

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**O climatério e sua assistência farmacêutica na atenção básica à
saúde do município de São Paulo**

Rafaela Alves Padua

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientador(a):

Prof.(a). Dr(a) Ligia Ferreira Gomes

Co-orientadora:

Farmacêutica Deise Aparecida Mota

Luz de Sant'anna, MSc

São Paulo

2022

Agradecimentos

Agradeço ao meu querido companheiro de vida, Gustavo Vilela Momenté, aos meus grandes amigos, Ana, Andressa, Louise e Rafael, e à minha maravilhosa família, a família Alves Padua. Todos vocês sempre acreditaram em meu potencial quando eu, tantas vezes, duvidei. Sempre me enriqueceram com elogios nos momentos de mais insegurança, e por fim, no decorrer de nossa jornada juntos foram sempre efetivos em arrancar sorrisos e risadas.

Agradeço à minha orientadora Dr(a) Ligia Ferreira Gomes, aquela que, dentro da universidade, me abriu portas para o contato profissional dentro do SUS, razão essa que fez desabrochar a profissional de saúde que já estava em mim, eu só não sabia. Através dela, me encontrei. Obrigada por todo suporte e pela paciência.

Agradeço a todos os aprendizados adquiridos dentro da universidade através de grandes professores, entre eles a Dr(a) Silvia Regina Cavani Jorge Santos, uma referência na farmácia clínica do país, e sem dúvidas uma grande inspiração que tenho.

Agradeço à minha querida amiga e mentora Deise Aparecida Mota Luz de Sant'anna, farmacêutica do Centro de Saúde Escola Samuel Barnsley Pessoa, que coordenou minhas atividades práticas, estágio e monitoria realizados na farmácia do CSEB, me ensinando a responsabilidade do profissional farmacêutico e a importância do cuidado humanizado. Também foi nas discussões com Deise que o tema deste trabalho surgiu.

Por fim, faço um agradecimento especial para minha mãe, Solange Nogueira Alves Padua. Gostaria que ela pudesse se ver através dos meus olhos, que só consegue enxergar uma mulher linda, forte e mais ativa a cada dia em suas ambições profissionais e acadêmicas, sempre disposta a desfrutar o melhor da vida e a me ensinar tanto sobre ela. Obrigada, mãe.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	4
RESUMO	5
1.2. A atenção básica no município de São Paulo.	10
1.3. A assistência farmacêutica no município de São Paulo.	10
2. OBJETIVO(S)	11
3. MATERIAL E MÉTODOS	11
3.1. Estratégias de pesquisa	11
3.2. Critérios de inclusão	12
3.3. Critérios de exclusão	13
4. RESULTADO	13
4.1. O processo de Climatério	13
4.1.1. Definição do Climatério	13
4.1.2. Mudanças fisiológicas no climatério	14
4.1.3. Manifestações clínicas	16
4.1.3.1. Sintomas vasomotores	17
4.1.3.2. Manifestações neuropsíquicas	18
4.1.3.3. Alterações do metabolismo ósseo - osteoporose.	18
4.1.3.4. Manifestações urogenitais	21
4.2. Tratamentos farmacoterapêuticos no climatério.	21
4.2.1. Tratamento não hormonal na atenção básica do município de São Paulo.	22
4.2.1.1. Tratamento das manifestações vasomotoras	22
4.2.1.2. Tratamento das manifestações neuropsíquicas.	24
4.2.1.3. Tratamento da osteoporose.	25
4.2.1.4. Tratamento da atrofia vaginal	27
4.2.2. Farmacoterapia hormonal no climatério	28
4.2.2.1. TRH disponibilizada na atenção básica do município de São Paulo.	31
5. DISCUSSÃO	33
7. REFERÊNCIAS	37
APÊNDICE: Acolhimento na UBS. São Paulo	40

LISTA DE ABREVIATURAS

Aids	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AMA	Assistência Médica Ambulatorial
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS.
FDA	Food and Drug Administration
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IST's	Infecções Sexualmente Transmissíveis
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LH	Hormônio Luteinizante
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PNAB	Política Nacional de Atenção Básica
PTH	Paratormônio
REMUME	Relação Municipal de Medicamentos
SMS	Secretaria Municipal da Saúde
SNRIs	Inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina
SSRIs	Inibidores seletivos da recaptção de serotonina
SUS	Sistema Único de Saúde
TCC	Terapia Cognitivo-Comportamental
TEV	Tromboembolismo Venoso
TRH	Terapia de Reposição Hormonal
UBS	Unidades Básicas de Saúde

RESUMO

ALVES PADUA, RAFAELA. **O climatério e sua assistência farmacêutica na atenção básica à saúde do município de São Paulo**. 2022. no.40 Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

Palavras-chave: climatério, tratamento, assistência farmacêutica, atenção básica.

INTRODUÇÃO: O climatério é definido pela OMS como uma fase biológica natural e não um processo patológico, compreendendo uma transição do período reprodutivo para a fase não reprodutiva, com extensas mudanças fisiológicas. Ganha destaque devido ao fenômeno de envelhecimento populacional brasileiro e o aumento no número de mulheres na faixa etária de manifestação do climatério. São cerca de 17,4 milhões de brasileiras em 2022 e mais de 1 milhão na cidade de São Paulo. Na atenção básica, a assistência farmacêutica se consolida através da REMUME, a Relação Municipal de Medicamentos, que assegura o tratamento e prevenção necessários às doenças e manifestações mais prevalentes. No cuidado ao climatério, a REMUME garante o acesso gratuito a medicamentos. **OBJETIVO:** O presente trabalho objetivou realizar uma revisão bibliográfica de estudos e diretrizes nacionais e internacionais sobre o climatério, descrever os mecanismos fisiológicos, principais manifestações clínicas e a farmacoterapia recomendada, analisando sua disponibilização na atenção básica do município de São Paulo. **MATERIAL E MÉTODOS:** Revisão dos principais consensos sobre as mudanças fisiológicas e manifestações clínicas do climatério, análises de meta-análises e revisões sistemáticas sobre as terapêuticas existentes aplicadas às manifestações elegidas, com o uso da base de dados PubMed e Portal Regional da BVS, e por fim, comparação dessas farmacoterapias com aquelas disponíveis na rede de atenção básica do município de São Paulo, via REMUME. **RESULTADOS:** As manifestações clínicas vasomotoras, com fogachos; neuropsíquicas, com a depressão e ansiedade; do metabolismo ósseo, com a osteoporose; e urogenitais, com a atrofia vaginal, foram eleitas para as buscas. A farmacoterapia não hormonal nas manifestações vasomotoras, disponíveis via REMUME, consta do uso de inibidores seletivos de recaptção de serotonina, com a sertralina e fluoxetina e do fitoterápico, isoflavonas de soja. Nas manifestações neuropsíquicas, como a depressão e ansiedade, dados corroboram, de forma modesta, o uso de inibidores seletivos de recaptção de serotonina e da isoflavona. O tratamento da osteoporose é feito com fármacos supressores de reabsorção óssea, como alendronato de sódio, e possível indicação de suplementação de vitamina D e cálcio, com disponibilidade do (retinol, acetato (vit. A) + colecciferol (vit. D)), além de algumas evidências para uso da isoflavona. Para a atrofia vaginal, o tratamento também pode ser feito com a isoflavona, mas os níveis de evidências são fracos. Estudos com uso da terapia de reposição hormonal, considerada a terapia mais eficaz, mostraram resultados satisfatórios para todas as manifestações investigadas. Via REMUME, se é disponibilizado o valerato de estradiol, acetato de medroxiprogesterona, noretisterona e o estriol 1 mg/g (0,1%), podendo essas serem empregadas como estrogênios isolados, para mulheres sem útero, ou em associação de estrogênios e progestagênios. **CONCLUSÃO:** Os medicamentos disponíveis na rede de atenção básica do município de São Paulo mostraram-se suficientes para cobrir o tratamento das manifestações do climatério abordadas.

1. INTRODUÇÃO

A maioria da população brasileira é composta por mulheres. De acordo com dados do IBGE 2022, extraídos do gráfico “Projeções e estimativas da população do Brasil e das Unidades da Federação” 51,1% do Brasil, o que equivale a aproximadamente 110 milhões, é de mulheres. Essa proporção entre gêneros já foi indicada a partir de 2010 e se mantendo até 2060.¹

Além disso, o Instituto Brasileira de Geografia e Estatística (IBGE) revela uma tendência de envelhecimento populacional na pirâmide etária brasileira, onde a maior parte de mulheres concentra-se na fase adulta. Na faixa de manifestação do climatério, que se estabelece geralmente dos 40 aos 65 anos², há cerca de 17,04% da população feminina, o que equivale a 17,4 milhões no ano de 2022.

