

Impactos da menopausa na saúde da mulher**Impacts of menopause on women's health**

DOI:10.34119/bjhrv3n5-053

Recebimento dos originais: 05/08/2020

Aceitação para publicação: 09/09/2020

Letícia Marques Rodrigues Lins

Discente de Medicina do Centro Universitário Cesmac

Endereço: Rua Cônego Machado, 984 - Farol, Maceió - AL, Brasil. CEP: 57051-160

E-mail: leticiamarquesrodrigueslins@gmail.com

Beatriz Cavalcanti Regis

Discente de Medicina do Centro Universitário Cesmac

Endereço: Rua Cônego Machado, 984 - Farol, Maceió - AL, Brasil. CEP: 57051-160

Email: beatriz.c.regis@hotmail.com

Ariadne Sampaio Toledo Fernandes

Discente de Medicina do Centro Universitário Cesmac

Endereço: Rua Cônego Machado, 984 - Farol, Maceió - AL, Brasil. CEP: 57051-160

E-mail: ariadnestfernandes@hotmail.com

Giovanna Maria de Freitas Oliveira

Discente de Medicina do Centro Universitário Cesmac

Endereço: Rua Cônego Machado, 984 - Farol, Maceió - AL, Brasil. CEP: 57051-160

Email: giovannafreitaso@hotmail.com

Isabela Macêdo de Araujo

Discente de Medicina do Centro Universitário Cesmac

Endereço: Rua Cônego Machado, 984 - Farol, Maceió - AL, Brasil. CEP: 57051-160

Email: isabelamacedoa@hotmail.com

Isabela Karine Rodrigues Agra

Médica Obstétrica, especialista em Medicina Fetal

Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da USP

Instituição: Centro Universitário Cesmac

Endereço: Rua Cônego Machado, 984 - Farol, Maceió - AL, Brasil. CEP: 57051-160

Email: agraisabela@gmail.com

Lorena Peixoto Lopes

Médica ginecologista - Mestra pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL)

Instituição: Centro Universitário Cesmac

Endereço: Rua Cônego Machado, 984 - Farol, Maceió - AL, Brasil. CEP: 57051-160

E-mail: lorennapeixotolopes@gmail.com

Cristiane Monteiro da Cruz

Doutora pela Universidade da Califórnia

Instituição: Centro Universitário Cesmac

Endereço: Rua Cônego Machado, 984 - Farol, Maceió - AL, Brasil. CEP: 57051-160

E-mail: cristhy@gmail.com

RESUMO

A menopausa corresponde ao último ciclo menstrual, sendo somente reconhecida depois de 12 meses, e ocorre, em média, aos 51 anos. Dessa forma, ela pode ser caracterizada como de início precoce (antes dos 40 anos) ou tardio (depois dos 55 anos). Neste cenário, as flutuações hormonais levam a alterações, não só na função reprodutiva, mas em outras importantes áreas corporais. Vale salientar que a amenorreia pode ser, também, de causa induzida, decorrente da remoção de partes do sistema reprodutivo feminino, por exemplo. Assim, a parada da atividade ovariana induz um caráter inflamatório crônico, aumentando a suscetibilidade da mulher a diversas doenças. Nessa perspectiva, o presente estudo tem como objetivo analisar as principais características da menopausa, bem como os aspectos psicológicos, o seu impacto na vida da mulher e a qualidade da assistência proporcionada pela Atenção Primária à saúde feminina. Realizou-se uma revisão integrativa da literatura nas bases de dados Medline (via PubMed) e Lilacs (via BVS), a partir da utilização de descritores (MeSH e DeCS). Aplicou-se os filtros de artigos publicados durante o período de 2015 a 2020, texto completo gratuito, pesquisas realizadas em humanos e sexo feminino. Dessa forma, foram encontrados um total de 3.548 artigos, dos quais, após a leitura dos títulos, resumos e texto na íntegra, 27 foram selecionados para compor a revisão. A menopausa pode ser assintomática ou sintomática e seus impactos levam a alterações na função reprodutiva e em outras áreas do corpo e da mente, atingindo os aspectos hormonais, imunológicos, emocionais, estressantes e sociais. O que reflete a importância da promoção à saúde ao público feminino de forma direcionada, integral, singular e de qualidade.

