)

PREVALÊNCIA

Embora tenham se estabilizado desde a década de 1990, as taxas de morbimortalidade do LES ainda são elevadas nos dias de hoje, apesar dos grandes avanços no conhecimento sobre a doença e as novas formas de tratamento. O LES acomete 10 vezes mais mulheres do que homens⁽⁴⁾ e, segundo alguns autores, ocorre 8 a 15 vezes mais na mulher na menacme do que no homem da mesma idade, o que sugere que os genes nos cromossomos X, o estrogênio e outros hormônios sexuais tenham uma atuação no surgimento e nas manifestações dessa doença. Nos EUA, tem sido observado um risco aumentado de LES entre mulheres afro-americanas em idade reprodutiva, mas, em outras populações, as maiores taxas de incidência específicas por idade são encontradas em mulheres após os 40 anos. Trabalhos demonstram que os estrogênios causam aumento da vida útil dos linfócitos autorreativos e que mutações de genes no cromossomo X estão associadas ao aparecimento do LES.^(2,3,5-8)

SINAIS E SINTOMAS

O LES é uma doença polimorfa. Os pacientes podem apresentar uma clínica variada de sinais e sintomas e com graus diferentes de gravidade (Tabela 1).⁽⁴⁾

As pessoas portadoras de LES podem apresentar *flare*, que pode envolver quase todos os órgãos. *Flare* ou crise é definido como: “Um aumento mensurável na atividade da doença em um ou mais sistemas orgânicos, envolvendo piora ou o aparecimento de novos sinais/sintomas clínicos e/ou exames laboratoriais”. Essa doença, em 30% dos casos, pode estar associada a anticorpos antifosfolípidos (aPL), que estão associados a trombocitopenia e aborto espontâneo e apresenta risco muito elevado de trombose venosa e arterial. Para avaliação da atividade do LES, normalmente são usados o *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI), o *Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index* (SLICC/ACR) e o *British Isles Lupus*

Assessment Group (BILAG). Outro aspecto que merece ser mencionado é a relação íntima que existe entre o LES e a síndrome antifosfolípidos (SAF), sendo, frequentemente, discutidas em conjunto. No entanto, elas são duas doenças autoimunes sistêmicas distintas. No LES, até 40% das pacientes apresentam aPL positivo e, na SAF primária, as mulheres apresentam anticorpos antinucleares (ANA) e dsDNA/cromatina circulantes. SAF primária é a doença não associada ao LES ou a outras doenças autoimunes. Além disso, tanto as pacientes portadoras de LES quanto aquelas com SAF primária compartilham genes de suscetibilidade ao lúpus. Entretanto, as pacientes com SAF primária, mesmo após 10 anos de acompanhamento, não desenvolvem o LES completo. Isso nos leva a refletir que entre essas duas doenças, possivelmente, exista uma ligação complexa.^(4,9,10)

LES E CLIMATÉRIO

No climatério, o LES ocorre, com mais frequência, em mulheres na fase pré-menopáusia, mas pode ocorrer também após a menopausa, embora seja incomum após os 50 anos. A doença lúpica que surge após os 50 anos apresenta menor comprometimento de diversos órgãos e diminuição das *flares*. Na pós-menopausa, há menos envolvimento renal e menor frequência de artrite, erupção malar e nefropatia, mas são mais frequentes eventos vasculares arteriais e TEV e síndrome de Raynaud (ambos não significativos), quando comparadas com mulheres na pré-menopausa. A média ajustada do SLEDAI-2K é

Tabela 1. Sinais e sintomas descritos no lúpus eritematoso sistêmico

Sinais e sintomas	%
Fadiga	35,22
Alterações de peso	13,43
Manifestações cutâneas	
Rash malar	37,69
Fotossensibilidade	35,10
Lúpus discoide	17,63
Queda de cabelo	39,29
Manifestações musculoesqueléticas	
Artralgia	68,75
Mialgia	55,65
Artrite	48,31
Manifestações menos comuns	
Miosite	2,47
Anormalidades tendíneas	0,31
Necrose avascular	1,98

Fonte: Gompel A (2020).⁽⁴⁾

maior no grupo de diagnóstico na pré-menopausa nos três primeiros anos da doença e com taxa de melhora constante ao longo do tempo nos dois grupos. Apesar de ter sido relatado um número maior de mortes nas pacientes com mais de 50 anos, as causas de morte, geralmente, não são devidas ao LES, sugerindo que a LES que se inicia tardiamente representa uma doença de menor gravidade, sendo a redução da sobrevida devido ao envelhecimento. Assim, a comparação dos grupos da pós-menopausa com os da pré-menopausa demonstrou que na pós-menopausa a atividade do LES é mais leve, mas há maior acúmulo de danos.^(4,11-13)