A previsão para 2032, é que esse número atinja 20 milhões de brasileiras¹, ou seja, uma parcela considerável desta população exposta a profundas mudanças fisiológicas desencadeadas pelo climatério, com necessidade de cuidados de curto, médio e longo prazos.

Sabe-se que em 2022, a esperança de vida para mulheres no Brasil, é de 81 anos¹, indicando que uma mulher brasileira de 40 anos de idade que entra no processo de climatério poderá viver por cerca da metade de sua vida como uma mulher menopausada. Essa evidência é importante para a saúde pública do país, devendo mobilizar recursos, tanto financeiros quanto humanos, para o melhor preparo no atendimento destas mulheres e na compreensão da fisiologia envolvida neste processo.

O climatério é definido pela OMS como uma fase biológica natural e não um processo patológico, compreendendo uma transição na vida da mulher do período reprodutivo para a fase não reprodutiva, contemplando as fases de perimenopausa, menopausa e pós-menopausa. Como se segue no Quadro 1.²

Quadro 1. Estágios/nomenclatura de envelhecimento normal reprodutivo

Estágios	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Terminologia	IDADE REPRODUTIVA			TRANSIÇÃO MENOPAUSAL		PÓS-MENOPAUSA		
	Inicial	Pico	Tardia	Inicial	Tardia	Inicial	Tardia	
				PERIMENOPAUSA				
Duração do Estágio	VARIÁVEL			VARIÁVEL		1 a n o	4 anos	Até a morte
Ciclos menstruais	Regular ou variável	Regular		Duração dos ciclos variável > 7 dias diferente do normal	> 2 ciclos alternados e intervalo de amenorréia > 60 dias		AMENORRÉIA	
Endócrino	FSH normal		FSH↑	FSH↑			FSH↑	

Fonte: Manual de Orientação Climatério, Febrasgo. 2010

Considerando as características dessa fase, é interessante que haja o desenho de ações voltadas para a qualidade de vida e manutenção da saúde integral no climatério. A promoção da saúde no climatério representa uma valiosa estratégia de prevenção de morbidades associadas ao manejo inadequado das alterações fisiológicas e suas interações com fragilidades decorrentes do próprio envelhecimento ou de comorbidades prevalentes na população. Com isso, reduzem-se os atendimentos e os custos para o Sistema de Saúde.

No Brasil, a saúde é um direito de todos e dever do Estado, que executa este direito através do Sistema Único de Saúde, o SUS.³ Assim, cabe ao sistema o planejamento estratégico e orçamentário dos projetos de estruturação dos serviços de saúde que acompanham as demandas populacionais e caráter epidemiológico, com análise do custo-efetividade das tecnologias em saúde.

Para tanto, a Conitec foi instituída pelo Ministério da Saúde com a função de incorporação, exclusão ou alteração destas tecnologias, baseando-se em uma síntese técnica das evidências científicas de eficácia, acurácia e segurança, assim como uma avaliação comparativa entre os benefícios e custeio.⁷

Tendo isto em vista, e sabendo que a demanda pela atenção à mulher climatérica está em crescimento, o SUS se mobiliza para o atendimento deste público.

Em 1999, a Área Técnica de Saúde da Mulher do Ministério da Saúde incorporou a atenção à mulher acima dos 50 anos ao seu planejamento, retirando o antigo foco da saúde feminina apenas para a reprodução. Em 2003 um capítulo sobre climatério foi incorporado à “Política Nacional da Atenção Integral à Saúde da Mulher” e houve a publicação do “Manual de Atenção à Mulher no Climatério/Menopausa” pelo Ministério da Saúde em 2008. É também uma realidade, a produção de protocolos de climatério à níveis estaduais e municipais.⁴

Ademais, é preciso considerar e ampliar o debate para o fato de que “mulher não é uma coisa só” e sim uma pluralidade de corpos e vivências diversas, influenciadas por classes, raças, orientações sexuais, deficiências e demais aspectos. A título de exemplo, uma mulher preta menopausada que possui diagnóstico de hipertensão arterial, precisará do dobro da atenção para esse distúrbio.

Ainda, preconiza-se através da Política Nacional de Atenção Básica, PNAB, o acolhimento humanizado aos pacientes atendidos por essa rede, centrado nos princípios e diretrizes do SUS da universalidade, integralidade e igualdade na assistência à saúde, devendo-se abraçar o conceito da OMS de que “Saúde é um estado de completo bem-estar físico, mental e social e não somente ausência de afecções e enfermidades”.⁵

Deste modo, entre as potencialidades da aplicação do princípio da integralidade, o SUS consegue abordar aspectos sociais que não se separam dos aspectos biomédicos da saúde, na determinação de morbidades. Por exemplo, no climatério o acúmulo dos fatores sociais podem intensificar os sofrimentos psíquicos, como em situações clássicas vividas pelas mulheres brasileiras na tripla carga de trabalho e na violência doméstica.

De forma naturalmente incluída nos protocolos de abordagem da saúde da Mulher, a promoção da saúde na menopausa considera a relação da mulher com o próprio corpo.

1.1. O climatério no município de São Paulo.

O município de São Paulo, de acordo com o Seade População, possui pouco mais de 11,96 milhões de habitantes. Na cidade, a relação majoritária de mulheres se mantém, compreendendo 52,34% do total.⁶

O público feminino com idade para manifestação do climatério gira em torno de 18% do contingente de mulheres, configurando mais de 1 milhão de habitantes no ano de 2022⁶, lembrando que alguns serviços de saúde são ofertados extra-município, como a assistência farmacêutica.

Para a atenção ao cuidado das mulheres climatéricas, a Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo publicou em 2020 um manual de “Abordagem da mulher na peri e pós-menopausa”, conciso e objetivo para auxiliar a conduta de profissionais da saúde no atendimento dessas mulheres. O acompanhamento na rede municipal possui protocolos de rotina ginecológica, que para a mulher com mais de 40 anos inclui o exame clínico e do Papanicolau, possível dosagem de hormônios, ultrassom pélvico, de tubas uterinas e ovários, exame proctológico e de fundo de olho para analisar o estado dos vasos sanguíneos, além da oferta de tratamentos específicos. A rotina de exames laboratoriais é descrita no quadro 2.³³

Quadro 2. Exames laboratoriais para avaliação de rotina

EXAME	AGRAVOS ASSOCIADOS
Hemograma	Anemia, irregularidades menstruais, processos infecciosos, alterações imunológicas
TSH	Distireoidismo
Glicemia	Intolerância à glicose, diabetes
Teste de tolerância à glicose (TTG)	
Colesterol total e HDL	Dislipidemias
Triglicérides	
TGO, TGP	Alterações na função hepática
Sumário de urina (e urocultura)	Infecção do trato urinário, comprometimento da função renal
Pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSO)	Doenças do aparelho digestivo

Fonte: Manual da Atenção à Mulher no Climatério/Menopausa. Ministério da Saúde. 2008

1.2. A atenção básica no município de São Paulo.

Segundo a PNAB, essa rede representa a porta de entrada da população para os serviços do SUS, onde se incorpora um conjunto de ações de saúde, de âmbito individual e coletivo, que abrange a sua promoção e proteção, prevenção de agravos, diagnóstico, tratamento, reabilitação, redução de danos e manutenção de saúde, composta por equipes multiprofissionais e núcleos de apoio tendo a estratégia de Saúde da Família como prioritária.⁷ No município, se constitui fisicamente pelas Unidades Básicas de Saúde (UBS) e unidades de Assistência Médica Ambulatorial (AMA). Das atividades ofertadas, obedece a Relação de Serviços e Ações de Saúde do SUS de 2012, instituída no país pela Portaria Nº 841, de 2 de maio de 2012, que inclui atenção domiciliar, práticas integrativas e complementares, atenção à saúde da criança, do adolescente, da mulher (ofertando entre os serviços o rastreamento de câncer de colo uterino (preventivo) e câncer de mama), educação sobre uso racional de medicamentos, orientação farmacêutica na dispensação de medicamentos, entre outros, que totalizam 24 ações e serviços.⁸

1.3. A assistência farmacêutica no município de São Paulo.

A assistência farmacêutica, foco deste trabalho, configura-se como uma das bases da promoção à saúde do município, garantindo o acesso gratuito a medicamentos essenciais, seguros, eficazes e custo-efetivos que vai de encontro ao preconizado na Política Nacional de Medicamentos e Política Nacional de Assistência Farmacêutica.

