EPIDEMIOLOGIA, INTERVENÇÕES, CASOS CLÍNICOS E POLÍTICAS DE SAÚDE

Edição XXX

SAÚDE DA MULHER

Capítulo 26

IMPACTOS HORMONAIS E METABÓLICOS DA MENOPAUSA NA QUALIDADE DE VIDA FEMININA

GEORGIA AZEVEDO OLIVEIRA TRAICHEL[1]
ALICE MÜLLER VERENO[2]
ANA CLARA MARQUES CURI[2]
EDUARDA DÓRIO ASSAD[2]
GRAZIELLA ROSETTI MUNIZ[2]
ISABELLA MIRANDA DE ALMEIDA[2]
LAÍS DE OLIVEIRA TRAICHEL[2]

[1]Docente da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (Emescam), Vitória, Espírito Santo, Brasil. Mestra em Bioquímica, Médica Endocrinologista.
[2]Acadêmicas de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (Emescam), Vitória, Espírito Santo, Brasil.

Palavras-chave: *Climatério; Metabolismo; Qualidade de Vida.*

DOI 10.59290/2005410392

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Com o aumento da expectativa de vida, as mulheres hoje passam cerca de um terço da vida na pós-menopausa. Embora essa fase seja definida retrospectivamente após doze meses consecutivos de amenorreia, o processo biológico que a antecede está longe de ser um evento súbito: a perimenopausa estabelece uma transição que pode se prolongar por vários anos e cuja instabilidade hormonal gera manifestações clínicas em grande parte das mulheres (SANTORO *et al.*, 2021).

A necessidade de mapear essa cronologia impulsionou a padronização do estadiamento do envelhecimento ovariano pelo sistema STRAW+10 (*Stages of Reproductive Aging Workshop* + 10) (HARLOW *et al.*, 2012), reflexo de uma evolução conceitual importante: longe de um desfecho reprodutivo isolado, a menopausa hoje é compreendida como uma transição neuroendócrina (BRINTON *et al.*, 2015) e cardiometabólica sistêmica (EL KHOUDARY *et al.*, 2020), concentrando, em um intervalo relativamente curto ao redor da última menstruação, alterações vasculares, lipídicas e neurológicas, além de perda acelerada de densidade óssea (KHOSLA *et al.*, 2012) e massa muscular (CRITCHLOW *et al.*, 2023). Esses processos refletem, em graus variados, efeitos da transição menopausal que podem ocorrer de forma independente ou somar-se às alterações decorrentes do envelhecimento cronológico.

O foco tradicional nos sintomas vasomotores tende a deixar em segundo plano repercussões que podem se instalar de forma silenciosa, como a redistribuição central da gordura e a resistência à insulina, alterações funcionais das lipoproteínas, a perda acelerada de massa óssea e muscular, as alterações cognitivas e do humor e a síndrome geniturinária. O resultado é o subdiagnóstico de condições que, quando reconhecidas precocemente, podem ser prevenidas, atenuadas ou manejadas por intervenções disponíveis (EL KHOUDARY *et al.*, 2020; STURDEE; PANAY, 2010).

Com base nisso, este capítulo revisa, de forma integrada, a fisiopatologia e as manifestações clínicas do climatério nos eixos metabólico, cardiovascular, musculoesquelético, neurológico e geniturinário, além de apresentar um panorama das estratégias de manejo disponíveis. O objetivo é oferecer ao profissional de saúde um referencial contemporâneo sobre as repercussões sistêmicas desse período, favorecendo o reconhecimento precoce dessas alterações e uma abordagem preventiva e terapêutica mais oportuna, com vistas à preservação da autonomia funcional e da qualidade de vida da mulher durante o envelhecimento.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, baseada em buscas bibliográficas orientadas por eixos temáticos, com o objetivo de integrar as principais evidências sobre as repercussões hormonais, metabólicas, cardiovasculares, neuroendócrinas, musculoesqueléticas e geniturinárias do climatério, bem como as estratégias contemporâneas de manejo clínico.

O conteúdo foi organizado em eixos temáticos previamente definidos: fisiologia hormonal da transição menopausal; metabolismo e composição corporal; risco cardiovascular; transição neuroendócrina e saúde mental; síndrome geniturinária da menopausa; saúde óssea e muscular; e manejo terapêutico. Após a seleção das evidências, os conteúdos dos diferentes eixos foram submetidos a revisão crítica e integração conceitual, com o objetivo de assegurar coerência entre as seções e correspondência entre as afirmações apresentadas e as referências citadas.

As buscas bibliográficas foram realizadas entre julho e agosto de 2026, predominantemente na base PubMed, com complementação pela Embase no eixo referente à síndrome geniturinária da menopausa. Foram utilizados descritores controlados e termos livres relacionados a *menopause, menopausal transition, perimenopause, estrogen, metabolism, body composition, insulin resistance, cardiovascular disease, bioenergetics, cognition, vasomotor symptoms, genitourinary syndrome, osteoporosis, sarcopenia, skeletal muscle e hormone therapy,* combinados pelos operadores booleanos AND e OR, conforme o eixo investigado.

Foram priorizadas diretrizes, documentos de posicionamento de sociedades científicas, revisões sistemáticas, metanálises e revisões de escopo. Estudos primários, incluindo ensaios clínicos randomizados, estudos longitudinais, transversais e experimentais, foram incluídos quando necessários para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos ou para complementar questões não suficientemente abordadas pelas evidências secundárias. Também foram incorporados trabalhos clássicos anteriores aos recortes temporais adotados quando considerados fundamentais para a compreensão de mecanismos biológicos ou para a definição de conceitos clínicos.

A seleção das publicações considerou a relevância para o objetivo de cada eixo, a qualidade metodológica, a pertinência clínica e a contribuição para a compreensão integrada do climatério. Foram excluídos relatos de caso, resumos de congresso, estudos sem revisão por pares e publicações sem relação direta com os objetivos desta revisão.

