

Capítulo 13

CLIMATÉRIO

JÚLIA BENEVENUTO MOREIRA¹
MARIANA BARINO MELO¹
GABRIELA NEVES DE SOUZA¹
MARIA GUIMARÃES PETRY¹

1. Discente – Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – Suprema.

Palavras Chave: Climatério; Sintomas da menopausa; Menopausa

INTRODUÇÃO

Ao longo da vida a mulher apresenta diferentes ciclos hormonais que têm início com a menarca e se estendem até a menopausa, quando termina a ciclicidade. A liberação dos hormônios femininos pelos ovários, sob estímulo hipofisário, estabelece os diferentes períodos do ciclo hormonal feminino. O estrogênio e a progesterona são hormônios importantes no ciclo biológico feminino e determinam as características sexuais secundárias, a liberação do óvulo, manutenção da gestação e do comportamento feminino. (SELBAC *et al.*, 2018)

A perimenopausa refere-se aos sinais de declínio ovariano até 1 ano após a última menstruação da mulher. A menopausa é a data da última menstruação (constitui apenas um marco dentro do climatério). Já o climatério é caracterizado por uma diminuição significativa da produção de estrogênio e progesterona e pelo aumento dos níveis de hormônio folículo-estimulante (FSH) (HAO *et al.*, 2022; UFJF, 2009). Ele consiste em uma fase biológica e não um processo patológico que compreende a transição entre o período reprodutivo e o não reprodutivo da mulher (pós-menopausa) (MS, 2008).

Durante o climatério, há algumas mudanças decorrentes do declínio da função ovariana. Essas mudanças podem ocorrer em maior ou menor intensidade e são diretamente relacionadas à diminuição dos níveis de estrogênio. No entanto é fundamental que haja, nessa fase da vida, um acompanhamento sistemático visando à promoção da saúde, o diagnóstico precoce, o tratamento imediato dos agravos e a prevenção de danos (MS, 2008).

Epidemiologia

A idade em que ocorre a menopausa parece estar geneticamente programada para cada mulher, pelo número de folículos ovarianos, mas pode ser influenciada por diversos fatores, como: fatores socioeconômicos e culturais, paridade, tabagismo, altitude e nutrição. Mulheres que apresentam longa jornada de trabalho e exercem atividades estressantes têm mais chance de entrar na menopausa mais cedo (FEBRASGO, 2010).

Há diferenças culturais como na Índia, onde as mulheres anseiam pela menopausa, visto que esse período as coloca em posição mais elevada socialmente. Além disso, sabe-se que mulheres nulíparas têm menopausa mais precocemente, enquanto múltiparas apresentam menopausa mais tardia (FEBRASGO, 2010).

Estudos demonstram que o tabaco antecipa a menopausa em 12 a 18 meses. Essa antecipação em fumantes tem sido explicada pela deficiência estrogênica causada diretamente pelo tabaco. Assim como mulheres com nutrição deficiente e baixo peso apresentam precocemente a idade da menopausa (FEBRASGO, 2010).

Esses fatores explicam a variação da idade da menopausa nos diferentes países: México – 44,3 anos; África do Sul – 46,7 anos; China – 48,9 anos; Arábia Saudita – 48,9 anos; Bélgica – 50,0 anos; Inglaterra – 50,7 anos; Estados Unidos – 51,4 anos e Holanda – 51,4 anos. No Brasil, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, a média etária da ocorrência da menopausa é de 48 anos (FEBRASGO, 2010).

Fisiopatologia

A senescência ovariana é um processo que se inicia efetivamente na vida intrauterina, no interior do ovário embrionário, em razão da atresia de oócitos programada. Há uma diminuição progressiva do número de folículos primordiais desde a vida fetal até a menopausa. O número de folículos passa de 7 milhões na vigésima semana de vida intrauterina, aproximadamente 2 milhões de folículos primordiais ovarianos que nascem com a menina e dos quais existem em média quatrocentos mil na ocasião da puberdade para 10 mil na idade de 40 anos e somente algumas centenas ainda a acompanham no climatério e os demais evoluem contínua e permanentemente para a atresia na evolução do ovário pré-menopáusico. (FILHO *et al.*, 2017; MS, 2008; HOFFMAN, *et al.*, 2014).