No município de São Paulo, essa assistência está vinculada a uma área técnica criada em 2001 pela Secretaria Municipal da Saúde com o intuito de realizar uma correta seleção, prescrição, dispensação e utilização de medicamentos pela população municipal atendida na rede. Uma das responsabilidades da assistência farmacêutica é a atualização da REMUME, a relação municipal de medicamentos, que serão ofertados gratuitamente à população.

Outro dado importante são as responsabilidades do farmacêutico, estipuladas pela Portaria Nº 1.918/2016, que deixam de ser restritas às atividades logísticas da farmácia e ampliam o cuidado farmacêutico e as atividades clínicas relacionadas. Por exemplo, instituem acompanhamento farmacoterapêutico e consultas farmacêuticas com o objetivo de melhorar os resultados terapêuticos individuais e coletivos e promover o uso racional de medicamentos.⁹

2. OBJETIVO(S)

O presente trabalho possui como objetivo realizar uma revisão bibliográfica de estudos e diretrizes nacionais e internacionais sobre o processo de climatério, descrever os mecanismos fisiológicos, principais manifestações clínicas e a farmacoterapia recomendada, e analisar a disponibilização destes na atenção básica do município de São Paulo.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Estratégias de pesquisa

Dada a importância do climatério à saúde pública do país, o Ministério da Saúde, as secretarias estaduais e municipais, bem como associações e entidades de expertise, se mobilizam para publicar diretrizes e protocolos que envolvam este processo.

Tendo isso em mente, se propôs a realização de uma revisão bibliográfica dos principais consensos, integrando-se e complementando as informações através da revisão de publicações internacionais sobre a temática.

A proposta de trabalho incluiu a realização de análises de meta-análises, revisões sistemáticas e demais estudos sobre as terapêuticas existentes aplicadas às manifestações clínicas do climatério elegidas para busca. Os tratamentos foram classificados em dois grupos, o primeiro atrelado às terapêuticas hormonais e o segundo referente àquelas sem uso de hormônios. Em seguida, compararam-se as informações encontradas na literatura sobre as farmacoterapias preconizadas com as estratégias farmacoterapêuticas disponíveis na rede de atenção básica do município de São Paulo, via assistência farmacêutica do município.

As buscas foram realizadas nas bases de dados Pubmed, no Portal Regional da BVS e pelas bases de dados e publicações via website do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, do Ministério da Saúde e da Prefeitura da cidade de São Paulo.

3.2. Critérios de inclusão

As manifestações clínicas apresentadas no processo do climatério são numerosas e, em sua maioria, também se relacionam com uma série de outros agravos.

Desta forma, para o aprofundamento deste trabalho, elegeram-se quatro manifestações advindas do climatério que continham maior quantidade de estudos e diretrizes públicas disponíveis para acesso entre as bases de dados utilizadas, além de maior evidência de relação causal disponível na literatura entre a fisiopatologia do climatério em si e as queixas relatadas, sendo estas, as manifestações vasomotoras, neuropsíquicas (depressão e ansiedade), no metabolismo ósseo (osteoporose) e as manifestações urogenitais (atrofia vaginal).

Sendo assim, incluiu-se no estudo àqueles documentos referentes à temática do climatério que apresentavam como palavras-chave, por exemplo, menopausa, climatério, sintomas vasomotores, fogachos, ondas de calor, sintomas neuropsíquicos, depressão, ansiedade, metabolismo ósseo, osteoporose, manifestações urogenitais, atrofia vaginal, hormônios, terapia hormonal, tratamento.

Esses termos também foram buscados na língua inglesa. Entre os artigos, deu-se preferência às meta-análises, revisões sistemáticas e guias, principalmente aqueles com maior número de citações.

3.3. Critérios de exclusão

Na busca entre as bases de dados utilizadas, foram excluídas as publicações que não estavam na língua portuguesa ou inglesa, de publicação anterior ao ano 2000 e que não possuíam acesso público ao texto na íntegra por via digital.

4. RESULTADO

4.1. O processo de Climatério

4.1.1. Definição do Climatério

Assim como a população feminina brasileira, o climatério é complexo e diverso, há mulheres que podem apresentar grande desconforto e intercorrências, já outras, terão sinais leves ou imperceptíveis, sem a necessidade do cuidado terapêutico. Os sintomas mais prevalentes, através do índice menopausal de Kupperman, estão expostos no quadro 3 abaixo.²

Quadro 3. Índice Menopausal de Blatt e Kupperman

Sintomas	Peso	Intensidade				Total
		Ausente (0)	Leve (1)	Moderado (2)	Grave (3)	
Ondas de calor	4					
Sudorese	2					
Parestesia	2					
Insônia	2					
Artralgia	2					
Mialgia	1					
Fadiga	1					
Cefaléia	1					
Irritabilidade	1					
Vertigem	1					
Psicolabilidade	1					
Palpitação	1					
Total						

Fonte: Manual de Orientação Climatério, Febrasgo. 2010

Na peri-menopausa as alterações hormonais tornam-se mais intensas, com alongamento ou encurtamento dos ciclos menstruais devido rápida maturação folicular, sangramentos irregulares e ciclos anovulatórios devido às intensas oscilações de estrogênio e elevados níveis de gonadotrofinas.²

Também é comum ocorrer distensão abdominal e mastalgia, manifestações vasomotoras, neuropsíquicas, urogenitais e sexuais, perda de colágeno e elasticidade da pele e o aumento do risco de doenças crônicas. Esse período pode ter duração variada, em geral de 3 a 5 anos, e cessa com a instauração dos 12 meses consecutivos de amenorréia.^{2,4}

A menopausa, por sua vez, é marcada pelo encerramento da menstruação, passados 12 meses dessa ausência, que geralmente ocorre na faixa dos 48 a 50 anos e engloba os mesmos sintomas relacionados à peri-menopausa, com exceção dos menstruais, evidentemente.²

Passada a menopausa a mulher entrará na pós-menopausa, que perdura pelo resto de sua vida. Nesta fase os sintomas vasomotores e neuropsíquicos regridem e/ou extinguem-se, dando espaço às manifestações relacionadas ao hipoestrogenismo crônico, como os urogenitais, enquanto os riscos referentes às doenças crônicas continuam.²

No fim, mesmo que o climatério seja compreendido como uma fase natural da vida das mulheres, é fundamental que haja um acompanhamento sistemático pelos serviços de saúde, visando o diagnóstico, essencialmente clínico, prevenção à possíveis doenças e tratamento de agravos. Felizmente há diversas tecnologias disponíveis atualmente nas modalidades terapêuticas e diagnósticas, entretanto, é aconselhável muita criteriosidade no uso racional delas.^{2,4}

4.1.2. Mudanças fisiológicas no climatério

O processo do climatério culmina em extensas mudanças fisiológicas para os indivíduos que por ela passam.

O início da vida é acompanhado por aproximadamente 2 milhões de folículos ovarianos que demarcam, desde o nascimento, o tempo de vida reprodutiva da

mulher. Destes milhões de folículos apenas centenas chegam à fase de início do climatério.²

Na peri-menopausa, primeira fase que demarca o climatério, os ovários começam a apresentar menor sensibilidade aos estímulos gonadotróficos, os folículos diminuem a produção de estradiol e de inibina, que por meio do feedback negativo ao FSH, tende a uma hiperestimulação folicular, capaz de provocar ovulações precoces e fases foliculares mais curtas. Em seguida, há gradativa redução na produção de estrogênio e aumento das gonadotrofinas hipofisárias, que caracterizam um estado de hipogonadismo hipergonadotrófico, diminuição do volume ovariano e se instaura o esgotamento folicular ou uma insensibilidade dos receptores de gonadotrofinas.^{2,4}

Enquanto na vida fértil, há a produção de hormônios estrogênicos e androgênicos com predominância do estradiol, a instalação da menopausa é marcada por uma variação hormonal que culmina em produção mínima de estradiol e progesterona, apenas para manutenção do equilíbrio endócrino e contínua sintetização de estrona, androstenediona e testosterona.^{2,4}

Com a instalação da menopausa, as células da granulosa param de produzir estrogênio e as células da teca param de produzir andrógenos até que, posteriormente, a produção de estrogênio e progesterona ovariana cessa.^{2,4}

Na pós-menopausa, O FSH e LH poderão apresentar-se aumentados, o estradiol, que se apresenta em redução de até 80%, será substituído pela estrona e o restante de estrógenos presentes será resultado da conversão periférica de androgênicos produzidos pelos ovários e supra-renais, que pode ocorrer nos tecidos adiposos, músculos, fígado, rins e pele.²

Os sinais mudam entre diferentes organismos, há mulheres assintomáticas e aquelas que apresentam intensas manifestações androgênicas.