Por se tratar de uma revisão narrativa, não foi realizada metanálise nem avaliação formal do risco de viés dos estudos incluídos. Reconhece-se como limitação a heterogeneidade das estratégias de busca entre os diferentes eixos temáticos, decorrente da amplitude e da natureza multidimensional do tema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os achados estão organizados em sete eixos temáticos, dispostos segundo uma lógica que parte das alterações hormonais iniciais e avança para suas repercussões sistêmicas. Inicialmente, revisam-se a fisiologia da transição menopausal e a distribuição tecidual dos receptores estrogênicos, aspectos que ajudam a compreender a diversidade das manifestações associadas à redução da sinalização estrogênica. Em seguida, são abordados os sistemas metabólico, cardiovascular, neuroendócrino, geniturinário e musculoesquelético, cada um analisado quanto aos principais mecanismos envolvidos e às manifestações clínicas correspondentes. Por fim, discutem-se as estratégias de manejo, hormonais e não hormonais, à luz dos posicionamentos vigentes (**Figura 26.1**).

Fisiologia hormonal do climatério e papel dos estrogênios

O processo biológico que conduz à menopausa é marcado pela perda progressiva da reserva folicular ovariana, culminando na cessação definitiva dos ciclos menstruais e na redução da produção ovariana de esteroides gonadais. Esse processo ocorre de forma gradual e irregular, e não abrupta (SANTORO *et al.*, 2021). Durante a transição menopausal, que pode se prolongar por vários anos, o eixo hipotálamo-hipófise-ovário passa por importante reorganização neuroendócrina (BRINTON *et al.*, 2015), caracterizada por amplas e imprevisíveis flutuações das concentrações de estradiol, que em determinados momentos podem atingir valores elevados (SANTORO *et al.*, 2021).

Com a redução da reserva folicular, observa-se queda precoce da inibina B e do hormônio

antimülleriano (AMH), marcadores da diminuição da atividade folicular (SANTORO *et al.*, 2021). A redução da inibina B atenua o feedback negativo sobre a hipófise, contribuindo para a elevação compensatória da secreção do hormônio folículo-estimulante (FSH) (HARLOW *et al.*, 2012). O aumento do FSH estimula os folículos remanescentes, contribuindo para as amplas e irregulares flutuações do estradiol que caracterizam essa fase, antes do esgotamento folicular progressivo (EL KHOUDARY *et al.*, 2020).

Figura 26.1 Visão integrada das repercussões sistêmicas do climatério e das estratégias de manejo



Legenda: ERα, ERβ e GPER: receptores de estrogênio; DM2: diabetes mellitus tipo 2; SGM: síndrome geniturinária da menopausa; THM: terapia hormonal da menopausa; TCC-I: terapia cognitivo-comportamental para insônia; ISRS: inibidores seletivos da recaptação de serotonina; IRSN: inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina. **Fonte**: elaborada pelas autoras com auxílio de inteligência artificial, com base em HARLOW *et al.* (2012), BRINTON *et al.* (2015), EL KHOUDARY *et al.* (2020), SANTORO *et al.* (2021), CRITCHLOW *et al.* (2023) e AHMAD HAIRI *et al.* (2025).

O envelhecimento reprodutivo foi sistematizado pelo STRAW+10 (*Stages of Reproductive Aging Workshop* + 10), que utiliza principalmente as alterações do padrão de sangramento menstrual, complementadas por marcadores endócrinos, para caracterizar as etapas que ante-cedem e sucedem a última menstruação (**Tabela 26.1**) (HARLOW *et al.*, 2012). Esse sistema permitiu caracterizar com maior precisão as diferentes fases do envelhecimento reprodutivo e favoreceu a investigação das alterações sistêmicas que se concentram ao redor da menopausa (HARLOW *et al.*, 2012; EL KHOUDARY *et al.*, 2020).

Com a redução da produção ovariana de estradiol, diminui a sinalização estrogênica em diferentes tecidos. As ações dos estrogênios são mediadas principalmente pelos receptores nucleares ERα (ESR1) e ERβ (ESR2), além do receptor de membrana acoplado à proteína G

GPER (AHMAD HAIRI *et al.*, 2025). Esses receptores apresentam distribuição ampla, parcialmente sobreposta e tecido-específica, estando presentes em tecidos metabolicamente relevantes, no sistema musculoesquelético, no sistema nervoso central, no sistema cardiovascular e no trato geniturinário, com expressão relativa e funções que variam conforme o tecido e o tipo celular (AHMAD HAIRI *et al.*, 2025; LARA *et al.*, 2014; SKALA *et al.*, 2010; KHOSLA *et al.*, 2012; BRINTON *et al.*, 2015).

Essa distribuição heterogênea ajuda a explicar a diversidade das repercussões clínicas associadas à redução da sinalização estrogê-nica. Tecidos com maior dependência dessa sinalização — como o osso, o músculo esque-lético e o epitélio vaginal — tendem a mani-festar alterações mais precoces e mais evi-dentes, ao passo que outros territórios, como o periuretral, parecem responder de forma menos acentuada às variações do estado hormonal (SKALA *et al.*, 2010; CRITCHLOW *et al.*, 2023; SANTORO *et al.*, 2021). Cada um desses sistemas é examinado, com suas evidências específicas, nas seções seguintes.