DOENÇAS FREQUENTES NO CLIMATÉRIO E A INFLUÊNCIA DO LES

Tromboembolismo: Nas mulheres climatéricas, o uso de TH oral determina aumento do risco de tromboembolismo venoso (TEV), e a obesidade, que ocorre com frequência nesse período da vida, eleva mais esse risco.^(14,15) O LES é uma doença que apresenta risco aumentado de trombose e nas pacientes com aPL positivo há risco maior de tromboembolismo arterial e venoso. Além disso, outros fatores, como a dose de glicocorticoide, insuficiência venosa, vasculite, nefrite, inflamação e gravidade da doença, podem contribuir para o aumento de risco de trombose. Sendo assim, haverá sempre maior risco nas climatéricas portadoras de LES.

Doenças cardiovasculares (DCVs): As DCVs são mais frequentes nas mulheres com o avançar da idade, no entanto podem ocorrer em mulheres mais jovens com LES, que possuem fatores agravantes. As pacientes com LES apresentam um risco de desenvolvimento precoce da aterosclerose.^(16,17) Alguns fatores determinam uma maior prevalência das DCVs nas mulheres lúpicas, como a desregulação imunológica, a inflamação e a presença mais frequente de fatores de risco cardiovasculares, como síndrome metabólica, dislipidemia, *diabetes mellitus*, hipertensão arterial, obesidade central e tabagismo.^(17,18) Em vista disso, deve-se sempre estar atento durante a avaliação cardiológica da paciente climatérica lúpica.

Osteoporose: As mulheres no climatério apresentam dois fatores que contribuem para a perda de massa óssea, que são a idade e o hipoestrogenismo. A partir de 40 anos, todas as pessoas perdem massa óssea, e o hipoestrogenismo prolongado determina perda de massa óssea. Na mulher pós-menopausada e com LES, esses fatores citados anteriormente determinam um risco maior de diminuição da densidade mineral óssea e de fratura. De fato, as pacientes com LES têm risco aumentado em duas vezes de apresentar qualquer fratura, sendo maior para fratura pélvica e que piora se tiver comprometimento renal. As mulheres com LES apresentam risco maior de diminuição da densidade mineral óssea, devido ao uso de corticosteroide, à inflamação e à atividade aumentada dessa doença. O uso de

glicocorticoides no LES, portanto, determina maior risco de osteoporose. Essas pacientes apresentam, também, baixos níveis de vitamina D, devido à ausência de exposição solar, o que pode contribuir para diminuição da densidade óssea.^(4,16,19,20)

TERAPIA HORMONAL (TH) EM MULHERES COM LES

Como dito acima, o uso de TH oral, por si só, determina aumento do risco de TEV no climatério. Portanto, preocupações existem com o seu uso em paciente com LES, pois há riscos de aumento das *flares* e de estímulo ao surgimento de trombose.⁽²¹⁾ Com relação às *flares*, dois trabalhos publicados compararam o uso de TH com placebo em mulheres portadoras de LES. O esquema hormonal usado foi o sequencial com estrogênios equinos conjugados 0,625 mg/dia associado a acetato de medroxiprogesterona (AMP) 5 mg por 10 ou 12 dias/mês. No primeiro estudo, a taxa de *flare* grave foi rara, e as *flares* leves a moderadas tiveram aumento significativo no grupo de TH. No segundo estudo, observou-se que a atividade da doença permaneceu leve e estável em ambos os grupos, com tempo médio de *flares* de três meses e sem diferença significativa entre os dois grupos nos resultados do SLEDAI (X±DP). No entanto, esses resultados não podem se estender para todos os tipos de LES, porque no primeiro estudo foram excluídos casos com títulos elevados de anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico ou trombose prévia, e do segundo estudo não participaram mulheres > 65 anos, com lúpus em atividade elevada, isto é SLEDAI > 30, e aquelas com história prévia de trombose nos últimos seis meses.^(22,23) Apesar dos resultados dos trabalhos acima, segundo Gompel (2020),⁽⁴⁾ não há muitas pesquisas sobre a segurança da TH em mulheres com LES, e as recomendações são baseadas nas publicações de trabalhos com mulheres não lúpicas e na opinião de especialistas. Assim, encontramos algumas propostas de TH, como aquela apresentada pelo grupo de Taylor *et al.* (2020),⁽²¹⁾ que defende que, em mulheres pós-menopausadas e com LES, a TH pode ser indicada se a doença se encontra estável ou inativa, sem elevação da aPL e sem envolvimento renal. As recomendações da *European League Against Rheumatism* (EULAR) de 2017 são:

1. Para pacientes com LES e/ou SAF, a TH deve ser reservada para os casos com sintomas vasomotores severos e incapacitantes, preferencialmente para LES estável ou inativo e aPL negativo;⁽²⁴⁾
2. Nas pacientes com aPL positivo, o uso de TH deve ter indicação criteriosa e deve ser ponderado sobre os riscos de trombose e DCV;
3. A duração ideal da TH na presença de LES e/ou SAF não é conhecida. Parece razoável indicar a TH com menor duração possível.