Há, também, uma diminuição do tamanho dos ovários. O volume médio dos ovários na menacme é de 8 a 9 centímetros e passa para aproximadamente 2 a 3 centímetros alguns anos após a menopausa. A redução mais proeminente ocorre no córtex devido à intensa diminuição do número e das dimensões dos folículos. Pode-se ainda observar fibrose intensa e esclerose arteriolar obliterante, fenômenos que contribuem para o aspecto irregular do ovário na pós-menopausa. Ocorre ainda a deposição de pigmentos e aumento da espessura da túnica albugínea (FILHO *et al.*, 2017; MS, 2008).

A produção hormonal de estrogênios e de androgênios, com predomínio do estradiol durante todo o período reprodutivo, tende a oscilar significativamente durante os anos que antecedem a cessação dos ciclos, diminuindo gradativamente com a instalação da menopausa. Isso ocorre devido às mudanças no eixo hipotálamo-hipofisário-ovariano, e que são responsáveis pela irregularidade menstrual associada com

esse período (FILHO *et al.*, 2017; MS, 2008). Durante os anos reprodutivos, o estrogênio e a progesterona exercem feedback positivo e negativo sobre a produção das gonadotrofinas hipofisárias e sobre a amplitude e a frequência da liberação de Hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH). Por sua vez, a Inibina que é produzida nas células da granulosa exerce uma importante influência no feedback negativo sobre a secreção de FSH pela adeno-hipófise (HOFFMAN *et al.*, 2014).

Os ciclos, inicialmente, tendem a encurtar. Paralelamente, observa-se um aumento progressivo de FSH (o hormônio luteinizante – LH – ainda permanecendo normal) que leva o aumento da resposta folicular ovariana. Esse aumento, por sua vez, produz elevação global nos níveis de estrogênios. O FSH eleva-se isoladamente no início, gerando uma diminuição da sensibilidade hipotálamo-hipofisária ao feedback do estradiol, que está em níveis normais ainda, e diminuição da inibina, que exercia feedback negativo sobre a secreção de FSH. Após isso, o LH eleva-se também: um ano antes da menopausa a taxa de FSH já se encontra 10 a 15 vezes aumentada e o LH, 3 vezes mais alto, em comparação com os níveis de uma fase folicular normal. Essa hipersecreção gonadotrófica permanece por toda a vida. No final da transição menopáusica, a mulher apresenta redução da folliculogênese e maior incidência de ciclos anovulatórios (alternando ciclos curtos com ciclos longos) e a ovulação torna-se mais rara até desaparecer (MS, 2008; HOFFMAN, *et al.*, 2014). As hemorragias de privação ocorrem irregularmente, já que não existe mais a ciclicidade. Apesar disso, após a menopausa permanece uma produção basal de estrona, androstenediona, testosterona e mínima de estradiol e progesterona (MS, 2008).

Manifestações clínicas

Os níveis estrogênicos exercem papel coadjuvante de maior ou menor importância sobre a maioria das manifestações clínicas no período climatérico, mas de fato estarão implicados inúmeros outros fatores, como perfil psicológico, de sua vida sexual e social e, sobretudo, da forma como ela encara o climatério e o envelhecimento (FILHO *et al.*, 2017).

As primeiras manifestações clínicas na perimenopausa são as alterações menstruais (FILHO *et al.*, 2017). Durante a fase da transição menopausal, os ciclos menstruais apresentam variações na regularidade e nas características do fluxo. Inicialmente pode ocorrer encurtamento gradativo da periodicidade, devido à maturação folicular acelerada e consequente ovulação precoce, o que pode ser seguido por uma fase lútea com baixa produção de progesterona e instalação de fluxo diminuído ou aumentado (MS, 2008). Com o evoluir da insuficiência ovariana se constata ciclos com fluxo escasso e, finalmente, instala-se a menopausa (FILHO *et al.*, 2017).