Ainda por conta do hipoestrogenismo, há estudos que indicam a elevação das taxas de triglicérides, do LDL (lipoproteína de baixa densidade), conhecido como o “colesterol ruim” e diminuição das taxas de HDL (lipoproteína de alta densidade), denominado “colesterol bom”, favorecendo a instauração de dislipidemia e aumento do risco de doenças cardiovasculares.^{2,4}

Verificou-se que também ocorrem variações da lipase proteica, que igual ao estrogênio regula a distribuição e acúmulo de gordura no corpo, que se modifica para um padrão andróide e concentração da gordura na região abdominal.

Por fim, as mulheres climatéricas manifestam elevação nos fatores pró-coagulantes, como o fator VII (pró-coagulante) e fibrinogênio, aumentando o risco de tromboembolismo.^{2,4}

Sendo assim, devido aos riscos aumentados de problemas cardiovasculares e circulatórios derivados do climatério e até mesmo do aumento da idade, uma série de doenças e fatores devem ser rigorosamente monitorados, tais como a *Diabetes Mellitus*, sobrepeso e obesidade, sedentarismo, dislipidemia, hipertensão arterial e tabagismo.^{2,4}

4.1.3. Manifestações clínicas

A investigação das manifestações clínicas do climatério muitas vezes é complexa, primeiro pela diversidade de sinais que podem ser apresentados e segundo pela omissão das pacientes devido ao constrangimento, minimização das queixas, ou pela dificuldade na verbalização dos problemas surgidos.

Ainda, as mulheres em climatério passam simultaneamente por diversas transformações decorrentes do processo de envelhecimento, com elevação de doenças crônicas e casos de neoplasias, tornando-se ainda mais complexa a diferenciação dos sinais e sintomas climatéricos.

Por isso, elegeram-se quatro manifestações advindas do climatério de maior quantidade de estudos e diretrizes públicas disponíveis para acesso, além de maior evidência de relação causal disponível na literatura entre a fisiopatologia do climatério em si e as queixas relatadas, sendo estas, as manifestações vasomotoras, neuropsíquicas (depressão e ansiedade), no metabolismo ósseo (osteoporose) e as manifestações urogenitais (atrofia vaginal).

4.1.3.1. Sintomas vasomotores

O sintoma mais comumente relatado no climatério são as “ondas de calor”, denominados fogachos, que podem acometer as mulheres em qualquer fase.

O fogacho é explicado como uma manifestação súbita e transitória de calor que se irradia pelo tronco, pescoço e face, com hiperemia, sudorese, palpitações e sensação de desfalecimento. Possui duração de segundos a 30 minutos que pode piorar no consumo de bebidas alcoólicas, quentes e ambientes de alta temperatura.^{2,4}

Estima-se que as ondas de calor podem ocorrer em até 85% das mulheres na menopausa em uma duração média por volta de 4 anos, porém, há estudos que indicam que essa duração pode ser ainda maior, principalmente na população negra.^{2,10}

Sabe-se que o centro termorregulador, presente no hipotálamo, é regulado por múltiplos neurotransmissores, como a norepinefrina, capaz de diminuir o set point e provocar mecanismos de perda de calor.¹¹ A etiologia dos sintomas vasomotores não é bem esclarecida, mas acredita-se que essas alterações são fruto de estreitamentos e remodelações neste centro em virtude do hipoestrogenismo. Outra hipótese estaria relacionada ao hipoestrogenismo como causador da redução de serotonina nos receptores 5-HT_{2A} do hipotálamo, que induzirá uma regulação positiva.¹⁰

4.1.3.2. Manifestações neuropsíquicas

As mudanças fisiológicas ocorridas na mulher em menopausa podem ser responsáveis por sintomas neuropsíquicos, tais como: cefaleia, ansiedade, depressão, fadiga, insônia, parestesia, disfunção do ritmo sono-vigília e irritabilidade, déficit de atenção, concentração e memória, redução da libido, frequência e resposta orgástica. Todavia, tais manifestações não devem ser atribuídas exclusivamente à fisiologia, pois podem também ser fruto de baixa autoestima derivada das demais mudanças fisiológicas ou sociais, não relacionadas ao climatério.^{2,4}

Do ponto de vista biológico, os estrogênios exercem ações moduladoras perante a arquitetura neural, com manutenção da rede de fibras que conectam células nervosas. Ainda, diversos neurotransmissores cerebrais sofrem influência do estrogênio, como acetilcolina, dopamina, noradrenalina e em especial a serotonina, onde a modulação serotoninérgica em mulheres predispostas pode induzir quadros depressivos e demais distúrbios.^{2,4}

Há estudos que indicam associação entre a idade que se inicia o climatério, acima dos 40 anos, com o aumento no uso de benzodiazepínicos em comparação aos homens, enquanto outros estudos sugerem que diversas desordens neurológicas, tais quais: Doença de Alzheimer, enxaqueca, epilepsia, esclerose múltipla e doença de Parkinson podem ser influenciados pelo hipoestrogenismo. Todavia, ainda não há estudos suficientes que permitam atrelar sinais neuropsíquicos apenas à falta de estrogênio.^{2,4}

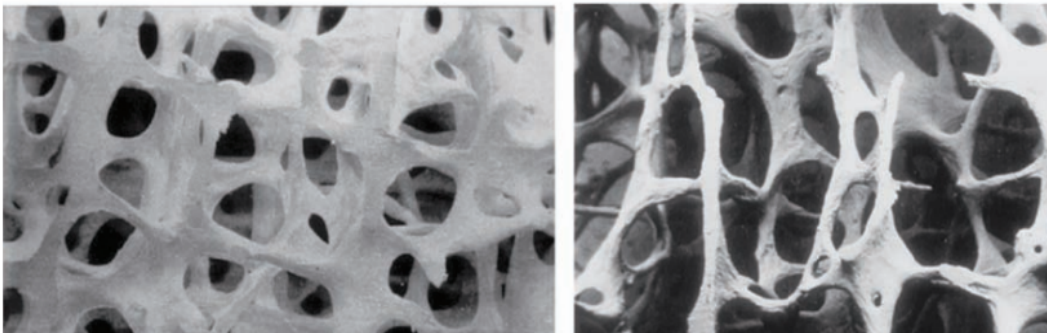
4.1.3.3. Alterações do metabolismo ósseo - osteoporose.

O metabolismo ósseo será afetado pelo climatério e pelo envelhecimento, com elevação da incidência de doenças do aparelho osteoarticular, sendo a mais comum a osteoporose.

A osteoporose é uma doença sistêmica progressiva, considerada pela OMS como “Epidemia Silenciosa do Século”, caracterizada por perda de massa e desorganização da estrutura óssea, afetando principalmente a população de maior idade e do sexo feminino, indicando que cinquenta por cento das mulheres com mais de 65 anos apresentam uma fratura por compressão e a taxa de mortalidade por fraturas de quadril é de 20% em seu ano consecutivo.^{2,10}

A remodelação óssea é um processo contínuo de formação e reabsorção, ou seja, sinergismo entre osteoblastos (células formadoras do tecido ósseo) e osteoclastos (células de reabsorção e remodelação do tecido ósseo), além da homeostase dos elementos cálcio e fósforo. Porém, no climatério esse mecanismo pende para a reabsorção, reduzindo a massa óssea e aumentando as chances de fraturas, pois a função do estrogênio no metabolismo desse tecido está na promoção às atividades dos osteoblastos, conforme ilustrado na figura 1.²

Figura 1. Osso normal à esquerda, osso com osteoporose à direita.



Fonte: Manual da Atenção à Mulher no Climatério/Menopausa. Ministério da Saúde. 2008

Além disso, a maior reabsorção óssea provoca uma elevação nos níveis de cálcio sérico, causando uma diminuição da secreção do paratormônio (PTH), seguido por calciúria.²

A prevenção da osteoporose inicia-se logo na infância e deve ser mantida por toda a vida com uma correta alimentação em ingestão de cálcio e fósforo, adequada exposição solar e prática de atividade física. No começo da vida fértil, após a menarca, o aumento da massa óssea começa a desacelerar, atingindo o pico máximo desta massa por volta dos 30 anos, com manutenção mínima até os 35 anos de idade.¹⁰

Ao iniciar o climatério, a diminuição da massa óssea é acelerada em 5% trabecular e 1,5% da massa óssea total em média, por ano, podendo essa perda ser até 10 vezes maior que em comparação à pré-menopausa, motivo do grande risco que o climatério simboliza para as fraturas ósseas.^{2,4} Quadro 4, apresenta os fatores de risco para osteoporose.

Quadro 4. Fatores de risco para osteoporose.