No *guideline* do Colégio Americano de Reumatologia publicado em 2020,⁽²⁵⁾ as recomendações em pacientes com LES são: a) se o LES estiver quiescente e a dosagem de aPL negativa, a TH pode ser indicada. No entanto, essa recomendação é condicional, porque a TH pode determinar um pequeno aumento no surgimento de *flare* leve a moderada, mas não a forma grave. Vale lembrar que pacientes com LES na forma ativa não foram avaliadas nessas pesquisas; b) na presença de aPL positiva, a terapia estrogênica deve ser evitada, pelo risco potencial de aumento de trombose.

TERAPIA HORMONAL – VIA, DOSE, MEDICAÇÕES

Na mulher climatérica, a TH pode ser realizada por via oral ou transdérmica, e vários trabalhos procuram demonstrar a vantagem de uma via sobre a outra. Em alguns trabalhos, é descrito que o estradiol (E2) administrado por via transdérmica em mulheres sem comorbidades apresenta menor risco de tromboembolismo e menor risco de ativação da coagulação. Em mulheres com história prévia de trombose, a terapia estrogênica por via oral determina aumento do número de casos de TEV, mas não existem trabalhos avaliando a via transdérmica.⁽²⁶⁻²⁹⁾ Em vista disso, em mulheres com LES, a preferência pela via transdérmica tem sido defendida por vários autores.^(21,30) No Consenso Brasileiro de Terapia Hormonal na Menopausa de 2018, há a recomendação de TH para mulheres pós-menopausadas e com LES, defendendo-se que a TH deve ser considerada uma contraindicação relativa e deve-se dar preferência para a via transdérmica,⁽³⁰⁾ estando em sintonia com a publicação de Taylor *et al.* (2020).⁽²¹⁾

Por outro lado, nas pacientes com LES, não se sabe até o momento se o risco de surgimento de *flare* moderada é menor com o uso de E2 por via transdérmica do que com o E2 por via oral, havendo, assim, necessidade de pesquisas nessa área.⁽⁴⁾ Quanto à dose, a probabilidade de apresentar TEV é maior com doses mais elevadas de estrogênios,⁽³¹⁾ sinalizando, portanto, a indicação de doses menores em mulheres lúpicas. Quanto à tibolona, não foi observada uma associação com o risco de TEV, quando usada em mulheres climatéricas com idade de 50 a 79 anos.⁽³¹⁾

Uma pesquisa realizada em nosso serviço com mulheres lúpicas e climatéricas mais jovens (idade média de 51 anos) comparou o uso da tibolona com placebo. Foi um estudo pequeno envolvendo 30 mulheres na pós-menopausa e acompanhadas pelo curto prazo de um ano. As pacientes não relatavam história prévia de trombose, o SLEDAI era baixo e aPL, negativa.

Observou-se melhora dos sintomas climatéricos e não houve diferenças no índice de atividade e nem na frequência de *flare* entre os grupos.⁽³²⁾ Sendo assim, nas pacientes com LES e sem contraindicação à TH, a tibolona poderia ser usada como uma segunda opção em pacientes climatéricas mais jovens. Para a proteção endometrial, existem alguns progestagênios do grupo dos pregnanos, como o AMP, e aqueles do grupo dos nor-pregnanos, que oferecem risco de desenvolver TEV.^(33,34) Já a progesterona (P4) micronizada e a didrogesterona, classificadas como um pregnano, apresentam menor risco de TEV.^(27,31,34-36)

Desse modo, em mulheres com LES que não apresentam contraindicações à TH, a proposta é usar E2 por via transdérmica, em menor dose, associado a didrogesterona e P4 micronizada. Outro tratamento hormonal recomendado para tratamento de fogachos, segundo a *North American Menopause Society* (NAMS),⁽³⁷⁾ é a P4 micronizada isolada, em doses maiores, que poderia ser prescrita para pacientes com LES. Com relação aos fitoestrogênios, existem relatos de que esses medicamentos podem exacerbar as *flares*, por isso não são recomendados.⁽⁴⁾