Os mais comuns sintomas da menopausa capazes de afetar a qualidade de vida são os relacionados com a termorregulação, que podem ser descritos como ondas de calor, fogachos e suores noturnos (HOFFMAN, *et al.*, 2014). Sua intensidade varia desde muito leves a intensos, ocorrendo esporadicamente ou várias vezes ao dia e durando alguns segundos a 30 minutos (MS, 2008). O período de duração dos fogachos é de 3 a 5 anos, se encerrando, na maioria das vezes, sem que qualquer tratamento seja feito. Entretanto, algumas mulheres irão permanecer por vários anos após a menopausa (FILHO *et al.*, 2017).

Os sintomas neuropsíquicos compreendem a labilidade emocional, ansiedade, irritabilidade, melancolia, baixa de autoestima, tristeza e

depressão, podendo apresentar-se isoladamente ou em conjunto em algum período do climatério em intensidade variável (MS, 2008).

Além disso, alguns sintomas e sinais clínicos relacionados ao processo de envelhecimento podem ocorrer durante o climatério (MS, 2008). São comuns as queixas de disfunções sexuais, muitas vezes associadas à atrofia urogenital, como secura vaginal, dispareunia, poliúria, urgência e incontinência urinária. Essas queixas, ao contrário da sintomatologia vasomotora, têm manifestação mais tardia, com incidência variável (FEBRASGO, 2016).

A osteoporose é um distúrbio ósseo metabólico que tem uma etiologia multifatorial, mas o papel dos estrógenos tem sido estudado, mostrando que atuam tanto antagonizando os efeitos do paratormônio que estimula a reabsorção óssea como também ao nível de receptores estrogênicos nas células do osso. As principais manifestações são as fraturas que ocorrem mais frequentemente nas vértebras, terço distal do rádio, fêmur, úmero e pequenos ossos periféricos (FILHO *et al.*, 2017).

Propedêutica

Durante o climatério, é essencial que a mulher seja avaliada de forma individualizada para que suas necessidades de prevenção de doenças e promoção de saúde sejam supridas, detectando tão cedo quanto possível doenças como hipertensão, cardiopatia, diabetes mellitus e câncer. Deve-se ainda avaliar no geral aspectos da audição, visão, dentição e metabolismo ósseo. A anamnese e o exame físico completos são fundamentais e deverão ser realizados periodicamente (FILHO *et al.*, 2017; BACCARO *et al.*, 2022).

Para rastreio do câncer de mama, a Febrasgo sugere que, para mulheres com risco habitual, seja iniciado aos 40 anos e a mamografia é o exame recomendado, com periodicidade anual

(se estiver normal) (BACCARO *et al.*, 2022). Já a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda mamografias de triagem a cada 2 anos para mulheres entre 50 e 69 anos. Avaliações clínicas das mamas e autoexame não são recomendados (FILHO *et al.*, 2017).

Já para rastreio do câncer de colo uterino, o Ministério da Saúde do Brasil recomenda o exame citopatológico como método de escolha para o rastreamento de lesões precursoras, iniciando aos 25 anos de idade para mulheres que já iniciaram atividade sexual, com intervalo anual entre os dois primeiros exames. Se os dois primeiros resultados forem normais, a coleta passa a ser realizada com intervalo trienal (INCA, 2016).

Para rastreio de câncer colorretal no Brasil, o Ministério da Saúde considera que pessoas com risco habitual devem realizar pesquisa de sangue oculto nas fezes, anualmente, ou colonoscopia, a partir dos 50 anos (BACCARO *et al.*, 2022).

Após a menopausa, o efeito benéfico do estrogênio endógeno no sistema cardiovascular é mitigado, e o número de eventos cardiovasculares aumenta, devendo-se rastrear fatores de risco como diabetes mellitus, hipertensão arterial, dislipidemia, tabagismo e obesidade (BACCARO *et al.*, 2022). Os exames laboratoriais obrigatórios são triglicérides, colesterol total e frações, glicemia de jejum e os facultativos (a critério clínico), FSH, Hormônio Tireoestimulante (TSH), entre outros (FEBRASGO, 2016).

A identificação das pacientes de risco para osteoporose é também considerada fundamental na assistência à mulher climatérica (FEBRASGO, 2016). Recomenda-se que a densitometria óssea seja realizada em todas as mulheres acima dos 65 anos de idade e inferior a 65

anos que apresentem algum fator de risco para baixa massa óssea (BACCARO *et al.*, 2022).