Palavras-chave: Menopausa, Alterações hormonais, Saúde da Mulher.**ABSTRACT**

Menopause corresponds to the last menstrual cycle, being only recognized after 12 months, and occurs, on average, at 51 years of age. Thus, it can be characterized as early onset (before 40 years) or late (after 55 years). In this scenario, hormonal fluctuations lead to changes, not only in reproductive function, but in other important body areas. It is noteworthy that amenorrhea can also be an induced cause, resulting from the removal of parts of the female reproductive system, for example. Thus, the arrest of ovarian activity induces a chronic inflammatory character, increasing the susceptibility of the woman to several diseases. In this perspective, the present study aims to analyze the main characteristics of menopause, as well as psychological aspects, its impact on women's lives and the quality of care provided by Primary Care to women's health. An integrative literature review was carried out in Medline (via PubMed) and Lilacs (via BVS) databases, using descriptors (MeSH and DeCS). The filters of articles published during the period from 2015 to 2020, free full text, human and female research were applied. Thus, a total of 3,548 articles were found, of which, after reading the titles, abstracts and full text, 27 were selected to compose the review. Menopause can be asymptomatic or symptomatic and its impacts lead to changes in reproductive function and other areas of the body and mind, affecting hormonal, immunological, emotional, stressful and social aspects. This reflects the importance of health promotion to the female public in a targeted, integral, singular and quality way.

Keywords: Menopause, Hormonal changes, Women's health.

1 INTRODUÇÃO

Ao nascimento, a mulher apresenta cerca de um milhão de folículos primordiais que é reduzido a aproximadamente cem mil no momento da menarca. Essa diminuição do estoque folicular se intensifica, normalmente, após os 39 anos, culminando na senescência ovariana completa e, conseqüentemente, na menopausa (DUNNERAM; GREENWOOD; CADE, 2019).

A Organização Mundial da Saúde define o climatério como uma fase biológica de transição entre o período reprodutivo para o não reprodutivo da mulher e a menopausa, marco dessa fase, corresponde ao último ciclo menstrual, sendo somente reconhecida depois de 12 meses, e ocorre, em média, aos 51 anos (BAKER *et al.*, 2018; PIECHA *et al.*, 2018; PRAKAPENKA; BIMONTE-NELSON, 2018). Quando a menopausa acontece antes dos 40 anos é chamada de precoce e, depois dos 55 anos, é denominada tardia (DUNNERAM; GREENWOOD; CADE, 2019). Além disso, a amenorreia pode ser, também, de causa induzida, decorrente da remoção de partes do sistema reprodutivo feminino, como por exemplo, dos ovários. Neste cenário, as flutuações hormonais, entre o eixo hipotálamo-hipófise e o eixo endócrino reprodutivo, levam a alterações, não só na função reprodutiva, mas em outras importantes áreas corporais (DUNNERAM; GREENWOOD; CADE, 2019; PRAKAPENKA; BIMONTE-NELSON, 2018).

Durante o climatério, além da oligomenorreia, há diminuição da reserva ovariana, da inibina B, um hipogonadismo e um hipergonadotropismo (THORNTON; CHERNEVAK; NEAL-PERRY, 2015). Ademais, a parada da atividade ovariana induz um caráter inflamatório crônico, aumentando a suscetibilidade da mulher a diversas doenças, como distúrbios cardiovasculares, metabólicos, endócrinos e ósseos (TRENTI *et al.*, 2018).

O quadro de sinais e sintomas que acompanha esse período e que merece destaque incluem os sintomas vasomotores tais como as ondas de calor e suores noturnos, atrofia vulvovaginal associada à secura vaginal e dispareunia, distúrbios de sono e insônia. Além disso, pode ocorrer estreitamento e encurtamento da vagina, diminuição da libido, fadiga, infecções urinárias, dor de cabeça, dor musculoesquelética, humor adverso (depressão), ansiedade, alterações na função cognitiva (piora da memória e concentração), ganho de peso, aumento de rugas na pele e perda de cabelo (ALLSHOUSE; PAVLOVIC; SANTORO, 2018; SANTORO; EPPERSON; MATHEWS, 2015).

O presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica acerca das principais características da menopausa, abrangendo os sinais e sintomas mais prevalentes, a relação do período com comorbidades e o mecanismo de resposta imune. Além disso, visa discutir os aspectos psicológicos e o seu impacto na vida da mulher, bem como a qualidade da assistência proporcionada pela Atenção Primária à saúde feminina. Ao reunir as evidências científicas, deseja-se fornecer um embasamento teórico breve a todos os profissionais que atuam, principalmente, na Unidade Básica de Saúde, pois grande parte da população feminina desconhece o período menopausal e suas particularidades, em razão da escassez de uma assistência integral.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura, realizada nas bases de dados Medline (via PubMed) e Lilacs (via BVS), no mês de maio de 2020, por meio dos descritores considerados no DeCS (Descritores em Ciência e Saúde) e MeSH (*Medical Subject Headings*). Após a aplicação dos filtros de artigos publicados durante o período de 2015 a 2020, texto completo gratuito, pesquisas realizadas em humanos e sexo feminino, fez-se as leituras por etapas de títulos, resumos e texto na íntegra dos artigos na Língua Portuguesa e Inglesa.

Além disso, os estudos elegíveis apresentavam a menopausa como tema central, tendo como discussão os aspectos urogenitais, neuroendócrinos, cardiovasculares, imunológicos, psicológicos, metabólicos, cognitivos e dermatológicos, bem como a atuação da Atenção Primária à Saúde no suporte às mulheres. Foram excluídos trabalhos duplicados, os que abordavam apenas a menopausa induzida, a perimenopausa, formas de tratamento e aspectos genéticos.