Tabela 26.1 Estadiamento do envelhecimento reprodutivo segundo o STRAW+10, do estágio −3 ao +2

Estágio	Fase	Padrão menstrual e duração	Marcadores endócrinos
−3	Reprodutiva tardia	Ciclos regulares em −3b; encurtamento do ciclo em −3a	FSH normal em −3b; eleva-se e torna-se mais variável em −3a. AMH e contagem de folículos antrais baixos
−2	Transição menopausal precoce	Diferença persistente ≥7 dias entre ciclos consecutivos, com recorrência em até 10 ciclos	FSH elevado, porém variável; AMH e contagem de folículos antrais baixos
−1	Transição menopausal tardia	Amenorreia ≥60 dias. Duração média de 1 a 3 anos	FSH marcadamente variável, com valores >25 UI/L em coleta aleatória. Maior prevalência de anovulação
0	Última menstruação	Reconhecida retrospectivamente após 12 meses de amenorreia	—
+1a	Pós-menopausa precoce	Primeiros 12 meses após a última menstruação. Encerra a perimenopausa, iniciada em −2	FSH em elevação e estradiol em queda
+1b	Pós-menopausa precoce	Segundo ano após a última menstruação	Fim do período de mudanças rápidas de FSH e estradiol
+1c	Pós-menopausa precoce	3 a 6 anos seguintes. A pós-menopausa precoce totaliza cerca de 5 a 8 anos	FSH elevado e estradiol baixo, já estabilizados
+2	Pós-menopausa tardia	Período restante	Alterações endócrinas reprodutivas limitadas; predomínio do envelhecimento somático. Ressecamento vaginal e atrofia urogenital tornam-se progressivamente mais prevalentes

Nota: o padrão de sangramento menstrual é o critério central do estadiamento; os marcadores endócrinos são critérios de apoio. Os estágios −3b e −3a foram reunidos em uma única linha. O sistema não é aplicável a mulheres submetidas a histerectomia ou ablação endometrial, que só podem ser estadiadas por marcadores endócrinos, nem a mulheres com síndrome dos ovários policísticos ou insuficiência ovariana primária, cujo curso é mais variável. FSH: hormônio folículo-estimulante; AMH: hormônio antimülleriano. **Fonte:** adaptado de HARLOW *et al.* (2012).

Metabolismo e composição corporal no climatério

A redução da produção ovariana de estradiol ao longo da transição menopausal associa-se a modificações importantes da composição corporal e do perfil metabólico. Entre elas, destacam-se a redistribuição da gordura corporal em direção ao compartimento visceral, alterações da massa magra e redução da sensibilidade à insulina. Em conjunto com fatores

relacionados ao envelhecimento, essas mudanças contribuem para maior risco de resistência à insulina, síndrome metabólica e diabetes mellitus tipo 2 (AHMAD HAIRI *et al.*, 2025).

Entre os receptores estrogênicos descritos anteriormente, o ERα exerce papel particularmente relevante na regulação metabólica em tecidos como o adiposo, o fígado, o músculo esquelético e o pâncreas endócrino. No pâncreas, o estradiol atua sobre as células beta das ilhotas de Langerhans, modulando eventos relacionados à despolarização da membrana, ao influxo de cálcio e à secreção de insulina, além de participar de mecanismos de proteção celular. Em modelos experimentais com deleção gênica seletiva (*knockout*), a perda da sinalização estrogênica associa-se a maior vulnerabilidade das células beta ao estresse oxidativo, disfunção secretória e intolerância à glicose, com efeitos particularmente relacionados à perda funcional do ERα (AHMAD HAIRI *et al.*, 2025).

No fígado, o 17β-estradiol participa da regulação da gliconeogênese, modulando a expressão de enzimas como a fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK) e a glicose-6-fosfatase (G6Pase). A redução dessa modulação pode favorecer maior produção hepática de glicose e alterações do metabolismo lipídico hepático (AHMAD HAIRI *et al.*, 2025). Paralelamente, os estrogênios participam da regulação da distribuição do tecido adiposo. Antes da menopausa, predomina maior deposição de gordura em regiões gluteofemorais; ao longo da transição menopausal, observa-se redistribuição progressiva para o compartimento abdominal e visceral (AHMAD HAIRI *et al.*, 2025).

O tecido adiposo visceral apresenta elevada atividade metabólica e lipolítica e contribui para maior fluxo de ácidos graxos livres ao fígado pela circulação portal, favorecendo lipotoxicidade hepática, resistência à insulina e alterações na depuração hepática de insulina (AHMAD HAIRI *et al.*, 2025).

Estudos longitudinais permitem situar essa remodelação no tempo. Na coorte SWAN Heart, com 362 mulheres sem doença cardiovascular, a modelagem da trajetória da gordura visceral em relação à última menstruação identificou três segmentos distintos: até dois anos antes da última menstruação não houve variação significativa; no intervalo entre dois anos antes e a última menstruação, a gordura visceral aumentou 8,2% ao ano (IC 95%: 4,1–12,5); e, após a última menstruação, 5,8% ao ano (IC 95%: 3,7–7,9). Nesse segmento intermediário, o acúmulo de gordura visceral associou-se de forma independente a maior espessura íntima-média da carótida interna, de modo que uma diferença de 20% na gordura visceral correspondeu a 2,0% de aumento na espessura (SAMARGANDY *et al.*, 2021).

Análise longitudinal da composição corporal na mesma coorte mostrou padrão temporal convergente: no início da transição menopausal, a velocidade de ganho de massa gorda dobrou e a massa magra passou a declinar, trajetórias que se mantiveram até cerca de dois anos após a última menstruação e então se estabilizaram. O peso corporal, entretanto, aumentou de forma linear desde a pré-menopausa, sem aceleração na transição, o que indica que a alteração característica do período é de composição corporal, e não de peso, e ajuda a explicar por que o acompanhamento baseado apenas na balança subestima as mudanças metabólicas dessa fase (GREENDALE *et al.*, 2019).

Clinicamente, muitas mulheres relatam maior dificuldade para manutenção do peso corporal ao longo do climatério. Esse fenômeno é multifatorial e pode ser parcialmente relacionado às alterações da composição corporal e à redução da massa magra, que contribui para a diminuição do gasto energético de repouso e

dificulta a manutenção do balanço energético (GREENDALE *et al.*, 2019).

Estudos mecanísticos também indicam que a redução da sinalização estrogênica pode comprometer a via IRS-1/PI3K/Akt e a translocação do transportador GLUT4 no músculo esquelético, reduzindo a captação de glicose e contribuindo para a resistência à insulina (AHMAD HAIRI *et al.*, 2025).