A ultrassonografia pélvica no climatério está indicada nas seguintes situações: diagnóstico de doenças endometriais e ovarianas; sangramento genital; massa pélvica a esclarecer (FILHO *et al.*, 2017). Já o rastreamento de Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs) deve ser realizado com base nos dados da história clínica de cada paciente (BACCARO *et al.*, 2022).

Terapia hormonal

No período do climatério, durante a transição menopáusica, ocorre diminuição dos níveis de estrogênio ocasionada pelo declínio da função ovariana. Em média, 60% das mulheres sofrem com os sintomas próprios desse período, dos quais os mais característicos e denunciativos do déficit hormonal subjacente são os sintomas vasomotores, que são ondas de calor e sudorese noturna, conhecidos como “fogachos” e os sintomas urogenitais. A terapêutica hormonal (TH) é considerada o melhor tratamento para esses sintomas e é indicada com grande frequência como medida terapêutica para aliviá-los nessa etapa da vida, com benefícios consideráveis para a qualidade de vida das pacientes que recebem esse tratamento (FEBRASGO, 2016).

A TH não é uma medida isolada e única, por isso deve ser parte de uma estratégia global que inclui, entre outras ações, recomendações sobre o estilo de vida relativas à dieta, exercícios, tabagismo e álcool com o objetivo de manter a saúde das mulheres na pós-menopausa. A terapêutica deve ser individualizada e ajustada de acordo com os sintomas, as necessidades de prevenção, a história pessoal e familiar, os resultados de investigações pertinentes, as preferências da mulher e suas expectativas (FEBRASGO, 2016).

Critérios para indicação da TH:

A TH tem indicação não contestada para as seguintes situações clínicas:

1. Tratamento dos sintomas vasomotores graves e moderados: a TH é o tratamento mais efetivo para os sintomas vasomotores na peri e na pós-menopausa, sendo especialmente indicada para mulheres sintomáticas, abaixo dos 60 anos e com menos de 10 anos de menopausa (FEBRASGO, 2016);

2. Tratamento dos sintomas relacionados à atrofia urogenital: a terapia estrogênica vaginal é efetiva e preferível para tratamento de sintomas isolados da atrofia vaginal e dispareunia (FEBRASGO, 2016);

3. Tratamento e prevenção de fraturas osteoporóticas em mulheres na pós-menopausa (FEBRASGO, 2016).

Critérios de contraindicação da TH:

São consideradas contraindicações absolutas para TH:

4. Doença trombótica ou tromboembólica venosa atual;

5. Doença hepática descompensada;

6. Câncer de mama aguardando tratamento.

Janela de oportunidade:

A observação de que quanto mais precoce o início da TH maior o benefício alcançado originou o conceito de janela de oportunidade. O raciocínio baseia-se na prevenção dos efeitos deletérios do hipoestrogenismo nos tecidos-alvo, quando a TH é iniciada precocemente. No desfecho clínico relacionado à doença coronariana, por exemplo, há: início precoce, menor dano inflamatório no endotélio vascular, menor probabilidade de desenvolvimento de aterosclerose e menor chance de infarto do miocárdio (FEBRASGO, 2016).

Por quanto tempo manter a TH:

A duração do tratamento da sintomatologia climatérica com a TH na pós-menopausa continua sendo um assunto controverso. A controvérsia baseia-se na avaliação do tempo de tratamento em que a TH é benéfica e supera a ocorrência de eventuais riscos. Entre os riscos que podem ser motivo de limitar o tempo de utilização da TH, o câncer de mama é o mais importante (FEBRASGO, 2016).

Desse modo, deve-se ressaltar que o tempo de manutenção da TH deve ser considerado de acordo com os objetivos da prescrição e com os critérios de segurança na utilização. O uso da TH é uma decisão individualizada para a qual a qualidade de vida e os fatores de risco como idade, tempo de pós-menopausa, risco individual de tromboembolismo, doença cardiovascular e câncer de mama devem sempre ser avaliados (FEBRASGO, 2016).