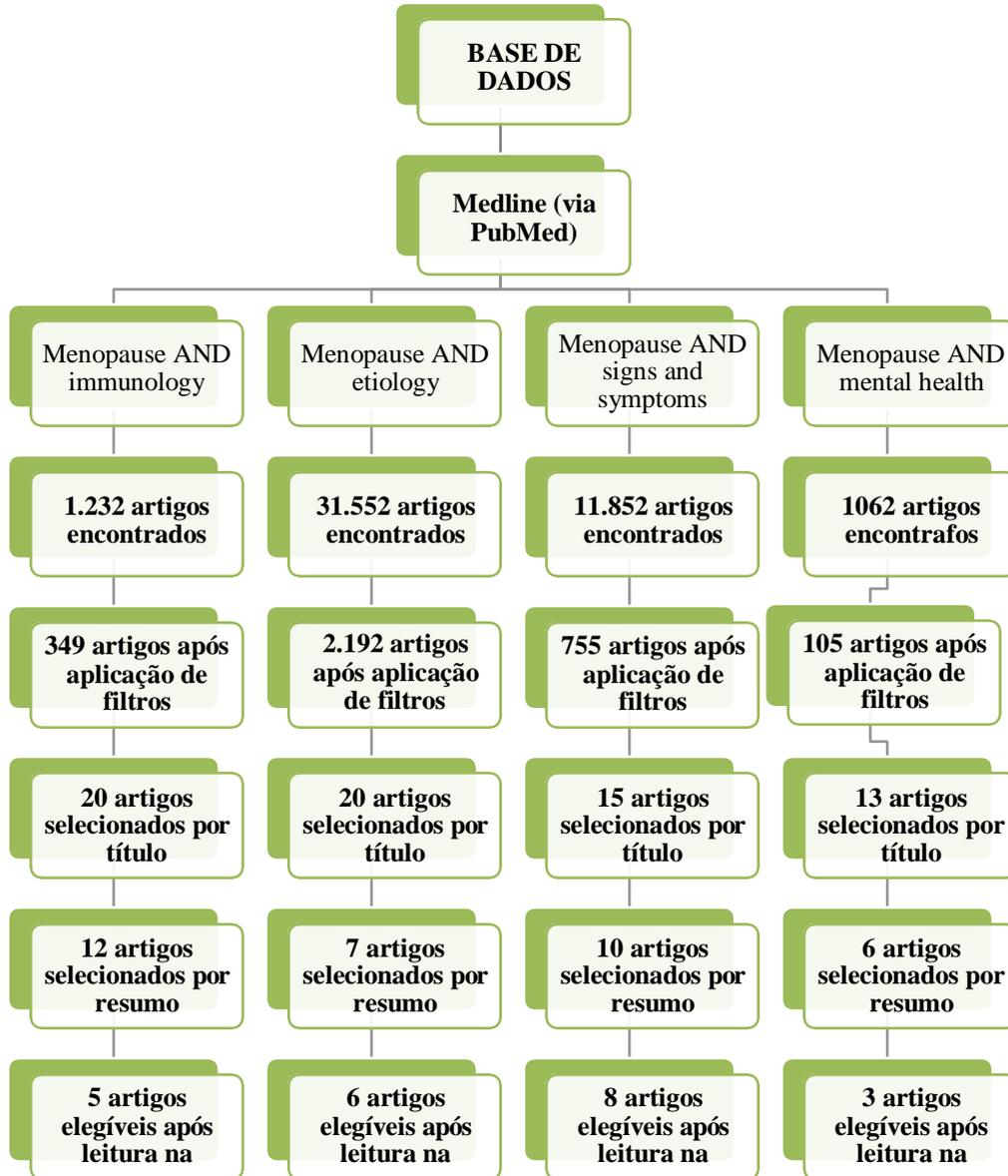
3 RESULTADOS

Após aplicação dos filtros, foi encontrado um total de 3.548 artigos, dos quais, por meio da metodologia detalhada nos fluxogramas abaixo (Figura 1 e Figura 2), 27 foram selecionados para composição desta revisão bibliográfica, respeitando os critérios de inclusão e exclusão supracitados.

Dentre os artigos elegidos, 37,04% tinha como foco principal os sinais e sintomas decorrentes da menopausa, 22,22% evidenciavam os impactos da menopausa na saúde mental das mulheres e 18,52% tinha como temática central as alterações imunológicas que ocorrem no período em questão. Ademais, 14,81% relatavam sobre o papel da saúde pública na

disseminação de informações acerca da menopausa para a população feminina e, por fim, 7,41% discutiam sua etiologia.

Figura 1. Fluxograma de seleção de artigos na base de dados Medline (via PubMed).



Fonte: Elaborado pelos autores (2020).

Figura 2. Fluxograma de seleção de artigos na base de dados Lilacs (via BVS).



Fonte: Elaborado pelos autores (2020).

4 DISCUSSÃO

4.1 ASPECTOS UROGENITAIS

O hipostrogenismo é o principal gatilho para a condição chamada Síndrome Genito-urinária, expressão incorporada, em 2014, pela Sociedade Norte-Americana da Menopausa e pela Sociedade Internacional para o Estudo da Saúde Sexual da Mulher, antes conhecida como atrofia vulvovaginal, atrofia urogenital e vaginite atrófica. O novo termo diz respeito a um grupo de sintomas ginecológicos que podem ser acompanhados de sintomas urinários (ALVISI *et al.*, 2019; PHILLIPS *et al.*, 2018). Referente à apresentação ginecológica, vale citar a secura, queimação, irritação e sintomas sexuais, como desconforto ou dor, e função sexual afetada. Já

em relação a apresentação urinária, pode ocorrer incontinência, disúria, estrangúria e infecções recorrentes do trato urinário. (ALVISI *et al.*, 2019;).

O quadro sintomatológico corresponde a perda de colágeno e de adipócitos, que deixam o epitélio urogenital mais fino (tornando-o mais vulnerável a traumas) e menos elástico; diminuição do fluxo sanguíneo; atenuação da ação das glândulas, levando a uma lubrificação reduzida e a irritações; e alteração na flora da vagina, que a torna mais suscetível a bactérias patogênicas, e aumenta a predisposição a infecções urinárias, vaginoses e Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs) (PHILLIPS *et al.*, 2018).

4.2 ASPECTOS NEUROENDÓCRINOS

Embora a variedade na apresentação clínica, um estudo destacou os sintomas vasomotores como uma das principais queixas relacionadas à menopausa e argumentou que são os únicos que estão claramente e diretamente associados a essa fase (AVIS; CRAWFORD; GREEN, 2018). Com a falência ovariana, os eventos regulatórios endócrinos e térmicos, provenientes do hipotálamo, geram as ondas de calor e suores noturnos, que prejudicam a qualidade de vida, perturbam o sono e refletem negativamente no humor feminino.