Paralelamente, a expansão do tecido adiposo visceral associa-se a maior liberação de citocinas pró-inflamatórias, como TNF-α e IL-6, capazes de ativar vias de sinalização envolvendo JNK e IKK. A ativação dessas quinases favorece a fosforilação inibitória de resíduos de serina do IRS-1, comprometendo a sinalização da insulina e reduzindo a captação muscular de glicose (AHMAD HAIRI *et al.*, 2025). A interação entre adiposidade visceral, inflamação de baixo grau e resistência à insulina pode, assim, estabelecer um ciclo de retroalimentação metabólica, contribuindo para o aumento do risco cardiometabólico observado ao redor da transição menopausal.

Risco cardiovascular no climatério

A transição menopausal constitui uma fase de mudanças relevantes para a saúde cardiovascular. Ao redor da última menstruação, alterações hormonais interagem com o envelhecimento cronológico, mudanças do perfil lipídico e glicídico, disfunção endotelial, inflamação de baixo grau e alterações autonômicas. Algumas dessas modificações apresentam associação independente com a transição menopausal, embora idade e outros fatores de risco continuem exercendo papel importante (EL KHOUDARY *et al.*, 2020).

No período pré-menopausal, o 17β-estradiol participa da regulação da homeostase vascular. Dados do estudo MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) mostraram que concentrações mais elevadas de estradiol associaram-se a menor risco de doença arterial coronariana, enquanto uma razão testosterona/estradiol mais elevada se associou a maior risco de eventos cardiovasculares, doença coronariana e insuficiência cardíaca em mulheres na pós-menopausa (ZHAO *et al.*, 2018). Mecanisticamente, a sinalização estrogênica participa da regulação da função endotelial, da biodisponibilidade de óxido nítrico e do tônus vascular, contribuindo para a homeostase cardiovascular (EL KHOUDARY *et al.*, 2020).

Alterações do estado oxidativo também parecem participar desse processo. Análises metabolômicas identificaram lipídios oxidados associados à ocorrência de doença arterial coronariana em mulheres na pós-menopausa, reforçando a participação do estresse oxidativo na fisiopatologia vascular dessa fase (PAYNTER *et al.*, 2018). Paralelamente, observa-se aumento da rigidez arterial ao redor da transição menopausal e nos primeiros anos após a última menstruação, alteração que não parece ser explicada exclusivamente pelos fatores de risco cardiovascular tradicionais (EL KHOUDARY *et al.*, 2020). A redução da biodisponibilidade de óxido nítrico e o aumento do estresse oxidativo podem, assim, contribuir para o comprometimento progressivo da função endotelial (EL KHOUDARY *et al.*, 2020; ZHAO *et al.*, 2018).

A transição menopausal também se associa a remodelação do perfil lipoproteico. Ao redor da última menstruação, observa-se elevação mais acentuada do colesterol total, LDL-colesterol e apolipoproteína B, além de alterações na composição e funcionalidade das partículas de HDL. Dessa forma, concentrações mais elevadas de HDL-colesterol nem sempre mantêm a mesma associação protetora observada em fases anteriores da vida reprodutiva. Em conjunto com a disfunção endotelial, essas alterações favorecem a retenção e a modificação de lipoproteínas na parede arterial, contribuindo

para a aterogênese (EL KHOUDARY *et al.*, 2020).

A redução da sinalização estrogênica também pode favorecer maior atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, contribuindo para maior vasoconstrição mediada por angiotensina II e menor biodisponibilidade de óxido nítrico (EL KHOUDARY *et al.*, 2020). Embora a elevação da pressão arterial em mulheres de meia-idade pareça estar fortemente relacionada ao envelhecimento cronológico, alterações da rigidez arterial e do remodelamento vascular podem se acelerar durante a transição menopausal, independentemente da idade (EL KHOUDARY *et al.*, 2020). Alterações do SRAA podem atuar como um dos mecanismos amplificadores dessa disfunção vascular (EL KHOUDARY *et al.*, 2020).

Os sintomas característicos do climatério também se relacionam à saúde cardiovascular. Sintomas vasomotores mais frequentes ou intensos têm sido associados a perfil lipídico menos favorável, resistência à insulina e marcadores de disfunção vascular. Distúrbios do sono e sintomas depressivos frequentemente coexistem com fatores de risco cardiometabólico, reforçando a importância de uma avaliação integrada da qualidade de vida e da saúde cardiovascular (EL KHOUDARY *et al.*, 2020).

Em síntese, o envelhecimento reprodutivo associa-se à redução da sinalização estrogênica e a alterações endoteliais, lipídicas, metabólicas e autonômicas que, em interação com o envelhecimento cronológico e outros fatores de risco, contribuem para o aumento do risco cardiovascular na mulher de meia-idade.

A transição neuroendócrina: fisiopatologia bioquímica da menopausa e saúde mental

A menopausa tem sido tradicionalmente abordada como um desfecho reprodutivo; entretanto, evidências neurocientíficas contemporâneas sustentam sua compreensão como uma transição neuroendócrina da meia-idade, com importante participação do sistema nervoso central (BRINTON *et al.*, 2015). Parte dos sintomas do climatério pode refletir uma reorganização bioenergética cerebral, uma vez que a sinalização estrogênica participa da regulação do metabolismo cerebral da glicose, favorecendo o acoplamento entre glicólise e fosforilação oxidativa e modulando a função mitocondrial, incluindo a atividade da citocromo c oxidase (BRINTON *et al.*, 2015; MOSCONI *et al.*, 2017).