MAIORES	MENORES
• Fratura anterior causada por pequeno trauma;	• Doenças que induzam à perda de massa óssea;
• Sexo feminino;	• Amenorréia primária ou secundária;
• Baixa massa óssea;	• Menarca tardia, nuliparidade;
• Raça branca ou asiática;	• Hipogonadismo primário ou secundário;
• Idade avançada em ambos os sexos;	• Baixa estatura e peso (IMC <19kg/m ²);
• História familiar de osteoporose ou fratura do colo do fêmur;	• Perda importante de peso após os 25 anos;
• Menopausa precoce (antes dos 40 anos) não tratada;	• Baixa ingestão de cálcio, alta ingestão de sódio;
• Uso de corticóides.	• Alta ingestão de proteína animal;
	• Pouca exposição ao sol, imobilização prolongada; quedas freqüentes;
	• Sedentarismo, tabagismo e alcoolismo;
	• Medicamentos (como heparina, ciclosporina, hormônios tireoideanos, anticonvulsivantes e lítio);
	• Alto consumo de xantinas (café, refrigerantes à base de cola, chá preto).

Fonte: Manual da Atenção à Mulher no Climatério/Menopausa. Ministério da Saúde. 2008

4.1.3.4. Manifestações urogenitais

Devido ao hipoestrogenismo, alterações anátomo-funcionais podem ocorrer, como atrofia no aparelho geniturinário, trofismo pélvico, secura vaginal, dispareunia, ardor na penetração e mudança de alcalinização do pH vaginal predispondo ao crescimento bacteriano.²

Ainda, a redução do muco cervical reduz os mecanismos de defesa que se torna mais propenso a traumas na penetração, elevando os riscos de transmissão de HIV e outras IST's.^{2,4}

Como as vias urinárias e genitais femininas possuem origem embrionária comum, ambos apresentam receptores estrogênicos, sendo assim, o climatério terá grande impacto no sistema urinário, somados ao envelhecimento, com declínio da elasticidade e musculatura ligamentar, adelgaçamento do tecido periuretral e aumento de possíveis fraturas do assoalho pélvico e seu enfraquecimento, fator para incontinência urinária.^{2,4}

Há também a diminuição do colágeno, por alteração na polimerização dos mucopolissacarídeos, síntese de ácido hialurônico e nível de água na derme, ocasionando um ressecamento e perda de elasticidade da pele. E ao contrário dos sintomas vasomotores, a síndrome geniturinária da menopausa não apresenta remissão espontânea, geralmente retornando com a retirada dos tratamentos hormonais.^{2,4}

4.2. Tratamentos farmacoterapêuticos no climatério.

Os tratamentos farmacoterapêuticos revisados neste trabalho e empregados no climatério podem ser divididos em dois grupos, o primeiro consiste em intervenções não hormonais no tratamento das manifestações clínicas que o climatério provoca.

O segundo grupo terapêutico será voltado aos tratamentos hormonais, com atuação na origem etiológica do climatério, ou seja, o hipoestrogenismo.

4.2.1. Tratamento não hormonal na atenção básica do município de São Paulo.

Faz-se a ressalva de que manifestações clínicas anteriormente relatadas não são exclusivas do climatério e estão presentes em diversas outras comorbidades, sendo assim, as terapêuticas expostas abaixo foram retiradas de diferentes revisões e diretrizes que possuíam vínculo com a menopausa, e os mais citados e/ou aqueles com maior grau de evidências foram selecionados para exposição nos resultados.

Após, compararam-se as terapêuticas farmacológicas preconizadas com aquelas disponíveis na REMUME de São Paulo.

4.2.1.1. Tratamento das manifestações vasomotoras

As terapêuticas não hormonais relatadas para as manifestações vasomotoras nas revisões sistemáticas e por entidades internacionais, entre elas a “*The North American Menopause Society*”, consistem no uso de antidepressivos, como os inibidores de recaptção de serotonina (SSRIs) e os inibidores de recaptção de serotonina-norepinefrina (SNRIs), que apresentam resultados satisfatórios e a gabapentina, pertencente ao grupo dos anticonvulsivantes, com resultados modestos.^{11,12} Ainda sim, esses fármacos não foram indicados como primeira linha de tratamento.¹³

Entre os SSRIs, a paroxetina é o medicamento não hormonal aprovado pelo FDA para essa manifestação.^{11,12} Também foram avaliadas a efetividade de fitoterápicos. Entre eles, a utilização das isoflavonas, cohosh preto e ginseng, evidenciaram pouca diferença comparadas aos SSRIs e SNRIs, com baixo nível de evidências.¹¹ Já um outro estudo específico para o uso das isoflavonas, mostrou que, por mais que não sejam tão eficazes quanto a terapia hormonal, 70% das mulheres ficariam “satisfeitas com uma intervenção não hormonal que proporcionasse pelo menos uma redução de 50% nas ondas de calor”.³⁰

Dentre os tratamentos não medicamentosos ainda com carência de estudos, mas que são considerados promissores, incluem-se a acupuntura.¹⁸

Tabela 2 - Medicamentos disponíveis na atenção básica do município de São Paulo para uso no tratamento das manifestações vasomotoras.

Classe terapêutica	Medicamentos
Inibidores de recaptção de serotonina (SSRIs)	fluoxetina; sertralina;
Fitoterápicos	Glycine max (L.) Merrill.(isoflavonas de soja)

Fonte: REMUME do município de São Paulo. 2022

Dentre as terapêuticas preconizadas para os sintomas vasomotores, a rede de atenção básica do município de São Paulo conta com a disponibilização de antidepressivos inibidores de recaptção de serotonina (SSRIs): sertralina e fluoxetina. Essas substâncias não possuem protocolos específicos de dispensa, mas estão sujeitas ao controle especial atrelado à Portaria N° 344, de 12 de maio de 1998.¹⁴

A gabapentina também faz parte da REMUME, mas consta como um medicamento exclusivo para os pacientes atendidos no Programa Municipal de IST/Aids, também sendo dispensada como componente especializado da assistência farmacêutica do Governo Estadual de São Paulo, no manejo da dor crônica.¹⁵

Já a isoflavona é um fitoterápico disponível em unidades de referência, sendo indicada no tratamento dos fogachos advindos do climatério, cuja disponibilização à população faz-se em conjunto com a Área Técnica de Medicinas Tradicionais, Homeopatia e Práticas Integrativas em Saúde.¹⁶

4.2.1.2. Tratamento das manifestações neuropsíquicas.

Na análise dos tratamentos para as manifestações neuropsíquicas provocadas pelo climatério, a maior fonte de dados concentrou-se nos achados sobre depressão e ansiedade.

Uma das revisões sistemáticas analisou 108 estudos de tratamentos da depressão, ansiedade e do bem estar psicológico global para mulheres menopausadas, indicando eficácia modesta pelo uso de SSRIs, baixo nível de evidência para a isoflavona, e insuficiente para gabapentina.¹²

O guia de menopausa elaborado pela “National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK)” apresenta dados que corroboram no uso da classe de antidepressivos SSRIs, no entanto, sugere-se de que esses fármacos não devem ser tratamento de primeira linha para alívio do humor deprimido em mulheres na menopausa que não sejam diagnosticadas com depressão clínica, optando inicialmente pela terapia hormonal ou terapia cognitivo-comportamental.¹³

Tabela 3 - Medicamentos disponíveis na atenção básica do município de São Paulo para uso no tratamento das manifestações neuropsíquicas.

Classe terapêutica	Medicamentos
Inibidores de recaptção de serotonina (SSRIs)	fluoxetina; sertralina;
Fitoterápicos	Glycine max (L.) Merrill.(isoflavonas de soja)

Fonte: REMUME do município de São Paulo. 2022

Entre os tratamentos disponíveis na rede de atenção básica municipal, novamente incluem-se os antidepressivos SSRIs e a isoflavona, mas o primeiro possui restrições para indicação e o segundo baixos indicativos de efetividade.