Dados do Study of Women's Health Across the Nation, evidencia que cerca de 60-80 % das mulheres apresentam tais sintomas, com frequência e gravidade variáveis, durante o climatério, corroborando com os achados de Avis *et al.* (2018) (BIGLIA *et al.*, 2017). No que diz respeito às ondas de calor, supõe-se que são geradas a partir de um estreitamento da zona termoneutra e que os hormônios responsáveis pela reprodução têm uma certa importância nesse estreitamento. Sabe-se que, independente da gravidade ou da frequência, os sintomas vasomotores têm uma duração em média de 10,2 anos e que o principal fator de risco associado é o tabagismo. (AVIS; CRAWFORD; GREEN, 2018).

4.3 ASPECTOS CARDIOVASCULARES

Mulheres que apresentam quadros graves dos episódios vasomotores podem ter envolvimento vascular, aumentando em duas a três vezes o risco de Doença Arterial Coronariana (DAC). Provavelmente, esse cenário decorre da diminuição da função endotelial, redução de óxido nítrico e prostaciclina, aumento da rigidez, da inflamação e do estresse oxidativo das artérias (BIGLIA *et al.*, 2017; PINKAS *et al.*, 2016). A deficiência de estrogênio resulta, também, na constrição de pequenos vasos, elevação da angiotensina II, ativação do

sistema adrenérgico e dominância do Sistema Nervoso Simpático, aumentando, desse modo, o risco de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) (PINKAS *et al.*, 2016).

O envelhecimento cardiovascular não é homogêneo entre os sexos, mas já se sabe que acontece duas a três vezes mais rápido após a perda de função ovariana nas mulheres, seja ela de forma natural, tardia ou induzida (BIGLIA *et al.*, 2017). Ademais, nesse período, ocorre, com frequência, distúrbios no metabolismo lipídico, inflamatório e trombolítico, contribuindo para o desenvolvimento de placas ateromatosas (PINKAS *et al.*, 2016). Em uma metanálise de 2016, com 32 estudos, ficou evidente a relação da menopausa e doenças cardíacas, como Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) e Acidente Vascular Cerebral (AVC) (BIGLIA *et al.*, 2017).

4.4 ASPECTOS IMUNOLÓGICOS

O estrogênio possui um papel importante na regulação do sistema imune, devido ao dano tecidual ou à infecção, modulando toda a resposta inata e adaptativa. Dessa forma, regula o número, sinalização e função dos neutrófilos, linfócitos T e B, além da liberação de quimiocinas, como o fator de necrose tumoral (TNF- α), a proteína quimioatraente de monócitos (MCP-1) e as IL-6 e IL-1 β (MOULTON, 2018; SANDBERG *et al.*, 2016; TRENTI *et al.*, 2018). Nessa perspectiva, nota-se que as mulheres em idade fértil apresentam uma capacidade de resposta mais robusta a infecções ou sepse quando comparadas aos homens (SANTOS-MARCOS *et al.*, 2018).

Pesquisas demonstram que o hormônio folículo-estimulante (FSH) atua diretamente no processo de reabsorção óssea a partir da ligação com o receptor de FSH (FSHR) (DAR *et al.*, 2018). Dessa forma, a osteoporose, induzida pela menopausa, é marcada pela maior produção de osteoclastos, aumento de sua vida útil e intensificação de sua atividade. Isso decorre da interação com receptores de células do sistema imune, aumento da liberação de citocinas IL-17A, TNF- α , IL-6 que estimulam a osteoclastogênese. (RANKL) (LIZNEVA *et al.*, 2018; COLLINS *et al.*, 2019).

Assim, a perda de massa óssea crônica atinge mais de 200 milhões de mulheres no mundo e é responsável pelo aumento da incidência de fraturas, principalmente do fêmur e da coluna vertebral, que podem levar a cronicidade de dores, deformidades, incapacidade, transtorno depressivo e até a morte (BIGLIA *et al.*, 2017).