Bioquimicamente, o declínio da sinalização estrogênica tem sido associado a alterações da eficiência mitocondrial e a um fenótipo cerebral hipometabólico. Estudos de neuroimagem funcional molecular com FDG-PET documentaram redução da taxa metabólica cerebral de glicose (CMRglc) em regiões cerebrais também envolvidas na fisiopatologia da doença de Alzheimer em mulheres pós-menopáusicas, quando comparadas a mulheres na pré-menopausa (MOSCONI *et al.*, 2017). No mesmo estudo, observou-se redução da atividade da citocromo c oxidase medida em plaquetas, um marcador periférico relacionado à função mitocondrial, mas que não representa medida direta do metabolismo encefálico. Esses achados sugerem um fenótipo bioenergético também observado em contextos de vulnerabilidade neurodegenerativa; entretanto, por se tratar de estudo transversal, com amostra pequena e clinicamente selecionada, não estabelecem causalidade nem risco futuro de demência (MOSCONI *et al.*, 2017).

As alterações neuroendócrinas da transição também repercutem sobre os circuitos hipotalâmicos envolvidos na termorregulação. O modelo atualmente proposto para explicar os sintomas vasomotores atribui papel central a uma população de neurônios do núcleo infundibular,

denominados KNDy por coexpressarem kisspeptina, neuroquinina B (NKB) e dinorfina. Segundo esse modelo, formulado a partir da hipertrofia desses neurônios observada em mulheres na pós-menopausa e de evidências experimentais em roedores, a sinalização estrogênica exerce efeito inibitório tônico sobre essas células, contribuindo para a estabilidade térmica; com a redução do estradiol, diminui esse controle inibitório, a sinalização mediada por NKB torna-se predominante e estreita-se a zona de neutralidade térmica, de modo que pequenas variações da temperatura corporal podem desencadear respostas de dissipação de calor, como vasodilatação cutânea e sudorese (RANCE *et al.*, 2013). A plausibilidade desse modelo é reforçada pela eficácia clínica do antagonismo do receptor de neurocinina 3, discutida adiante.

As flutuações hormonais da transição menopausal associam-se também a alterações do humor, do sono e da cognição (MAKI; JAFF, 2022). No campo cognitivo, o chamado brain fog (névoa mental) é uma queixa frequente e pode envolver dificuldades transitórias de atenção, memória de trabalho, memória verbal e aprendizagem (MAKI; JAFF, 2022). Essas manifestações são geralmente flutuantes e não devem ser automaticamente interpretadas como evidência de doença neurodegenerativa (MAKI; JAFF, 2022).

A fragmentação do sono, frequentemente associada a sintomas vasomotores e alterações do humor, pode representar um mecanismo adicional de interação entre climatério e saúde metabólica. Em ensaio clínico randomizado e cruzado (*crossover*) com 38 mulheres sem doença cardiometabólica, seis semanas de restrição de sono em 1,5 hora por noite aumentaram a insulina de jejum e reduziram a sensibilidade à insulina, independentemente de alterações da adiposidade corporal. O efeito foi mais pronunciado entre mulheres pós-menopáusicas (ZURAIKAT *et al.*, 2024). Esse efeito periférico sobre a sensibilidade à insulina representa um fenômeno distinto das alterações do metabolismo cerebral da glicose descritas anteriormente, relacionadas a mecanismos neuroendócrinos e bioenergéticos (BRINTON *et al.*, 2015; MOSCONI *et al.*, 2017).

Síndrome geniturinária da menopausa

A síndrome geniturinária da menopausa (SGM) representa uma entidade clínica abrangente que substituiu terminologias mais restritivas, como atrofia vulvovaginal e vaginite atrófica. A síndrome reflete os efeitos do hipoestrogenismo sobre múltiplas estruturas do trato geniturinário, incluindo vulva, vagina, uretra e bexiga. Clinicamente, compreende manifestações genitais, como ressecamento, queimação e prurido; sintomas urinários, como disúria, urgência, aumento da frequência miccional e infecções urinárias recorrentes; e alterações da função sexual, especialmente dispareunia e redução da lubrificação (SANTORO *et al.*, 2021).

A homeostase desses tecidos é influenciada pela sinalização estrogênica. Estudos histológicos mostram menor densidade vascular na lâmina própria vaginal de mulheres pós-menopáusicas em comparação às pré-menopáusicas, acompanhada por menor expressão de ERα, cuja expressão tecidual se correlaciona positivamente com a vascularização da mucosa (LARA *et al.*, 2014).

A transição menopausal associa-se a alterações na expressão dos receptores estrogênicos ERα e ERβ na parede vaginal (SKALA *et al.*, 2010; LARA *et al.*, 2014). Em nível transcricional, Cavallini *et al.* (2008) também identificaram redução da expressão de ERβ e de receptores relacionados ao estrogênio, como ERRα e ERRγ, no tecido vaginal atrófico. Esses acha-

dos são compatíveis com a elevada dependência do tecido vaginal da sinalização estrogênica.

A redução dessa sinalização associa-se a alterações tróficas progressivas dos tecidos vulvovaginais, incluindo diminuição da elasticidade, da espessura epitelial e das secreções locais. A menor densidade vascular da lâmina própria também pode comprometer a lubrificação vaginal e a produção do transudato (LARA *et al.*, 2014).

Em condições de adequada estrogenização, o epitélio vaginal apresenta maior maturação e conteúdo de glicogênio, favorecendo uma microbiota predominantemente composta por lactobacilos e a produção de ácido lático, o que contribui para a manutenção do pH vaginal ácido. Com o hipoestrogenismo, a redução da maturação epitelial e do conteúdo de glicogênio associa-se à diminuição de lactobacilos, elevação do pH e maior vulnerabilidade à disbiose e a infecções geniturinárias (STURDEE; PANAY, 2010).

As alterações vulvovaginais também se associam a repercussões sobre a função sexual. Mulheres com sintomas de SGM apresentam maior frequência de alterações do desejo, da excitação e do orgasmo, frequentemente acompanhadas de dispareunia, ressecamento vaginal e sangramento pós-coital (LEVINE; WILLIAMS; HARTMANN, 2008).