Vias de administração:

O estradiol e o progestógeno, quando administrados por via não oral, impedem o metabolismo de primeira passagem pelo fígado, ocasionando, assim, menor potencial para estímulo das proteínas hepáticas, fatores de coagulação e perfil metabólico neutro, o que pode ser mais favorável em termos de risco cardiovascular e fenômenos tromboembólicos. O risco de tromboembolismo venoso se mostrou menor quando usado o estradiol por via transdérmica comparado com o estradiol por via oral. A primeira passagem uterina da administração vaginal de progestógenos acarreta concentrações locais adequadas e boa proteção endometrial com níveis sistêmicos do progestógeno menores (PARDINI, 2014).

Segundo a **Tabela 13.1**, há vantagens e desvantagens em relação às vias de administração dos hormônios.

Tabela 13.1 Vias de administração do estrógeno.

	Via oral	Via não oral
Vantagens	Mais difundida Custo menor Menos alérgica Aumento de HDL Diminuição do LDL	Relação E2/E1 > 1 Queda do triglicerídeos Evita os efeitos da passagem hepática.
Desvantagens	Angiotensinogênio Aumento de SBGH, TBG e CBG. Aumento do triglicerídeos Relação E2/E1 < 1	Custo maior Alergia cutânea local 2-24% Impacto discreto no HDL e LDL

Fonte: Adaptado de Pardini, 2014.

Classificação dos estrógenos:

- **Sintéticos:** os principais são o etinilestradiol, mestranol, quinestrol e dietilestilbestrol. Devido ao fato de não serem oxidados pela desidrogenase que oxida o 17- β estradiol, seu efeito no fígado é acentuado, levando-o à produção de proteínas como SHBG, substrato de renina e outras, às vezes indesejáveis, independentemente da via de administração. Por esse motivo, embora exerça efeito no osso, seu uso é restrito aos anticoncepcionais orais (PARDINI, 2014).

- **Naturais:** os mais frequentemente utilizados na TH são os estrogênios conjugados e o estradiol transdérmico ou percutâneo, seguidos pelo valerianato de estradiol e o estradiol micronizado. Quando administrados por via oral, todos resultam em níveis mais elevados de estrona e seus conjugados do que de estradiol, sendo que essa transformação se processa na mucosa gastrointestinal e no fígado. O estriol, apesar de provocar poucos efeitos colaterais, não previne a perda de massa óssea. Tanto os estrogênios sintéticos como os naturais têm se mostrado úteis na preservação da massa óssea e na melhora da sintomatologia, entretanto na terapia de reposição hormonal do climatério e menopausa

os naturais estão mais indicados (PARDINI, 2014).

- **Progestágenos:** a associação do progestágeno ao estrógeno é obrigatória em pacientes com útero intacto ou em pacientes com histerectomia parcial em que existe resíduo de cavidade endometrial. A indicação primária da adição do progestágeno à estrogénoterapia refere-se à proteção endometrial contra a hiperplasia e o adenocarcinoma associados à reposição isolada de estrógeno. Não está recomendada quando baixas doses de estrógeno são administradas por via vaginal no tratamento da atrofia vaginal isoladamente (PARDINI, 2014).

Esquemas terapêuticos:

São inúmeras as formas de administrar a TH, visando ao alívio dos sintomas e, acima de tudo, à proteção endometrial quando associamos a progesterona e estrógeno. Os consensos atuais recomendam minimizar a exposição ao progestágeno. Os esquemas combinados podem ser cíclicos ou contínuos. No primeiro o estrógeno é dado de forma contínua e o progestágeno é dado 10-12 dias por mês e, no segundo, ambos são administrados conjuntamente de forma ininterrupta. No esquema cíclico, a mulher apre-

senta sangramento ao final de cada ciclo de progesterona e, no contínuo, a grande maioria entra em amenorreia. Quando isso não ocorre, devemos investigar as condições do endométrio. De qualquer forma, a escolha do esquema é sempre individualizada, priorizando-se a vontade da paciente e o tempo de menopausa (PARDINI, 2014).