4.5 ASPECTOS PSICOLÓGICOS

No decorrer desse período na vida da mulher, acompanhado de alterações fisiológicas, psicológicas e comportamentais, a fadiga e o estresse também se apresentam como sintomas de importância clínica. A fadiga, além de ser comum, pode ser incapacitante e trazer angústias para a população feminina. Mulheres na pós-menopausa sofrem mais por exaustão física e mental quando comparadas àquelas na menopausa e pré-menopausa. Além disso, o estresse, se configura como um outro sintoma que causa incômodo significativo na meia-idade, exacerbando a ocorrência de dores musculoesqueléticas e cefaleias. Por outro lado, diante de uma exposição prolongada ao estresse, se origina um subproduto natural que é o cansaço físico exacerbado, que pode causar alterações no sono, por exemplo. Logo, há uma influência mútua, pois a fadiga pode gerar o estresse e vice-versa (TAYLOR-SWANSON *et al.*, 2018).

Ademais, problemas relacionados à saúde mental são frequentes, onde, em média, 20% das mulheres possuem queixas psiquiátricas como depressão, ansiedade, distúrbio do sono e transtorno bipolar (GORDON, 2018; HU *et al.*, 2016). Quanto à depressão, o estudo de Bromberger e Epperson (2018) relata a existência de fatores de risco importantes que podem desencadeá-la no período de transição para a menopausa. Dentre eles, estão os fatores psicossociais, que dizem respeito às características demográficas, psicológicas e socioambientais, bem como àquelas relacionadas à saúde. É importante enfatizar que os fatores ambientais são mais complexos e, em grande parte, estão ligados à genética (GORDON, 2018; SZKUP *et al.*, 2017).

Rindner *et al.* (2017), em seu estudo transversal, incluindo mulheres de 45 a 55 anos, atendidas na Atenção Primária à Saúde no sudoeste da Suécia, concluiu que os sintomas mais frequentes da menopausa foram a exaustão física e mental, humor depressivo, problemas de sono, dificuldades de concentração, ansiedade e tensão interna. O estudo de Szkup *et al.* (2017), por sua vez, constatou que, em casos de sintomas graves depressivos, há uma relação direta com os bioelementos, representada pela elevação do cobre e uma diminuição do magnésio.

4.6 ASPECTOS METABÓLICOS

Devido ao hipoestrogenismo, ocorre um distúrbio do metabolismo lipídico, com aumento do colesterol total, LDL e triglicerídeos e diminuição do colesterol HDL. Como consequência, associado à redução de hormônios (GH, leptina, galanina, grelina e neuropeptídeo Y) e aos hábitos de vida, há um incremento da gordura visceral e da obesidade abdominal feminina. Ademais, sabe-se que a redução da secreção insulínica, por modificações

das células beta, e aumento da sua resistência, estão associadas ao maior risco de desenvolvimento da Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2) (PINKAS *et al.*, 2016).

Nessa perspectiva, a Síndrome Metabólica, situação comum que as mulheres desenvolvem após a menopausa, abrange a obesidade abdominal, aumento de triglicérides, hiperglicemia, baixos valores de HDL e/ou HAS (PINKAS *et al.*, 2016). Por fim, vale ressaltar que toda essa alteração no metabolismo corporal contribui para o surgimento de câncer de ovário, endométrio e mama (DUNNERAM; GREENWOOD; CADE, 2019).

4.7 ASPECTOS COGNITIVOS

O estrogênio exerce, também, efeito protetor no hipocampo e no córtex pré-frontal, responsáveis pelo funcionamento cognitivo e pelo aumento das sinapses no indivíduo. Existem evidências demonstrando que os níveis aumentados de cortisol, associado a fatores físicos e psicológicos, além do hipoestrogenismo, aceleram a degeneração neuronal. Dessa forma, o processo neuroinflamatório da menopausa pode influenciar no início ou na progressão de doenças neurodegenerativas em mulheres (BIGLIA *et al.*, 2017) como Doença de Parkinson e Doença de Alzheimer (PINKAS *et al.*, 2016).

A Síndrome Metabólica, por sua vez, tem papel importante na deterioração cognitiva, pois as alterações vasculares da substância branca geram déficits na atenção, função executiva, memória, velocidade de processamento e emoções, evidenciando a importância de sua prevenção (PINKAS *et al.*, 2016).

4.8 ASPECTOS DERMATOLÓGICOS

A retenção hídrica corporal é influenciada, diretamente, por hormônios femininos que aumentam a reserva de glicosaminoglicanos e colágeno, e melhoram a elasticidade da pele. Algumas mulheres, com o avançar da idade, podem apresentar, conseqüentemente, a pele mais ressecada, mais fina, com rugas e com retardo na cicatrização (PINKAS *et al.*, 2016).