As repercussões do hipoestrogenismo também envolvem a uretra e a bexiga. Embora esses tecidos expressem receptores estrogênicos, a modulação da expressão de ERα e ERβ pelo estado hormonal parece ser mais pronunciada na parede vaginal do que na região periuretral (SKALA *et al.*, 2010). Alterações tróficas do trato urinário inferior podem contribuir para sintomas como urgência, aumento da frequência miccional e incontinência. Diferentemente dos sintomas vasomotores, que em muitas mulheres diminuem em frequência e intensidade ao longo do tempo, os sintomas da SGM tendem a persistir ou progredir na ausência de tratamento direcionado (STURDEE; PANAY, 2010).

No *Menopause Epidemiology Study*, estudo transversal com 1.480 mulheres pós-menopáusicas sexualmente ativas entre 40 e 65 anos, a prevalência de atrofia vulvovaginal foi de 57% e a de disfunção sexual feminina, de 55%. A presença de disfunção sexual associou-se a maior chance de atrofia vulvovaginal concomitante (OR 3,84; IC 95%: 2,99–4,94), associação observada nos domínios de desejo, excitação e orgasmo (LEVINE; WILLIAMS; HARTMANN, 2008). Os sintomas vasomotores também modificaram algumas dessas associações, sugerindo interação entre manifestações sistêmicas e queixas sexuais locais (LEVINE; WILLIAMS; HARTMANN, 2008).

Apesar do impacto sobre a qualidade de vida, a busca por assistência permanece limitada. Dados discutidos por Sturdee e Panay (2010) indicam que apenas uma parcela das mulheres com sintomas geniturinários procura aconselhamento profissional. A investigação ativa dessas queixas nas consultas pode, portanto, favorecer o reconhecimento e o manejo mais precoces.

Perda óssea e muscular no climatério

A redução da sinalização estrogênica durante o climatério associa-se a alterações importantes do sistema musculoesquelético. Embora essas modificações também integrem o envelhecimento fisiológico, o declínio estrogênico acelera a perda óssea e pode contribuir para alterações da massa e da função muscular, favorecendo o desenvolvimento de osteopenia, osteoporose e sarcopenia (KHOSLA *et al.*, 2012; CRITCHLOW *et al.*, 2023).

No tecido ósseo, os efeitos dos estrogênios são mediados por receptores ERα e ERβ pre-

sentes em osteoblastos, osteócitos e osteoclastos. Em condições fisiológicas, a sinalização estrogênica modula a diferenciação e a atividade osteoclástica por meio do eixo RANK/RANKL/osteoprotegerina e reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF-α, IL-1 e IL-6. Com a redução dessa sinalização, ocorre predomínio da reabsorção sobre a formação óssea, com perda acelerada de densidade mineral, sobretudo nos primeiros anos após a menopausa (KHOSLA *et al.*, 2012).

A osteopenia corresponde a uma redução da densidade mineral óssea que não atinge o critério densitométrico para osteoporose. A osteoporose, por sua vez, caracteriza-se por comprometimento da resistência esquelética e maior risco de fraturas por fragilidade, particularmente em coluna vertebral, quadril e rádio distal, eventos associados a declínio funcional, perda de independência e pior prognóstico na população idosa (KANIS *et al.*, 2019).

A sinalização estrogênica no músculo esquelético tem sido relacionada à síntese proteica, à função mitocondrial e aos processos de regeneração muscular. Uma revisão sistemática de 32 estudos identificou menor massa e força muscular em mulheres pós-menopáusicas em comparação às pré-menopáusicas, embora o impacto exato da redução estrogênica sobre diferentes desfechos musculares ainda não esteja completamente esclarecido (CRITCHLOW *et al.*, 2023).

A sarcopenia é definida pelo EWGSOP2 como uma condição muscular progressiva e generalizada. A redução da força muscular constitui o principal marcador para sua identificação inicial; a baixa quantidade ou qualidade muscular confirma o diagnóstico, enquanto o comprometimento do desempenho físico caracteriza maior gravidade (CRUZ-JENTOFT *et al.*, 2019).

A inflamação crônica de baixo grau associada à adiposidade visceral e à resistência à insulina pode atuar de forma adicional sobre os tecidos ósseo e muscular, contribuindo para perda de densidade mineral óssea e de força muscular (AHMAD HAIRI *et al.*, 2025; KHOSLA *et al.*, 2012; CRITCHLOW *et al.*, 2023; HUANG *et al.*, 2023).

Nesse contexto, destaca-se o conceito de osteossarcopenia, caracterizado pela coexistência de osteopenia ou osteoporose com sarcopenia no mesmo indivíduo. Essa condição associa-se a maior fragilidade e maior risco de quedas, fraturas e perda de autonomia funcional quando comparada ao comprometimento isolado de um único tecido (HUANG *et al.*, 2023). A redução concomitante da massa e da função muscular, em um esqueleto já fragilizado, pode comprometer o equilíbrio e a mobilidade e favorecer um ciclo de declínio funcional e perda de qualidade de vida (HUANG *et al.*, 2023).

A identificação precoce dessas alterações é importante para a implementação de medidas preventivas. Entre as intervenções não farmacológicas, destacam-se o treinamento resistido progressivo e, quando clinicamente apropriados, exercícios de impacto, além de suporte nutricional adequado, com atenção à ingestão de proteínas, cálcio e vitamina D (KITAGAWA *et al.*, 2022; KANIS *et al.*, 2019). A terapia hormonal da menopausa também é eficaz na prevenção da perda óssea e na redução do risco de fraturas, devendo ser utilizada de forma individualizada, conforme indicação clínica e perfil de risco de cada paciente (THE NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY, 2022).

Manejo e estratégias terapêuticas

O manejo clínico do climatério requer abordagem individualizada, combinando estra-

tégias hormonais, tratamentos farmacológicos não hormonais e intervenções comportamentais conforme o perfil clínico, a intensidade dos sintomas, as comorbidades e as preferências de cada paciente.

