

**UNIVERSIDADE SANTO AMARO**

**CURSO DE MEDICINA**

**Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso**

Declaro que o trabalho intitulado "**Impactos da reposição de estrogênio na pele das mulheres durante a menopausa: uma revisão de literatura**" realizado pela(s) aluna(s) **Alexandra Duarte Saig, Amanda Avancini Fernandes, Beatriz Mitsuiuqui João e Maria Beatriz Nunes Guimarães** está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

**Prof. Dra. Fernanda Rytenband**

Assinatura do Orientador do Trabalho

**UNIVERSIDADE SANTO AMARO**

**CURSO DE MEDICINA**

**Alexandra Duarte Saigh**

**Amanda Avancini Fernandes**

**Beatriz Mitsuiuqui João**

**Maria Beatriz Nunes Guimarães**

**"Impactos da reposição de estrogênio na pele das mulheres  
durante a menopausa: uma revisão de literatura"**

**São Paulo**

**2024**

**Alexandra Duarte Saigh  
Amanda Avancini Fernandes  
Beatriz Mitsuiuqui João  
Maria Beatriz Nunes Guimarães**

**"Impactos da reposição de estrogênio na pele das mulheres  
durante a menopausa: uma revisão de literatura"**

Projeto de pesquisa para Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Medicina da Universidade  
Santo Amaro - UNISA, como requisito parcial para  
obtenção do título Bacharel em Medicina. Orientadora  
Professora Dra. Fernanda Rytenband

**São Paulo**

**2024**

## Ficha Catalográfica

S139i Saigh, Alexandra Duarte  
Impactos da reposição de estrogênio na pele das mulheres durante a menopausa: uma revisão de literatura / Alexandra Duarte Saigh...[et al]. - 2024.  
20 p. : il., color.  
Orientador: Prof<sup>ª</sup>. Dra Fernanda Rytenband.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) - Universidade Santo Amaro, 2024.  
Bibliografia incluída.

1. Terapia de reposição estrogênica. 2. Menopausa. 3. Pele. I. Fernandes, Amanda Avancini. II. João, Beatriz Mitsuiuqui. III. Guimarães, Maria Beatriz Nunes. IV. Rytenband, Fernanda. V. Universidade Santo Amaro. VI. Título.

CDD 612.67

Elaboradora pela Bibliotecária Andréa Carvalho Gomes de Lima CRB8/9304

**Alexandra Duarte Saigh**  
**Amanda Avancini Fernandes**  
**Beatriz Mitsuiuqui João**  
**Maria Beatriz Nunes Guimarães**

**"Impactos da reposição de estrogênio na pele das mulheres  
durante a menopausa: uma revisão de literatura"**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dra. Fernanda Rytenband

São Paulo, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2024

**Banca Examinadora**

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Orientador

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Avaliador

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Avaliador

**Conceito Final**

\_\_\_\_\_

Alexandra Duarte Saigh, Amanda Avancini Fernandes, Beatriz Mitsuiuqui João, Maria Beatriz Nunes Guimarães. *Impactos da reposição de estrogênio na pele das mulheres durante a menopausa: uma revisão de literatura*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

**INTRODUÇÃO:** A menopausa pode ser definida pela cessação permanente do ciclo menstrual e da atividade ovariana, ocorrendo devido a fatores genéticos, ambientais, estilo de vida e doenças sistêmicas. A média de idade para a sua ocorrência é entre 48 e 52 anos. A transição para a menopausa não é súbita, ocorrendo em fases como a perimenopausa, a menopausa e a pós-menopausa. A diminuição do estrogênio decorrente da menopausa afeta a estrutura dérmica, reduzindo a hidratação e a luminosidade da pele, além de aumentar a flacidez e a possibilidade de hiperpigmentação. O envelhecimento populacional, o aumento da expectativa de vida e a crescente preocupação estética têm gerado repercussões na qualidade de vida das mulheres, especialmente devido à pressão social que afeta a autoestima. Considerando o impacto da menopausa na vida das mulheres, este trabalho analisa o papel da terapia de reposição de estrogênio (TRH) na pele e nas alterações dérmicas, como ressecamento, flacidez e hiperpigmentação. O interesse pelo tema surge da relevância das questões relacionadas à autoestima e à qualidade de vida, com foco nos impactos dermatológicos. **METODOLOGIA:** Revisão sistemática de literatura disponível nas plataformas Scielo e PubMed, publicados no período de 2013 a 2023. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A partir da revisão elaborada, nota-se que a suplementação de estrogênio na pele de mulheres menopausadas tem impacto significativo nas alterações dérmicas - como flacidez, alterações de pigmentação, rugas e envelhecimento. O estrogênio é responsável por aumentar e preservar o colágeno, elastina e espessura da pele. A perda de estrogênio após a menopausa leva à redução da deposição de colágeno, especialmente nos primeiros cinco anos, o que pode ser prevenido com a TRH. Estudos mostram que o uso de estrogênio durante a perimenopausa melhora os sintomas cutâneos e também tem um efeito positivo na atividade e na saúde da pele, além de estimular a regeneração celular. Estudos também apontam uma relação entre o risco de desenvolvimento de dermatoses em mulheres que não usaram a TRH - sobretudo porque o déficit de estrogênio está ligado à dificuldade na cicatrização e aumento da perda de água cutânea. Além dos benefícios, a TRH também é associada a alguns riscos. Em um estudo longitudinal, observou-se que o uso de estrogênio sem oposição estava associado a um aumento no risco de melanoma, embora a combinação com progesterona não tenha mostrado esse efeito. Apesar dos benefícios evidentes da TRH para a saúde da pele, ainda há a necessidade de mais pesquisas para esclarecer completamente os mecanismos de proteção do estrogênio contra o envelhecimento da pele e seus possíveis riscos. **CONCLUSÃO:** A TRH nas mulheres menopausadas se mostra benéfica quando se tratando de alterações dérmicas decorrentes do envelhecimento e redução dos níveis estrogênicos. Contudo, ainda há necessidade de mais estudos acerca do assunto.