4.2.1.3. Tratamento da osteoporose.

Como já mencionado, o climatério aumenta a propensão à osteoporose e às fraturas ósseas. Referente a esse agravo, o Ministério da Saúde publicou o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose” através da Portaria Nº 451, de 9 de junho de 2014, que traz especificidades sobre tratamentos.¹⁹

Nesta PCDT o tratamento farmacoterapêutico consiste na suplementação da vitamina D e do elemento cálcio, além do uso de bifosfonatos orais como primeira linha, com o alendronato de sódio e o risedronato de sódio, por via oral, e o pamidronato dissódico administrado por via intravenosa quando há intolerância frente a via oral. Para a segunda linha de tratamento se institui o uso de estrógenos conjugados, do raloxifeno, um modulador seletivo do receptor de estrógeno e da calcitonina. A diretriz também cita contribuições não farmacológicas da atividade física, da prevenção de quedas e da nutrição alimentar.¹⁹

Entre os estudos averiguados, uma revisão sistemática dos bancos de dados da “Cochrane Bone, Joint and Muscle Trauma Group” concluiu que o uso isolado da suplementação da vitamina D não preveniu fraturas ósseas, mas foi efetivo quando associado aos suplementos de cálcio.²⁰

Ainda, a Sociedade Brasileira de Reumatologia recomenda para mulheres com mais de 50 anos a ingestão de até 1200 mg de cálcio por dia, preferencialmente na dieta pelo consumo de leite e derivados. Nos casos em que a ingestão dietética não é possível, a suplementação de cálcio é aconselhável, devendo-se avaliar os riscos e benefícios, como a calcificação coronária. Por mais que seja essencial para a mineralização óssea adequada, o tratamento da osteoporose pós-menopausa exclusivamente com suplemento de cálcio associado ou não à vitamina D não é recomendado.²¹ As recomendações de fármacos e suplementação foram concordantes com o PCDT.

Finalmente, uma meta-análise concluiu que os suplementos de isoflavonas de soja aumentam significativamente a densidade mineral óssea, mas não mostrou nenhum efeito significativo sobre os marcadores de formação óssea, como a fosfatase alcalina óssea sérica.³⁵

Tabela 4 - Medicamentos disponíveis na atenção básica do município de São Paulo para uso no tratamento das manifestações ósseas - osteoporose

Classe terapêutica	Medicamentos
Suplemento vitamínico	(retinol, acetato (vit. A) + colecalciferol (vit. D));
Supressores de reabsorção óssea	alendronato de sódio;
Fitoterápicos	Glycine max (L.) Merril.(isoflavonas de soja)

Fonte: REMUME do município de São Paulo. 2022

Dentre os medicamentos não hormonais disponíveis no município, não se incluiu o colecalciferol (vit.D3), pois possui uso exclusivo para pacientes em tratamento médico submetidos à cirurgia bariátrica, destinado àqueles atendidos na Linha de Cuidado do Sobrepeso e Obesidade na rede municipal.²⁹

O carbonato de cálcio é dispensado apenas mediante preenchimento de formulário comprovando sua indicação para os casos de gravidez com dieta pobre em cálcio, risco de eclâmpsia, hiperfosfatemia na insuficiência renal crônica e hipoparatiroidismo, não sendo a osteoporose um deles.³¹

O alendronato de sódio também é acompanhado de formulário de dispensação, mas a osteoporose em mulheres pós-menopausadas é uma indicação para a posologia de 70 mg, enquanto o alendronato de sódio na posologia de 10 mg é destinado exclusivamente para tratamento da doença de Paget. Por fim, a isoflavona e o (retinol, acetato (vit. A) + colecalciferol (vit. D)) não possuem restrições de dispensa.²⁹

Sendo assim, uma mulher em pós-menopausa com osteoporose, terá como tratamentos disponíveis na rede de atenção básica, o alendronato de sódio, a isoflavona e o suplemento com (retinol, acetato (vit. A) + colecalciferol (vit. D)). Porém, faz-se um adendo de que o acesso à calcitonina, calcitriol, raloxifeno, pamidronato e o risedronato de sódio pode ser feito via componente especializado na assistência farmacêutica do governo estadual.

4.2.1.4. Tratamento da atrofia vaginal

Os dados para os tratamentos não hormonais das manifestações urogenitais com foco na atrofia vaginal, são escassos, já que a maioria das indicações está no uso de hormônios, no entanto, existem algumas possibilidades.

Uma revisão sistemática, suportada pela Sociedade Americana de Cirurgia Ginecológica, avaliou o uso de hidratantes e lubrificantes não hormonais para alguns sintomas vaginais, obtendo resultados modestos, mas satisfatórios com melhoras no ressecamento, dispareunia e manutenção de pH vaginal, concluindo que podem ser úteis para pacientes em queixas leves.²²

A avaliação dos benefícios da isoflavona de soja foi registrada por alguns estudos, um deles consistiu de revisão sistemática pela análise de 5 estudos independentes, onde as doses de isoflavonas variaram de 60 mg até 350 mg diários, entretanto os resultados de eficácia evidenciaram baixo nível de evidência.¹²

Alguns artigos sobre o uso do gel de isoflavona vaginal sugerem resultados promissores. Adicionalmente, cita-se o ospemifeno, medicamento aprovado pelo FDA em 2013 para o tratamento da dispareunia; mas o produto ainda não possui registro no Brasil.²⁴

Há referências ainda, para terapias não farmacológicas potenciais, com destaque para os exercícios de Kegel e o uso da radiofrequência.^{4,25}

Tabela 5 - Medicamentos disponíveis na atenção básica do município de São Paulo para uso no tratamento das manifestações urogenitais

Classe terapêutica	Medicamentos
Fitoterápicos	Glycine max (L.) Merrill.(isoflavonas de soja)

Fonte: REMUME do município de São Paulo. 2022

Após inúmeras revisões, concluiu-se que o medicamento não hormonal (isoflavona) disponibilizado no serviço teria possível indicação de tratamento da atrofia vaginal, sendo de baixa evidência clínica.

Também existe a possibilidade de obtenção de gel lubrificante, um insumo distribuído gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) municipal, que pode ser encontrado na Rede Municipal Especializada em IST/Aids e nas unidades de saúde que oferecem hormonização para indivíduos transsexuais.

4.2.2. Farmacoterapia hormonal no climatério

Os tratamentos hormonais possuem ações farmacológicas direcionadas à origem etiológica do climatério, essencialmente o hipoestrogenismo, sob a denominação de Terapia de Reposição Hormonal (TRH) e estão baseados no uso de um estrogênio + progestagênio, ou de um estrogênio isolado.²

A entrada na peri-menopausa ainda é acompanhada de ciclos menstruais, onde o uso de anticoncepcionais com associação de estrogênio e progestogênio também funciona como tratamento dos sintomas que podem acompanhar essa etapa, mas assim que a cessação menstrual ocorre, estes não estão mais recomendados, por isso o que foco deste trabalho será dado às opções de TRH, mas que partem de princípios similares aos da ação e efeitos adversos dos anticoncepcionais.²

Como a farmacoterapia hormonal, em geral, é a mesma para o tratamento das manifestações abordadas, estas serão revisadas em conjunto.

A TRH é vista como o tratamento mais eficaz para sintomas vasomotores e secura vaginal causada pela perda da produção endógena de estrogênio. Além disso, age como um anti-reabsortivo e, portanto, é osteoprotetor e demonstrou reduzir a incidência de câncer de cólon em quase 40%.¹⁰

Para o tratamento das manifestações vasomotoras, o estudo de Grant MD, Marbella A, Wang AT.¹² recomenda o uso de medicamentos à base de estrogênios que, em qualquer dosagem, demonstraram melhores resultados que os demais fármacos no tratamento dos sintomas vasomotores. O FDA reconhece que o estrogênio é a terapia mais eficaz para as ondas de calor, sendo aprovado nos Estados Unidos para essa indicação.²⁸

O guia da “*National Collaborating Centre for Women's and Children's Health*” descreve o efeito altamente benéfico do estradiol não oral associado ao progestagênio para aliviar a frequência de sintomas vasomotores, sugerindo ainda que o estradiol oral associado ao progestagênio também pode ser benéfico, embora haja certo grau de incerteza quanto à garantia da eficácia.

Outros estudos observacionais demonstraram que o estrogênio transdérmico reduz o efeito de primeira passagem hepático e pode ter um risco menor de TEV em comparação com o estrogênio oral. Estes estudos sugerem ainda que o estrogênio deve ser associado a um progestagênio na proteção endometrial, uma vez que o regime contínuo de dose parece ser mais eficaz do que a terapia sequencial na redução do risco de neoplasia endometrial.²⁸

No estudo *The Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention (PEPI)*, em pacientes com útero que receberam apenas estrogênio, cerca de 62% desenvolveram hiperplasia endometrial ao longo de 3 anos, ou seja, a TRH só é indicada para mulheres sem útero.¹⁰ O derivado da nortestosterona, tibolona, também apresenta uso clínico há décadas para os sintomas vasomotores, com efeito protetor, pois não estimula o tecido mamário.²

Além das melhores formas de administração, um intenso debate ocorre na utilização de terapias hormonais compostas por hormônios bioidênticos, como o valerato de estradiol e o 17 β -estradiol *versus* hormônios sintéticos, como o etinilestradiol.