Outras medicações podem ser usadas para tratamento dos sintomas vasomotores, como os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) e os inibidores seletivos da recaptção da serotonina e norepinefrina (ISRSNs).⁽³⁸⁾ Essas drogas podem ser prescritas para as mulheres com LES e com contraindicações à terapia estrogênica. Nesses casos, para a prevenção de perda de massa óssea, deve ser incentivada a mudança do estilo de vida, como praticar exercícios físicos, ingerir alimentos ricos em cálcio e suplementação com carbonato de cálcio, se necessário, e vitamina D, e evitar o fumo e álcool. Nas pacientes com síndrome geniturinária da menopausa (SGM), é discutido o uso de estrogênio tópico.

Alguns estudos demonstram que o uso de terapia estrogênica via vaginal não aumenta o risco de TEV,⁽³⁹⁾ no entanto, em mulheres com alto risco de TEV, não foram realizados estudos prospectivos controlados.⁽⁴⁰⁾ Apesar dessa informação, alguns autores defendem que o uso dos estrogênios tópicos é autorizado nas pacientes com LES.⁽⁴⁾ Outra opção para essas mulheres seria o uso de hidratantes de uso vaginal, de três em três dias; naquelas com queixa de dispareunia de penetração, os lubrificantes devem ser associados. Finalmente, para concluir, descrevemos abaixo a conduta adotada no setor de Climatério do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto para pacientes portadoras de LES (Quadro 1).

Quadro 1. Conduta para pacientes climatéricas e com lúpus eritematoso sistêmico

1. Pacientes com LES estável ou inativo, sem história de SAF, com aPL negativa
a) Pacientes com síndrome climatérica
• TH sistêmica
1) E2 transdérmico, uso contínuo, dose baixa (0,5 a 0,75 mg/dia) associado a progestagênio
• Esquema contínuo: hidrogesterona 10 mg, ½ cp/dia, ou P4 micronizada 100 mg/dia
• Esquema sequencial: hidrogesterona 10 mg/dia ou P4 micronizada
• 200 mg/dia, em uso por 12 a 14 dias
2) Tibolona 1,25 mg/dia, uso contínuo
b) Pacientes apenas com SGM
• TH sistêmica: E2 transdérmico (como citado acima) e/ou
• TH estrogênica tópica:
• Estriol creme tópico 0,5 mg/g ou
• E2 cp de 10 µg/dia ou
• Promestrieno creme 10 mg/g ou óvulo de 10 mg
2. Pacientes com LES ativo ou com história de SAF ou com aPL positivo
a) Pacientes com síndrome climatérica
• ISRS/ISRSN; gabapentina
b) Pacientes com SGM
• Hidratantes vaginais de 3/3 dias
• Lubrificantes, se houver dispareunia de penetração

LES: lúpus eritematoso sistêmico; SAF: síndrome antifosfolípides; aPL: anticorpos antifosfolípides; TH: terapia hormonal; E2: estradiol; cp: comprimido; P4: progesterona; SGM: síndrome geniturinária da menopausa; ISRS: inibidor seletivo da recaptação da serotonina; ISRSN: inibidor seletivo da recaptação da serotonina e noradrenalina.