Terapias alternativas:

a) **Tibolona:** é um esteroide sintético aprovado em 90 países para tratar os sintomas menopausais e, em 45 países, está aprovado para prevenção de osteoporose. A tibolona também diminui os níveis circulantes de SHBG aumentando a testosterona livre e contribuindo para a androgenicidade da droga. A tibolona alivia os sintomas vasomotores, melhora a atrofia urogenital, previne a perda de massa óssea e acarreta aumento da densidade óssea. Devido ao seu perfil androgênico, pode melhorar a libido e elevar os níveis de Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL) circulantes. Prescreve-se a tibolona de forma contínua acarretando atrofia endometrial com consequente amenorreia (PARDINI, 2014).

b) **Raloxifeno:** exerce efeitos estrogênicos no osso e lípides e antiestrogênicos na mama, no útero, no epitélio vaginal e em centros cerebrais promotores dos fogachos. Como resultado de suas ações antiestrogênicas, o raloxifeno reduz a incidência de câncer de mama e endométrio, entretanto piora os sintomas vasomotores (PARDINI, 2014).

Riscos e benefícios:

Com base na literatura disponível, atualmente o TH é indicado apenas para tratamento de sintomas vasomotores e atrofia vaginal, bem como para prevenção ou tratamento de osteoporose. O padrão atual de atenção à saúde reco-

menda reavaliar a necessidade de manter a terapia em intervalos de 6 a 12 meses. Portanto, em mulheres que necessitem de prevenção ou tratamento em longo prazo de osteoporose, a melhor opção provavelmente é o uso de agentes com ação específica sobre os ossos (HOFFMAN, *et al.*, 2014).

Benefício definido em:

- **Sintomas vasomotores:** os sintomas vasomotores (fogachos) sem tratamento, podem desaparecer em um a dois anos, o que justifica terapia por curto prazo. Tratamentos combinados não diferiram significativamente do uso de estrógenos isolados, demonstrando que a associação desses a progestógenos não conferiu maior alívio dos sintomas vasomotores. Desse modo, é importante considerar que progestógenos raramente são empregados de forma isolada para manejo dos sintomas e, quando o são, necessitam de doses elevadas (de 20 a 400 mg/dia de acetato de medroxiprogesterona, por via oral), frequentemente determinando ocorrência de efeitos indesejáveis (WANNMAHER & LUBIANCA, 2004).

- **Sintomas urogenitais:** estrógenos têm-se mostrado úteis no controle de ressecamento da mucosa vaginal e dispareunia associados à deficiência hormonal na menopausa. Ensaios clínicos randomizados evidenciaram melhora significativa da lubrificação vaginal com a administração de estrógenos, independentemente da via empregada. A administração vaginal de estrógeno é eficaz e acarreta menos efeitos adversos (WANNMAHER & LUBIANCA, 2004).

Benefício provável em:

- **Redução de fraturas por osteoporose:** estudos mostram que usuárias correntes de TH, quando comparadas às não usuárias, tiveram diminuição de risco de cerca de 6% para cada ano de terapia. O benefício perdurou por cinco anos

após a suspensão do uso continuado, além dos quais grande parte do efeito protetor foi perdido. Dez anos após a suspensão, densidade óssea e risco de fratura mostraram-se similares entre usuárias e não-usuárias de estrógenos (WANNMAHER & LUBIANCA, 2004).

Risco definido ou ineficácia em:

- **Tromboembolismo venoso:** TH aumenta o risco de fenômenos tromboembólicos em duas vezes aproximadamente, risco esse incrementado pela obesidade, trombofilia, idade superior a 60 anos, cirurgia e imobilização. A via de administração do estrógeno, a dosagem e o tipo de progestágeno associado ao estrógeno podem afetar o risco do evento tromboembólico. A terapia combinada com estrógeno mais progesterona aumenta o risco de tromboembolismo quando comparado com a monoterapia estrogênica. A reposição estrogênica por via transdérmica tem se mostrado mais segura quanto aos fenômenos tromboembólicos que a via oral (WANNMAHER & LUBIANCA, 2004).

- **Endométrio:** a administração de estrógeno sem oposição induz a estímulo do endométrio, aumentando risco de hiperplasia endometrial. A associação estroprogestativa confere proteção endometrial e, por isso, as mulheres com útero devem receber a associação com progestágeno por, no mínimo, 12 dias por mês nos esquemas sequenciais. Por outro lado, os esquemas combinados contínuos conferem uma proteção endometrial maior quando comparados aos esquemas cíclicos (WANNMAHER & LUBIANCA, 2004).