**Palavras-chave:** Terapia de reposição estrogênica. Derme. Menopausa.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Menopause can be defined as the permanent cessation of the menstrual cycle and ovarian activity, occurring due to genetic and environmental factors, lifestyle and systemic diseases. The average age for its onset is between 48 and 52 years. The transition to menopause is not sudden, occurring in stages such as perimenopause, menopause and postmenopause. The decrease in estrogen levels due to the menopause can affect the dermal structure - reducing skin hydration and luminosity, increasing sagging and the possibility of hyperpigmentation. Nowadays, factors such as population aging, increased life expectancy and growing aesthetic concerns have had repercussions on the quality of life of women, especially due to the social pressure that affects their self-esteem. Considering the impact of menopause on women's lives, this study analyzes the role of estrogen replacement therapy (ERT) on the skin and dermal changes, such as dryness, sagging and hyperpigmentation. The interest in this topic arises from the relevance of issues related to self-esteem and quality of life, with a focus on the dermatological impacts. **METHODOLOGY:** A comprehensive literature search was conducted of the PubMed and Scielo databases, between 2013 and 2023. **RESULTS AND DISCUSSION:** Considering the review conducted, the estrogen supplementation in menopausal women has a significant impact on dermal changes such as sagging, pigmentation alterations, wrinkles and aging. Estrogen is the hormone responsible for not only increasing and preserving collagen, but also elastin and therefore skin thickness. The decrease of estrogen levels after menopause leads to a reduction in collagen deposition, especially during the first five years, which can be prevented with hormone replacement therapy (HRT). Studies have shown that the use of estrogen during perimenopause improves skin symptoms, has a positive effect on skin attractiveness, health and stimulates cellular regeneration. Studies also indicate a correlation between the risk of developing dermatoses and the absence of HRT, mainly because estrogen deficiency is linked to worse wound healing and increased trans-epidermal water loss. Despite the benefits, HRT is also associated with some risks. In a longitudinal study it was observed that the use of estrogen without opposition was linked to an increased risk of melanoma, although the combination with progesterone did not show this effect. Despite the clear benefits of HRT for skin health, further research is still needed to fully clarify the protective mechanisms of estrogen against skin aging and its potential risks. **CONCLUSION:** Hormone replacement therapy in menopausal women has shown benefits regarding skin aging due to the lack of estrogens effects. However, more quality studies are needed.

**Keywords:** Estrogen replacement therapy. Skin. Menopause.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	10
2. OBJETIVOS .....	12
2.1 Objetivo Geral.....	12
2.2 Objetivo Específico .....	12
3. JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE .....	12
4. METODOLOGIA .....	13
4.1 Tipo de pesquisa .....	13
4.2 Local da pesquisa .....	13
4.3 Sujeitos da pesquisa/amostragem .....	13
4.4 Critérios éticos .....	13
4.5 Critérios para inclusão e exclusão .....	14
4.6 Variáveis de estudo .....	14
4.7 Organização do estudo .....	14
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	15
6. CONCLUSÃO .....	18
REFERÊNCIAS .....	19
ANEXO 1 .....	22