Em diversas revisões os dados fisiológicos e os resultados clínicos demonstram que os hormônios bioidênticos estão associados a riscos menores, incluindo o risco de câncer de mama e doenças cardiovasculares, e são mais eficazes do que seus equivalentes sintéticos e derivados animais.²⁷

A TRH para o tratamento das manifestações vasomotoras é indicada entre os protocolos e diretrizes revisados da prefeitura de São Paulo, que afirma “ A TRH é o mais efetivo para controle deste sintoma dentre as possibilidades de tratamento”.³³

Nas manifestações neuropsíquicas, a força da evidência do primeiro estudo analisado classificou que as evidências foram altas para comprovar os efeitos dos estrogênios em todas as medidas psicológicas,¹² um segundo estudo determinou a existência de evidências médicas suficientes para considerar a TRH em mulheres com humor adverso ou sintomas de sono associados à menopausa¹⁰ e, por fim, o guia da “*National Collaborating Centre for Women's and Children's Health*” considerou para o desfecho de humor deprimido, que há algumas evidências de que a TRH pode melhorar o humor deprimido para mulheres na menopausa.¹³

Na osteoporose, a PCDT considera como segunda linha de tratamento os estrógenos conjugados, com evidência de que o uso de estrógenos reduz o risco de fraturas de quadril, vertebrais e não vertebrais.¹⁹ Enquanto a publicação da Sociedade Brasileira de Reumatologia relata que o estudo *Women's Health Initiative*, maior estudo randomizado de TRH controlada por placebo em dados de fratura, mostrou que o uso do estrogênio ocasionou uma redução aproximada de 30% nas fraturas de quadril e vertebrais, também proporcionando uma diminuição com significância estatística de 24-29% de todas as fraturas osteoporóticas.²¹

Por fim, a atrofia vaginal também apresentou resultados positivos com o uso da TRH em diversos estudos e consensos, sendo que um deles evidenciou que a TRH sistêmica alivia os sintomas em 75% dos casos, enquanto a terapia local o faz em 80%-90% dos casos.²⁴ Outro exemplo, o boletim do Projeto de Medicamentos e Tecnologias da Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde, aponta que a TRH tem benefícios bem definidos para o tratamento de ressecamento da mucosa vaginal e dispareunia relacionados à menopausa.²⁶

No entanto, nenhuma terapêutica é livre de efeitos adversos ou contra-indicações e os da TRH, evidenciados pelo estudo da *Women's Health Initiative*, incluem, aumento o risco de doença arterial coronariana, câncer de mama, acidente vascular cerebral e tromboembolismo venoso (TEV) com a terapia combinada de estradiol + acetato de medroxiprogesterona, enquanto os resultados favoráveis foram na diminuição do risco de câncer colorretal, fraturas de quadril e fraturas totais. As diretrizes revisadas incluem os riscos do câncer endometrial, no uso isolado de estrogênio, e de hepatopatias agudas.^{2,28}

O guia *Menopause: Full Guideline*, também aponta os riscos de TEV e acidente vascular cerebral, podendo-se considerar a via transdérmica para diminuí-los, risco de câncer de mama na associação de estrogênio + progestagênio, sem associação à riscos em pacientes com diabetes tipo 2, risco desconhecido para demência e possível melhora na massa e força muscular.¹³

4.2.2.1. TRH disponibilizada na atenção básica do município de São Paulo.

Como mencionado, a Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo possui um protocolo sobre o manejo do climatério com a relação dos principais medicamentos, entre estrogênios e progestagênios, utilizados para a composição da TRH, que segue abaixo:

Tabela 2 - Medicamentos preconizados no manual “ABORDAGEM DA MULHER NA PERI E PÓS-MENOPAUSA”

Medicamentos com indicação de terapia de reposição hormonal
acetato de medroxiprogesterona
acetato de ciproterona
estrogênios equinos conjugados ou esterificados (oral)
17 β -estradiol micronizado (oral)
valerato de estradiol (oral)
17 β -estradiol (transdérmica)
estradiol gel (transdérmica)
promestrieno (transdérmica)
estriol 1 mg/g (0,1%) creme vaginal
progesterona micronizada (oral)
noretisterona (oral)
levonorgestrel (oral)
dienogeste (oral)
gestodeno (oral)
acetato de noretisterona (transdérmica)
progesterona micronizada (transdérmica)

Fonte: Manual sobre climatério da Prefeitura de São Paulo. 2020

O protocolo referenciado acima traz grande número de opções administradas na TRH e a rede de atenção básica do município de São Paulo disponibiliza 5 delas, sendo; o valerato de estradiol, a noretisterona, o acetato de medroxiprogesterona, o acetato de ciproterona e o estriol 1 mg/g (0,1%).

O valerato de estradiol é disponibilizado em duas concentrações, em 1 mg e 2 mg, porém a de maior concentração é utilizado exclusivamente no Programa de Transsexualização da SMS, assim como o acetato de ciproterona.

Os demais medicamentos, que incluem o estriol 1 mg/g (0,1%), o valerato de estradiol, o acetato de medroxiprogesterona e a noretisterona, não possuem restrições para dispensação, e quando indicados, poderão compor a terapia de reposição hormonal. Além disso, todos, com exceção do estriol, são para uso oral.

5. DISCUSSÃO

As mudanças fisiológicas e manifestações clínicas que o climatério provoca tiveram consenso entre os principais estudos, guias e diretrizes analisadas, sendo concluído que ocorrem principalmente no sistema nervoso central, aparelho urogenital, aparelho osteoarticular e no aparelho cardiovascular.

No tocante aos tratamentos hormonais, o uso da terapia de reposição hormonal, com estrogênios e progestogênios, foi citado por todos os consensos e obteve resultados favoráveis no tratamento de todas as manifestações elencadas, sendo elas vasomotoras, neuropsíquicas, urogenitais com a atrofia vaginal e no metabolismo ósseo com a osteoporose.

Alguns estudos apontaram que o uso transdérmico da TRH apareceu como o mais favorável na minimização dos eventos adversos, principalmente cardiovasculares, assim como o uso dos hormônios naturais em detrimento aos sintéticos. Mas enfatiza-se que a prescrição da terapia hormonal deve sempre ponderar os riscos e benefícios, já que apresenta eventos adversos graves.²⁸

Para a realização da TRH existem muitas possibilidades de combinações hormonais, mas para a rede de atenção básica do município de São Paulo as terapêuticas disponíveis consistem em 5 substâncias, sendo que o acetato de ciproterona possui restrição de dispensa.

Entre as opções disponíveis, o uso isolado de valerato de estradiol micronizado já possui indicação registrada na Anvisa para TRH, assim como a associação com o acetato de medroxiprogesterona, enquanto o progestogênio acetato de noretisterona possui indicação em bula na associação ao estradiol hemi-hidratado.^{32,34}

Também há possível indicação favorável da associação do acetato de medroxiprogesterona com o estriol 1 mg/g (0,1%), o qual possui indicação para o tratamento da atrofia do trato geniturinário relacionada à deficiência estrogênica e apresenta efeito sistêmico.³⁶

Com relação à terapia não hormonal, o medicamento que mais apareceu para tratamentos das manifestações elencadas foi a isoflavona, um fitoestrógeno aprovado na Anvisa como coadjuvante no alívio dos sintomas vasomotores do climatério, no entanto, cabe destacar que grande parte dos estudos revisados obtiveram resultados de eficácia leve à moderada e, muitos deles, com baixo nível de evidência.²⁰

Os SSRIs também obtiveram bons desempenhos para o tratamento de sintomas vasomotores e neuropsíquicos, mas houve consenso de que não deveriam ser a primeira escolha de tratamento, sendo reservados para mulheres com diagnóstico de depressão clínica, em contra-indicação de terapia de reposição hormonal (TRH), ou que não desejam fazer uso desta.

O maior prejuízo de tratamentos em que a TRH seja contraindicada, está relacionado a atrofia vaginal, entretanto a isoflavona poderá ser feita como alternativa, além da disponibilização de lubrificantes vaginais e possibilidade de encaminhamentos para demais serviços que possam indicar outros procedimentos, como os cirúrgicos.

6. CONCLUSÃO(ÕES)

Após a revisão de documentos do Ministério da Saúde, secretarias de saúde e demais associações nacionais, entende-se que o cuidado e manejo do climatério mulher está amparado por diversas políticas, diretrizes, protocolos e manuais. A comunidade científica nacional e internacional também parece se mobilizar em torno do tema, devido a importância do climatério vinculado ao envelhecimento populacional no planeta.