- **Acidente vascular cerebral:** o risco de acidente vascular cerebral (AVC) aumenta exponencialmente com o avançar da idade e a TH não reduz a incidência de AVC em mulheres idosas com doença vascular pré-existente. O risco de AVC, além da idade, também pode ser dependente da dose, da via de administração do

estrógeno e da associação com progestágenos. A via não oral em alguns estudos está associada a um menor risco de AVC (PARDINI, 2014).

- **Cognição:** diversos estudos sugerem que se o estrógeno for prescrito na mulher jovem em perimenopausa acarreta uma diminuição do risco de doença de Alzheimer ou retarda seu aparecimento. Contudo, a TH não está indicada para a prevenção primária ou secundária de demência, uma vez que o estrógeno parece possuir diferentes efeitos no cérebro dependentes da idade da paciente, idade no início da reposição, tipo de menopausa (natural ou induzida) e tipo de reposição utilizada (PARDINI, 2014).

-- **Mama:** o grau de associação entre o câncer de mama e a TH continua controverso. Entretanto, o único dado considerado com grau de evidência A é que a administração de estrógeno isolado ou associado à progesterona aumenta a percentagem de densidade mamária (PMD) e o raloxifeno diminui o risco de câncer de mama (PARDINI, 2014).

- **Doença cardiovascular:** o consenso da sociedade internacional de menopausa afirmou que a TH não está contraindicada a mulheres hipertensas e, em alguns casos, a TH pode reduzir a pressão arterial. Por outro lado, a TH está contraindicada a mulheres com história de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e embolia pulmonar (PARDINI, 2014).

Terapia não hormonal:

A terapia com estrogênios permanece como a mais efetiva para os sintomas vasomotores. No entanto, em decorrência de contraindicações ou pelos conceitos próprios do que seja seguro, muitas mulheres relutam em utilizá-la. Alguns tratamentos farmacológicos não hormonais têm sido avaliados em estudos randomizados, clínicos e prospectivos para alívio destes sintomas. (FÉLIX LMC, *et al.*, 2009)

Atualmente, os inibidores de recaptação seletiva da serotonina (SSRIs) e os inibidores de recaptação da serotonina e norepinefrina (SNRIs) são os agentes mais estudados para mulheres sintomáticas com ou sem história prévia de câncer de mama. Contudo, há outros medicamentos que vem se mostrando eficazes no tratamento para mulheres que não desejam ou não podem tratar com estrogênio, os veremos a seguir (FÉLIX LMC, *et al.*, 2009).

Antidepressivos

Os agentes da família dos inibidores seletivos de recaptação da serotonina e os inibidores de recaptação de serotonina e norepinefrina (SSRI/ SNRI) reduzem os fogachos de 50 a 60% segundo estudos clínicos placebo-controlados (FÉLIX LMC, *et al.*, 2009).

Para o tratamento de sintomas vasomotores, foi evidenciado que a utilização de Venlafaxina 75mg/dia tem sido efetiva na redução significativa na percepção dos fogachos (FÉLIX LMC, *et al.*, 2009).

Investigadores avaliaram a eficácia do citalopram (SSRI) em nove meses de estudo placebo-controlado, que incluiu 150 mulheres na pós-menopausa. Nos seis meses de terapia, fogachos foram reduzidos em 58, 62 e 64% nos grupos de placebo, fluoxetina e citalopram, respectivamente (FÉLIX LMC, *et al.*, 2009).

Isoflavonas

As isoflavonas são as formas mais comuns de fitoestrógenos e são encontradas na soja, produtos de soja (leite de soja, tofu, bebidas de soja e farinhas de soja), lentilhas, ervilhas verdes e alfafa e brotos de feijão (CARBONEL *et al.*, 2018).

Uma capacidade de ligação seletiva de alta afinidade aos receptores de estrogênio, permite que esses compostos químicos se envolvam em atividade estrogênica em tecidos humanos (CARBONEL *et al.*, 2018).

As isoflavonas desempenham muitos papéis na compensação de diversos sintomas da menopausa, entretanto ainda persistem dúvidas sobre os efeitos benéficos das isoflavonas no sistema reprodutor feminino e seus apêndices, principalmente nos seios. Portanto, há uma demanda por estudos baseados em evidências do consumo de isoflavonas na prevenção e tratamento dos efeitos indesejáveis do hipoestrogenismo. A exigência está sendo atendida por meio de estudos experimentais e epidemiológicos (CARBONEL *et al.*, 2018).