REFERÊNCIAS

- Belot A, Cimaz R. Monogenic forms of systemic lupus erythematosus: new insights into SLE pathogenesis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2012;10(1):21. doi: 10.1186/1546-0096-10-21
- Harry O, Yasin S, Brunner H. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: a review and update. *J Pediatr*. 2018;196:22-30.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.01.045
- Oku K, Atsumi T. Systemic lupus erythematosus: nothing stale her infinite variety. *Mod Rheumatol*. 2018;28(5):758-65. doi: 10.1080/14397595.2018.1494239
- Gompel A. Systemic lupus erythematosus and menopause. *Climateric*. 2020;23(2):109-15. doi: 10.1080/13697137.2019.1679113
- Lu LJ, Wallace DJ, Ishimore ML, Scofield RH, Weisman MH. Review: male systemic lupus erythematosus: a review of sex disparities in this disease. *Lupus*. 2010;19(2):119-29. doi: 10.1177/0961203309350755
- Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39(4):257-68. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.10.007
- Slæ M, Heshin-Bekenstein M, Simckes A, Heimer G, Engelhard D, Eisenstein EM. Female polysomy-X and systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(4):508-12. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.07.014
- Metry AM, Salmi IA, Baluschi FA, Yousef MA, Al Ismaili F, Hala A, et al. Systemic lupus erythematosus: symptoms and signs at initial presentations. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2019;18(2):142-50. doi: 10.2174/1871523018666181128161828
- Harden OC, Hammad SM. Sphingolipids and diagnosis, prognosis, and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2020;11:586737. doi: 10.3389/fimmu.2020.586737
- Meroni PL, Tsokos GC. Editorial: Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Front Immunol*. 2019;10:199. doi: 10.3389/fimmu.2019.00199
- Boddaert J, Huong DL, Amoura Z, Wechsler B, Godeau P, Piette JC. Late-onset systemic lupus erythematosus: a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(6):348-59. doi: 10.1097/01.md.0000147737.57861.7c
- Fernández M, Calvo-Alén J, Alarcón GS, Roseman JM, Bastian HM, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXI. Disease activity, damage accrual, and vascular events in pre- and postmenopausal women. *Arthritis Rheum*. 2005;52(6):1655-64. doi: 10.1002/art.21048
- Urowitz MB, Ibanez D, Jerome D, Gladman DD. The effect of menopause on disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2006;33(11):2192-8.
- Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013;310(13):1353-68. doi: 10.1001/jama.2013.278040
- Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):3-14. doi: 10.1007/s11239-015-1311-6
- Formiga F, Moga I, Nolla JM, Pac M, Mitjavila F, Roig-Escofet D. Loss of bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1995;54(4):274-6. doi: 10.1136/ard.54.4.274
- Giannelou M, Mavragani CP. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: a comprehensive update. *J Autoimmun*. 2017;82:1-12. doi: 10.1016/j.jaut.2017.05.008
- Liu Y, Kaplan MJ. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(5):441-8. doi: 10.1097/BOR.0000000000000528
- Tedeschi SK, Kim SC, Guan H, Grossman JM, Costenbader KH. Comparative fracture risks among United States medicaid enrollees with and those without systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(7):1141-6. doi: 10.1002/art.40818
- Salman-Monte TC, Torrente-Segarra V, Vega-Vidal AL, Corzo P, Castro-Dominguez F, Ojeda F, et al. Bone mineral density and vitamin D status in systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017;16(11):1155-9. doi: 10.1016/j.autrev.2017.09.011
- Taylor HS, Pal L, Sell E. Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwers; 2020.
- Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;142(12 Pt 1):953-62. doi: 10.7326/0003-4819-142-12_pt_1-200506210-00004
- Sánchez-Guerrero J, González-Pérez M, Durand-Carbajal M, Lara-Reyes P, Jiménez-Santana L, Romero-Díaz J, et al. Menopause hormonal therapy in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;56(9):3070-9. doi: 10.1002/art.22855
- Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):476-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209770

25. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(4):529-56. doi: 10.1002/art.41191
26. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lésqueve H, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007;115(7):840-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642280
27. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2020;371:m3873. doi: 10.1136/bmj.m3873
28. Rovinski D, Ramos RB, Figuera TM, Casanova GK, Spritzer PM. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2018;168:83-95. doi: 10.1016/j.thromres.2018.06.014
29. Høibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrøm E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy--results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb Haemost*. 2000;84(6):961-7.
30. Pompei LM, Machado RB, Wender CO, Fernandes CE; Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC). Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal na Menopausa. São Paulo: Leitura Médica; 2018.
31. Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2010;8(5):979-86. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03839.x
32. Vieira CS, Pereira FV, Sá MF, Louzada Júnior P, Martins WP, Ferriani RA. Tibolone in postmenopausal women with systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Maturitas*. 2009;62(3):311-6. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.12.021
33. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109-50. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166
34. Scarabin PY. Progestogens and venous thromboembolism in menopausal women: an updated oral versus transdermal estrogen meta-analysis. *Climacteric*. 2018;21(4):341-5. doi: 10.1080/13697137.2018.1446931
35. Hamoda H; British Menopause Society Women's Health Concern. The British Menopause Society and Women's Health Concern recommendations on the management of women with premature ovarian insufficiency. *Post Reprod Health*. 2017;23(1):22-35. doi: 10.1177/2053369117699358
36. Canonico M, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Olié V, Scarabin PY. Activated protein C resistance among postmenopausal women using transdermal estrogens: importance of progestogen. *Menopause*. 2010;17(6):1122-7. doi: 10.1097/gme.0b013e3181e102eb
37. The North American Menopause Society. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767-94. doi: 10.1097/GME.0000000000002028
38. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2015;22(11):1155-72. doi: 10.1097/GME.0000000000000546
39. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(8):CD001500. doi: 10.1002/14651858.CD001500.pub3
40. The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Panel. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020;27(9):976-92. doi: 10.1097/GME.0000000000001609