4.9 O PAPEL DA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE

Com o aumento da expectativa de vida no Brasil, os índices de mulheres que se encontram no climatério são elevados e estudos indicam que, nos próximos 10 anos, 1,2 bilhão estarão na menopausa. Além disso, relatos na literatura apontam que muitas delas não procuram ajuda devido à falta de atendimento direcionado, à rotatividade constante de profissionais de

saúde, ao entendimento de que as alterações da menopausa não necessitam de atenção ou, até mesmo, por vergonha (PIECHA et al., 2018; SOUZA *et al.*, 2017).

Fatores sociais, culturais e socioeconômicos influenciam essa fase de forma singular e ímpar na vida da mulher, porém, muitas vezes, o cenário não é valorizado. Estratégias direcionadas para esse período são ausentes, uma vez que não há total preparo dos profissionais de saúde para atenderem essa população. Por consequência, o climatério e a menopausa tornam-se difíceis de serem enfrentados (PIECHA et al., 2018; SOUZA *et al.*, 2017).

Nesse sentido, estudos mostram que é necessária uma maior organização e enfoque dos serviços de saúde para atender a demanda vigente. Por meio de uma equipe multidisciplinar, devem ser ofertadas medidas de promoção à saúde, prevenção e recuperação, a fim de proporcionar uma melhor qualidade de vida não só no período reprodutivo, mas em todas as fases do ciclo de vida da mulher (FERNANDES *et al.*, 2016; SOUZA *et al.*, 2017).

5 CONCLUSÃO

A menopausa é considerada um marco transicional e natural na vida feminina e pode ser assintomática ou sintomática, de modo que seus impactos levam a alterações na função reprodutiva e em outras importantes áreas do corpo e da mente. Fica evidente, assim, que a intensidade de toda a fisiopatologia desse período possui relação direta com fatores hormonais, imunológicos, emocionais, estressantes e sociais, podendo ser um importante problema na saúde feminina.

Dessa forma, é importante que a menopausa seja mais discutida entre as mulheres, pois a instrução sobre o tema pode ser essencial para diferenciar as repercussões normais ou patológicas do período. É relevante, também, capacitar e qualificar os profissionais de saúde para atuar nesse contexto e oferecer, ao público feminino, assistência direcionada, integral, singular e de qualidade. Além disso, é preciso valorizar e implementar estratégias específicas de educação em saúde para que dúvidas, vivências e obstáculos sejam compartilhados, proporcionando trocas de conhecimentos e uma passagem pelo climatério de forma saudável.

REFERÊNCIAS

ALLSHOUSE, A; PAVLOVIC, J; SANTORO, N. Menstrual Cycle Hormone Changes Associated with Reproductive Aging and How They May Relate to Symptoms. **Obstet Gynecol**

Clin North Am., v.45, n.4, p. 613-628, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6226272/>>.

AVIS, NE; CRAWFORD, SL; GREEN, R. Vasomotor Symptoms Across the Menopause Transition: Differences Among Women. **Obstet Gynecol Clin North Am.**, v.45, n.4, p.629-640, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6226273/>>.

ALVISI, S. *et al.* Vaginal health in menopausal women. **Medicina (Lithuania)**, v. 55, n. 10, p. 615, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6843679/>>.

BAKER, F. *et al.* Sleep and Sleep Disorders in the Menopausal Transition. **Sleep Med Clin.**, v.13, n.3, p. 443-456, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6092036/>>.

BIGLIA, N. *et al.* Vasomotor symptoms in menopause: a biomarker of cardiovascular disease risk and other chronic diseases? **Climacteric**, v.20, n.4, p. 306-312, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28453310/>>.

BROMBERGER, J.T; EPPERSON, C.N. Depression During and After the Perimenopause: Impact of Hormones, Genetics, and Environmental Determinants of Disease. **Obstet Gynecol Clin North Am.** v. 45, n. 4, p. 663-678, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6226029/>>.

COLLINS, F. L. *et al.* Oestrogen-deficiency induces bone loss by modulating CD14+ monocyte and CD4+ T cell DR3 expression and serum TL1A levels. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 20, n. 1, p. 326, 2019. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-31299941>>.