Anticonvulsivantes

A gabapentina é um anticonvulsivante aprovado pela *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos como terapia adjuvante para convulsões parciais e neuralgia pós-herpética. Estudos mostraram que a gabapentina é segura e eficaz no tratamento de fogachos (ALLAMEH *et al.*, 2013).

Seu mecanismo de ação para aliviar os fogachos é desconhecido. A droga possivelmente afeta os centros termorreguladores no hipotálamo e pode possuir propriedades nociceptivas devido aos seus sítios de ligação de alta afinidade nos canais de cálcio. A Sociedade Norte-Americana de Menopausa e o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas recomendam o uso de gabapentina como uma opção para controlar os fogachos em mulheres que não desejam tomar suplementos contendo estrogênio (ALLAMEH *et al.*, 2013).

Terapia não medicamentosa:

Mente-corpo:

Controle do estresse, relaxamento, respiração profunda e ioga podem ser úteis para algumas pessoas, mas os resultados do estudo foram inconsistentes; no entanto, essas abordagens provavelmente não são prejudiciais e podem ter

outros benefícios. Outras abordagens, como hipnose, bloqueio do gânglio estrelado (entorpecimento de um nervo no pescoço com uma injeção) e acupuntura também não demonstraram reduzir os fogachos, embora algumas pessoas as considerem úteis (possivelmente devido a um efeito placebo) (INNES *et al.*, 2011).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

ALLAMEH, Z. *et al.* Comparison of Gabapentin with Estrogen for treatment of hot flashes in post-menopausal women. *Journal of Research in Pharmacy Practice*. v. 2, n. 2, p 64-69, 2013.

BACCARO, L.F. *et al.* Propedêutica mínima no climatério. *Femina*, v. 50, p. 263, 2022.

CARBONEL, A.A.F. *et al.* Isoflavones in gynecology. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, v. 64, n. 6, p. 560–564, 2018.

FILHO, A.X.F. *et al.* Manual de Ginecologia da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília. Editor: Editora Luan Comunicação. Brasília; 2017. p.109-137.

HAO, S.M. *et al.* The effect of diet and exercise on climacteric symptomatology. *Asia Pac J Clin Nutr*, v. 31, p. 362-370, 2022.

INNES, K.E. *et al.* Mind-body therapies for menopausal symptoms: a systematic review. *Maturitas*. v. 66 (2), p. 135-149, 2010.

PARDINI, D. Terapia de reposição hormonal na menopausa. *Arq Bras Endocrinol Metab.*, v. 2, p. 172-180, 2014.

SELBAC, M.T. *et al.* Mudanças comportamentais e fisiológicas determinadas pelo ciclo biológico feminino – climatério à menopausa. *Aletheia*, v. 51, no 1-2, 2018.

WANNMAHER, L. & LUBIANCA, J.N. Terapia de reposição hormonal na menopausa: evidências atuais. *Projeto de Medicamentos e Tecnologias*, v. 1, p.1-5, 2004.

HOFFMAN, *et al.* editor. AMGH Editora Ltda. *Ginecologia de Williams*. New York: The McGraw-Hill Global Education Holdings; 2014.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Rio de Janeiro; 2016.

MS - Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. editor. Editora do Ministério da Saúde. *Manual de Atenção à Mulher no Climatério / Menopausa*. Brasília; 2008.

FEBRASGO. Urbanetz AA. *Ginecologia e obstetrícia Febrasgo para o médico residente*. São Paulo: Manole; 2016.

FEBRASGO. Climatério: conceitos, etiopatogenia, endocrinologia e epidemiologia, 2010. Disponível em: <https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4236559/mod_page/content/3/Climaterio.pdf>. Acesso em 20 Abr. 2023.

UFJF - Universidade Federal de Juiz de Fora. *Menopausa e climatério*, 2009. Disponível em: < https://drive.google.com/file/d/1f_THtynY_tp3GI8_PjZ5suevu8Lc5ORJ/view>. Acesso em 15 Abr. 2022.