Apesar de encontrarmos muitos estudos relacionados ao climatério, algumas lacunas foram registradas. A primeira delas diz respeito às especificidades da mulher climatérica, pois, por mais que os guias relatem as comorbidades como o diabetes e hipertensão arterial, as questões sociais são discutidas superficialmente, com carência do olhar social e clínico para a pluralidade de mulheres do país, ou até mesmo homens transgenêros que passam por esse processo, população essa que não foi contemplada nos protocolos analisados.

Com relação à farmacoterapia, as revisões científicas mostraram que existe um leque de opções para tratamentos das principais manifestações abordadas, hormonais ou não hormonais. Entretanto, algumas relatam o uso *off-label*, ainda sem indicação aprovada pela agência de vigilância sanitária nacional.

Ainda, muitas vezes, há dificuldades em conseguir um consenso se os benefícios superam os riscos na utilização de hormônios.

A isoflavona possui indicação no alívio dos sintomas vasomotores climatéricos, entretanto, não demonstrou bons resultados nos estudos, revisões sistemáticas e meta-análise analisadas.

Também se registrou carência de fluxogramas de tratamento, como aqueles disponíveis em PCDTs, que indicam as terapias iniciais e as alternativas. O próprio manual elaborado pela “Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo” traz uma série de medicamentos possíveis a serem incorporados na TRH, trazendo também esquemas de dose, porém não há recomendações sobre as terapêuticas de primeira linha e as alternativas, além da ausência de informação de quando realizar escalonamentos, deixando à critério dos prescritores.

Finalmente, os medicamentos disponíveis na assistência farmacêutica da rede de atenção básica do município de São Paulo mostraram-se suficientes para cobrir o tratamento das manifestações do climatério abordadas, onde a TRH, tratamento que se mostrou o mais eficaz para o conjunto das manifestações elencadas por este trabalho, possui opções disponíveis da rede em diferentes formas de administração e oportunidades de compor diferentes esquemas terapêuticos de progestogênios e estrogênios.

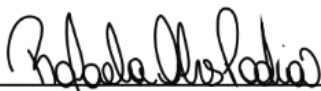
Nos casos em que a TRH não é uma opção, as segundas linhas de tratamentos também estão disponíveis para tratar os agravos, além disso, o braço da assistência farmacêutica do componente especializado dentro do Governo Estadual de São Paulo poderá ser uma solução viável na complementação nesses tratamentos.

7. REFERÊNCIAS

1. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). *Projeção da população*. <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>
2. FEBRASGO, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Manual de Orientação em Climatério. 2010. Comissões Nacionais Especializadas Ginecologia e Obstetrícia.
3. BRASIL. Lei 8080 de 19 de Setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Diário Oficial da União 1990; set 20.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de atenção à mulher no climatério/menopausa. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
5. WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. A state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity. Constitution of the World Health Organization Basic Documents, 2006.
6. GOVERNO NO ESTADO DE SÃO PAULO. Fundação Seade. Seade População. Dados referentes à população residente projetada para 1º de julho de 2022. Disponível em: <<https://populacao.seade.gov.br/>>. Acesso em: 27 de agosto de 2022.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº. 2.488, de 21 de outubro de 2011. Aprova a Política Nacional de Atenção Básica, estabelecendo a revisão diretrizes e normas para a organização da atenção básica, para a Estratégia Saúde da Família (ESF) e o Programa de Agentes Comunitários de Saúde (PACS). Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
8. SÃO PAULO. Secretaria Municipal da Saúde. Fortalecendo a Atenção Básica no Município de São Paulo - Diretrizes Operacionais: Unidades Básicas de Saúde. Janeiro, 2016.
9. GOV.SP/ MIN. CIÊN. E TEC. Portaria N°1.918/2016-SMS.G, que institui os Cuidados Farmacêuticos no âmbito da Secretaria Municipal de Saúde do Município de São Paulo [Internet]. São Paulo; 2016.
10. ROECA, Cassandra; AL-SAFI, Zain; SANTORO, Nanette. The postmenopausal women. Endotext [Internet], 2018.
11. SHAMS, Taghreed et al. SSRIs for hot flashes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Journal of general internal medicine, 2014.
12. GRANT, Mark D. et al. Menopausal symptoms: comparative effectiveness of therapies. 2015.

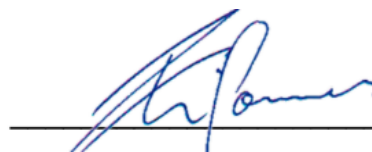
13. NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR WOMEN'S AND CHILDREN'S HEALTH (UK et al. Menopause: full guideline. 2015.
14. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Federal Nº 344, DE 12 DE MAIO DE 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial da União, 1998.
15. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE Portaria nº 1083 SAS/MS, de 02 de outubro de 2012.
16. JEREMIAS, A. S.; CAIUBY, T. M. C. D. Memento de fitoterapia: relação municipal de medicamentos-Fito. SECRETÁRIA MUNICIPAL DE SAÚDE, 2014.
17. SMS/SP. Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo. Comissão Farmacoterapêutica. Relação Municipal de Medicamentos Essenciais REMUME. São Paulo,SP. 2022.
18. KOOTHIREZHI, Rupa; RANGANATHAN, Sudha. Postmenopausal syndrome. 2020.
19. BRASIL. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde Portaria SAS/MS nº 451, de 18 de Junho de 2014. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. Brasília, 2014.
20. AVENELL, Alison; MAK, Jenson CS; O'CONNELL, Dianne L. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. Cochrane Database of Systematic Reviews, n. 4, 2014.
21. RADOMINSKI, Sebastião César et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. Revista brasileira de reumatologia, v. 57, p. s452-s466, 2017.
22. RAHN, David D. et al. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. Obstetrics and gynecology, v. 124, n. 6, p. 1147, 2014.
23. LIU, Jie et al. Oral isoflavone supplementation on endometrial thickness: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Oncotarget, v. 7, n. 14, p. 17369, 2016.
24. SHIN, Jae Jun et al. Ospemifene: A novel option for the treatment of vulvovaginal atrophy. Journal of Menopausal Medicine, v. 23, n. 2, p. 79-84, 2017.
25. ELBISS, Hassan Mohamed; RAFAQAT, Wardah; KHAN, Khalid Saeed. The effect of dynamic quadripolar radiofrequency on genitourinary atrophy and sexual satisfaction: A systematic review and meta-analysis. Medicine, v. 101, n. 40, p. e30960, 2022.
26. WANNMACHER, Lenita; LUBIANCA, Jaqueline Neves. Terapia de reposição hormonal na menopausa: evidências atuais. Ministério da Saúde. Brasília-DF, 2004.

27. HOLTORF, Kent. The bioidentical hormone debate: are bioidentical hormones (estradiol, estriol, and progesterone) safer or more efficacious than commonly used synthetic versions in hormone replacement therapy?. Postgraduate medicine, v. 121, n. 1, p. 73-85, 2009.
28. HILL, D. Ashley; CRIDER, Mark; HILL, Susan R. Hormone therapy and other treatments for symptoms of menopause. American family physician, v. 94, n. 11, p. 884-889, 2016.
29. SÃO PAULO. Prefeitura do Município de São Paulo. Secretaria Municipal da Saúde. Portaria SMS.G nº 2190/2015; 2015.
30. CHEN, Li-Ru; KO, Nai-Yu; CHEN, Kuo-Hu. Isoflavone supplements for menopausal women: a systematic review. Nutrients, v. 11, n. 11, p. 2649, 2019.
31. SÃO PAULO. Prefeitura do Município de São Paulo. Secretaria Municipal da Saúde. Portaria SMS.G nº 467/16; 2016.
32. Estalis [Bula]. São Paulo: Novartis Biociências S.A. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=100680152>> Acesso em 10 de outubro de 2022.
33. SMS/SP. Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo. Departamento de Atenção Básica Área Técnica de Saúde da Mulher. CLIMATÉRIO ABORDAGEM DA MULHER NA PERI E PÓS-MENOPAUSA. São Paulo, SP. 2020.
34. Provera [Bula]. Pfizer Italia S.r.L. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=121100400>> Acesso em 10 de outubro de 2022.
35. WEI, Pan et al. Systematic review of soy isoflavone supplements on osteoporosis in women. Asian Pacific journal of tropical medicine, v. 5, n. 3, p. 243-248, 2012.
36. estriol [Bula]. São Paulo: Biolab Sanus Farmacêutica Ltda. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=estriol>> Acesso em 10 de outubro de 2022.



23/10/2022

assinatura do aluno(a)



23/10/2022

assinatura do orientador(a)

APÊNDICE: Acolhimento na UBS. São Paulo

Fluxograma do Acolhimento nas UBS