DAR, H.Y. *et al.* Bacillus clausii inhibits bone loss by skewing Treg-Th17 cell equilibrium in postmenopausal osteoporotic mice model. **Nutrition**, v. 54, p. 118-128, 2018. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-29793054>>.

DUNNERAM, Y.; GREENWOOD, D.; CADE, J. Diet, menopause and the risk of ovarian, endometrial and breast cancer. **Proc Nutr Soc**, v.78, n.3, p. 438-448, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30706844/>>.

FERNANDES, L. *et al.* Atuação do enfermeiro no gerenciamento do programa de assistência integral à saúde da mulher. **Revista Brasileira de Ciência da Saúde**, v.20, n.3, p.219-226, 2016. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-796722>>.

GORDON, J.L., *et al.* Efficacy of Transdermal Estradiol and Micronized Progesterone in the Prevention of Depressive Symptoms in the Menopause Transition: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Psychiatry**, v.75, n.2, p.149-157, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29322164/>>.

HU, L.Y., *et al.* Risk of Psychiatric Disorders Following Symptomatic Menopausal Transition: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study. **Medicine (Baltimore)**, v.95, n.6, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26871843/>>.

LIZNEVA, D. *et al.* Emerging Concepts in the Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Care of Osteoporosis Across the Menopausal Transition. **Matrix Biology**, v. 71-72, p. 70-81, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29738833/>>.

MOULTON, V. R. Sex Hormones in Acquired Immunity and Autoimmune Disease. **Frontiers in Immunology**, v. 9, n. 2279, p. 15-34, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30337927/>>.

PHILLIPS, NA. *et al.* Genitourinary syndrome of menopause: common problem, effective treatments. **Cleve Clin J Med**, v. 85, n.5, p.390-398, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29733783/>.

PIECHA, VH. *et al.* Percepções de mulheres acerca do climatério. **Rev. pesqui. cuid. fundam. (Online)**, v.10, n.4, p.906-912, 2018. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-915414>>.

PINKAS, J. *et al.* The polymorphism of estrogen receptor α is important for metabolic consequences associated with menopause. **Endokrynol Pol**, v. 67, n.6, p.608-614, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27828688/>>.

PRAKAPENKA, A.; BIMONTE-NELSON, H. Memory and menopause: an unsolved puzzle. **Aging (Albany NY)**, v.10, n.10, p. 2541-2543, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6224240/>>.

RINDNER, L. *et al.* Prevalence of somatic and urogenital symptoms as well as psychological health in women aged 45 to 55 attending primary health care: A cross-sectional study. **BMC Women's Health**, v. 17, n. 1, 2017. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5723029/>>.

SANDBERG, K. *et al.* Is Immune System-Related Hypertension Associated With Ovarian Hormone Deficiency? **Experimental Physiology**, v. 101, n. 3, p. 368-374, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5380117/>>.

SANTORO, N; EPPERSON, CN; MATHEWS, SB. Menopausal Symptoms and Their Management. **Endocrinol Metab Clin North Am.**, v.44, n.3, p.497-515, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4890704/>>.

SANTOS-MARCOS, J. A. *et al.* Influence of gender and menopausal status on gut microbiota. **Maturitas**, v. 116, p. 43-53, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30244778/>>.

SOUZA, S. *et al.* Mulher e climatério: concepções de usuárias de uma unidade básica de saúde. **Reprodução & Climatério**, v.32, n.2, p.85-89, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S141320871730002X>>.

SZKUP, M. *et al.* Analysis of Relations Between the Level of Mg, Zn, Ca, Cu, and Fe and Depressiveness in Postmenopausal Women. **Biol Trace Elem Res**, v.176, n.1, p.56-63, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27472940/>>.

TAYLOR-SWANSON, L. *et al.* The dynamics of stress and fatigue across menopause: Attractors, coupling, and resilience. **Menopause**, vol. 25, n. 4, p. 380–390, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5866170/>>.

THORNTON, K.; CHERNEVAK, J.; NEAL-PERRY, G. Menopause and Sexuality. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**, v. 44, n. 3, p. 649-661, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5994393/>>.

TRENTI, A. *et al.* Estrogen, Angiogenesis, Immunity and Cell Metabolism: Solving the Puzzle. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 3, p. 859, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5877720/>>.