A terapia hormonal da menopausa (THM) constitui o tratamento mais eficaz para os sintomas vasomotores e, quando indicada, também contribui para o tratamento da síndrome geniturinária e para a prevenção da perda óssea. Em mulheres sintomáticas com menos de 60 anos ou dentro dos primeiros 10 anos após o início da menopausa, na ausência de contraindicações, a relação benefício-risco tende a ser favorável, mediante avaliação individualizada dos riscos cardiovascular, tromboembólico e oncológico (SANTORO *et al.*, 2021). A terapia sistêmica, por via oral ou transdérmica, é utilizada principalmente para sintomas vasomotores, enquanto o estrogênio vaginal em baixa dose é preferido quando os sintomas se restringem à SGM, promovendo melhora do trofismo epitelial, da lubrificação e do pH vaginal (HILL *et al.*, 2016; SANTORO *et al.*, 2021).

Nas mulheres com útero intacto, o uso de estrogênio sistêmico requer proteção endometrial adequada, geralmente por meio da associação de um progestagênio, com o objetivo de reduzir o risco de hiperplasia e câncer endometrial (HILL *et al.*, 2016). Os posicionamentos atuais não recomendam um limite arbitrário de duração baseado no princípio de "menor dose pelo menor tempo", priorizando a individualização da dose, via, regime e duração, com reavaliação periódica da relação benefício-risco (THE NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY, 2022).

A idade cronológica e o tempo desde a menopausa são componentes importantes da estratificação de risco. Vias transdérmicas e doses mais baixas podem estar associadas a menor risco de tromboembolismo venoso e acidente vascular cerebral. A idade superior a 65 anos, isoladamente, não determina a interrupção obrigatória da THM, desde que a indicação permaneça presente e haja reavaliação periódica. Nos casos de insuficiência ovariana primária ou menopausa precoce, na ausência de contraindicações, recomenda-se tratamento hormonal pelo menos até a idade média da menopausa natural (THE NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY, 2022).

A terapêutica não hormonal constitui alternativa importante para mulheres com contraindicações à THM ou que optam por não utilizá-la. Entre as opções farmacológicas com eficácia demonstrada para os sintomas vasomotores estão determinados inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), como paroxetina e escitalopram, inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), como venlafaxina e desvenlafaxina, além da gabapentina (HILL *et al.*, 2016; SANTORO *et al.*, 2021). Pregabalina e clonidina, previamente utilizadas para essa finalidade, não são recomendadas no posicionamento de 2023 da *North American Menopause Society* em razão da relação menos favorável entre eficácia e efeitos adversos (THE NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY, 2023).

Fisiopatologicamente relacionado à via KNDy discutida anteriormente, o fezolinetanto, antagonista do receptor de neurocinina 3 (NK3R), representa uma opção terapêutica não hormonal para sintomas vasomotores moderados a graves. Em ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, o tratamento reduziu significativamente a frequência e a gravidade dos sintomas vasomotores ao longo do período estudado (LEDERMAN *et al.*, 2023). Para a síndrome geniturinária da menopausa, o ospemifeno, modulador seletivo do receptor estrogênico (SERM) de ação sistêmica, constitui uma opção para sintomas

vulvovaginais, especialmente a dispareunia, promovendo melhora clínica e dos parâmetros de maturação epitelial (HILL *et al.*, 2016; SANTORO *et al.*, 2021).

Estratégias de estilo de vida

Embora algumas intervenções de estilo de vida apresentem evidência menos robusta para desfechos específicos do climatério, elas desempenham papel importante na saúde global e no manejo de sintomas e fatores de risco associados. Entre as principais estratégias destacam-se o exercício físico regular, a alimentação adequada, o cuidado com o sono e o manejo do estresse. O treinamento resistido e, quando clinicamente apropriado, exercícios de impacto são particularmente relevantes para a preservação da massa muscular e da saúde óssea (KITAGAWA *et al.*, 2022), embora o exercício não apresente evidência consistente de eficácia específica sobre os sintomas vasomotores (THE NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY, 2023).

Do ponto de vista nutricional, deve-se assegurar ingestão adequada de proteínas, cálcio e vitamina D, especialmente em mulheres com maior risco de perda óssea e sarcopenia (KANIS *et al.*, 2019). Para os distúrbios do sono, a terapia cognitivo-comportamental para insônia constitui intervenção de primeira linha (MOON; YU; HUR, 2025). Medidas comportamentais, como climatização do ambiente, uso de roupas em camadas e redução individualizada de possíveis gatilhos, como álcool, cafeína e alimentos condimentados, podem ser utilizadas, embora a evidência específica para redução dos fogachos seja limitada (THE NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY, 2023). No manejo da síndrome geniturinária, o uso de lubrificantes vaginais durante a atividade sexual e a aplicação regular de hidratantes vaginais constituem medidas não hormonais complementares (HILL *et al.*, 2016; SANTORO *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

As repercussões do climatério não constituem eventos isolados, mas manifestações inter-relacionadas de uma transição biológica multissistêmica que envolve tecido adiposo, fígado, músculo, osso, endotélio vascular, sistema nervoso central e trato geniturinário. Esses sistemas compartilham mecanismos fisiopatológicos parcialmente sobrepostos, influenciados tanto pelas alterações hormonais quanto pelo envelhecimento cronológico.

Dessa interação derivam importantes implicações clínicas. Sintomas vasomotores, distúrbios do sono, alterações do humor e mudanças metabólicas podem coexistir com fatores de risco cardiometabólico e funcional, reforçando a necessidade de avaliação integrada. Além disso, a concentração de diversas alterações ao redor da transição menopausal destaca a importância do reconhecimento precoce e da individualização das estratégias terapêuticas, incluindo intervenções de estilo de vida, terapia hormonal quando indicada e opções não hormonais.

Compreender o climatério como uma fase de transição sistêmica, e não apenas como o encerramento da função reprodutiva, permite uma abordagem clínica mais ampla, voltada não apenas ao controle dos sintomas, mas também à preservação da saúde metabólica, cardiovascular, musculoesquelética, geniturinária e da qualidade de vida ao longo do envelhecimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMAD HAIRI, H. *et al*. Deciphering the role of classical oestrogen receptor in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: from molecular mechanism to clinical evidence. BioImpacts, v. 15, p. 30378, 2025.

BRINTON, R. D. *et al*. Perimenopause as a neurological transition state. Nature Reviews Endocrinology, v. 11, p. 393, 2015. DOI: https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.82.

CAVALLINI, A. *et al*. Estrogen receptor (ER) and ER-related receptor expression in normal and atrophic human vagina. Maturitas, v. 59, p. 219-225, 2008. DOI: https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2007.12.010.

CRITCHLOW, A. J. *et al*. The role of estrogen in female skeletal muscle aging: a systematic review. Maturitas, v. 178, p. 107844, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2023.107844.

CRUZ-JENTOFT, A. J. *et al*. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age and Ageing, v. 48, n. 1, p. 16-31, 2019. DOI: https://doi.org/10.1093/ageing/afy169.

EL KHOUDARY, S. R. *et al*. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation, v. 142, p. e506-e532, 2020. DOI: https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000912.

GREENDALE, G. A. *et al*. Changes in body composition and weight during the menopause transition. JCI Insight, v. 4, n. 5, p. e124865, 2019. DOI: https://doi.org/10.1172/jci.insight.124865.

HARLOW, S. D. *et al*. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 97, n. 4, p. 1159-1168, 2012. DOI: https://doi.org/10.1210/jc.2011-3362.

HILL, D. A.; CRIDER, M.; HILL, S. R. Hormone therapy and other treatments for symptoms of menopause. American Family Physician, v. 94, n. 11, p. 884-889, 2016.

HUANG, T. *et al*. Prevalence and risk factors of osteosarcopenia: a systematic review and meta-analysis. BMC Geriatrics, v. 23, p. 369, 2023. DOI: https://doi.org/10.1186/s12877-023-04010-5.

KANIS, J. A. *et al*. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporosis International, v. 30, n. 1, p. 3-44, 2019. DOI: https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5.

KHOSLA, S.; OURSLER, M. J.; MONROE, D. G. Estrogen and the skeleton. Trends in Endocrinology & Metabolism, v. 23, n. 11, p. 576-581, 2012. DOI: https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.03.008.

KITAGAWA, T. *et al*. A comparison of different exercise intensities for improving bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. Bone Reports, v. 17, p. 101631, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bonr.2022.101631.

LARA, L. A. S. *et al*. Estrogen receptor expression and vessel density in the vagina wall in postmenopausal women with prolapse. Tissue and Cell, v. 46, n. 3, p. 159-165, 2014. DOI: https://doi.org/10.1016/j.tice.2014.02.005.

LEDERMAN, S. *et al*. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. The Lancet, v. 401, n. 10382, p. 1091-1102, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00085-5.

LEVINE, K. B.; WILLIAMS, R. E.; HARTMANN, K. E. Vulvovaginal atrophy is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women. Menopause, v. 15, n. 4, p. 661-666, 2008. DOI: https://doi.org/10.1097/gme.0b013e318160d3db.

LI, F. G.; ABBOTT, J. Laser for genitourinary syndrome of menopause: what we know and what we need to know. Climacteric, v. 28, n. 4, p. 414-420, 2025. DOI: https://doi.org/10.1080/13697137.2025.2481015.

MAKI, P. M.; JAFF, N. G. Brain fog in menopause: a health-care professional's guide for decision-making and counseling on cognition. Climacteric, v. 25, n. 6, p. 570-578, 2022. DOI: https://doi.org/10.1080/13697137.2022.2050206.

MOON, H. J.; YU, S. N.; HUR, M. H. Effects of cognitive behavioral therapy on sleep quality and insomnia severity index in women with menopausal insomnia: a systematic review and meta-analysis. Women's Health Nursing, v. 31, p. 304-315, 2025.

MOSCONI, L. *et al*. Perimenopause and emergence of an Alzheimer's bioenergetic phenotype in brain and periphery. PLoS One, v. 12, n. 10, p. e0185926, 2017. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185926.

PAYNTER, N. P. *et al*. Metabolic predictors of incident coronary heart disease in women. Circulation, v. 137, n. 8, p. 841-853, 2018. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029468.

RANCE, N. E. *et al*. Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flushes. Frontiers in Neuroendocrinology, v. 34, n. 3, p. 211-227, 2013. DOI: https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.07.003.

SAMARGANDY, S. *et al*. Abdominal visceral adipose tissue over the menopause transition and carotid atherosclerosis: the SWAN heart study. Menopause, v. 28, n. 6, p. 626-635, 2021. DOI: https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001759.

SANTORO, N. *et al*. The menopause transition: signs, symptoms, and management options. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 106, n. 1, p. 1-15, 2021. DOI: https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa764.

SKALA, C. E. *et al*. The effect of hormonal status on the expression of estrogen and progesterone receptor in vaginal wall and periurethral tissue in urogynecological patients. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, v. 153, n. 1, p. 99-103, 2010. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.06.024.

STURDEE, D. W.; PANAY, N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. Climacteric, v. 13, n. 6, p. 509-522, 2010. DOI: https://doi.org/10.3109/13697137.2010.522875.

THE NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause, v. 29, n. 7, p. 767-794, 2022. DOI: https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002028.

THE NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY. The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause, v. 30, n. 6, p. 573-590, 2023. DOI: https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002200.

ZHAO, D. *et al*. Endogenous sex hormones and incident cardiovascular disease in post-menopausal women. Journal of the American College of Cardiology, v. 71, n. 22, p. 2555-2566, 2018. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.083.

ZURAIKAT, F. M. *et al*. Chronic insufficient sleep in women impairs insulin sensitivity independent of adiposity changes: results of a randomized trial. Diabetes Care, v. 47, n. 1, p. 117-124, 2024. DOI: https://doi.org/10.2337/dc23-1217.