DUARTE SAIGH, Alexandra<sup>1</sup>

FERNANDES AVANCINI, Amanda<sup>2</sup>

MITSUIUQUI JOÃO, Beatriz<sup>3</sup>

NUNES GUIMARÃES, Maria Beatriz<sup>4</sup>

RYTENBAND, Fernanda<sup>5</sup>

## RESUMO

A menopausa pode ser definida pela cessação permanente do ciclo menstrual e da atividade ovariana, ocorrendo devido a fatores genéticos, ambientais, estilo de vida e doenças sistêmicas. A média de idade para a sua ocorrência é entre 48 e 52 anos. A transição para a menopausa não é súbita, ocorrendo em fases como a perimenopausa, a menopausa e a pós-menopausa. A diminuição do estrogênio decorrente da menopausa afeta a estrutura dérmica, reduzindo a hidratação e a luminosidade da pele, além de aumentar a flacidez e a possibilidade de hiperpigmentação. O envelhecimento populacional, o aumento da expectativa de vida e a crescente preocupação estética têm gerado repercussões na qualidade de vida das mulheres, especialmente devido à pressão social que afeta a autoestima. Considerando o impacto da menopausa na vida das mulheres, este trabalho analisa o papel da terapia de reposição de estrogênio (TRH) na pele e nas alterações dérmicas, como ressecamento, flacidez e hiperpigmentação. O interesse pelo tema surge da relevância das questões relacionadas à autoestima e à qualidade de vida, com foco nos impactos dermatológicos. A metodologia empregada foi a revisão sistemática de literatura disponível nas plataformas Scielo e PubMed, publicados no período de 2013 a 2023. A partir da revisão elaborada, nota-se que a suplementação de estrogênio na pele de mulheres menopausadas tem impacto significativo nas alterações dérmicas - como flacidez, alterações de pigmentação, rugas e envelhecimento. O estrogênio é responsável por aumentar e preservar o colágeno, elastina e espessura da pele. A perda de estrogênio após a menopausa leva à redução da deposição de colágeno, especialmente nos primeiros cinco anos, o que pode ser prevenido com a TRH. Estudos mostram que o uso de estrogênio durante a perimenopausa melhora os sintomas cutâneos e também tem um efeito positivo na atratividade e na saúde da pele, além de estimular a regeneração celular. Estudos também apontam uma relação entre o risco de desenvolvimento de dermatoses em mulheres que não usaram a TRH - sobretudo porque o déficit de estrogênio está ligado à dificuldade na cicatrização e aumento da perda de água cutânea. Além dos benefícios, a TRH também é associada a alguns riscos. Em um estudo longitudinal, observou-se que o uso de estrogênio sem oposição estava associado a um aumento no risco de melanoma, embora a combinação com progesterona não tenha mostrado esse efeito. Apesar dos benefícios evidentes da TRH para a saúde da pele, ainda há

---

<sup>1</sup> Graduanda em Medicina da Universidade Santo Amaro. q-alexandra@estudante.unisa.br

<sup>2</sup> Graduanda em Medicina da Universidade Santo Amaro. ramanda2y@estudante.unisa.br

<sup>3</sup> Graduanda em Medicina da Universidade Santo Amaro. ybeatriz2w@estudante.unisa.br

<sup>4</sup> Graduanda em Medicina da Universidade Santo Amaro. j-maria2z@estudante.unisa.br

<sup>5</sup> Professora na Faculdade de Medicina da Universidade Santo Amaro

a necessidade de mais pesquisas para esclarecer completamente os mecanismos de proteção do estrogênio contra o envelhecimento da pele e seus possíveis riscos.

**Palavras-chave:** Terapia de reposição estrogênica. Derme. Menopausa.

## **ABSTRACT**

Menopause can be defined as the permanent cessation of the menstrual cycle and ovarian activity, occurring due to genetic and environmental factors, lifestyle and systemic diseases. The average age for its onset is between 48 and 52 years. The transition to menopause is not sudden, occurring in stages such as perimenopause, menopause and postmenopause. The decrease in estrogen levels due to the menopause can affect the dermal structure - reducing skin hydration and luminosity, increasing sagging and the possibility of hyperpigmentation. Nowadays, factors such as population aging, increased life expectancy and growing aesthetic concerns have had repercussions on the quality of life of women, especially due to the social pressure that affects their self-esteem. Considering the impact of menopause on women's lives, this study analyzes the role of estrogen replacement therapy (ERT) on the skin and dermal changes, such as dryness, sagging and hyperpigmentation. The interest in this topic arises from the relevance of issues related to self-esteem and quality of life, with a focus on the dermatological impacts. A comprehensive literature search was conducted of the PubMed and Scielo databases, between 2013 and 2023. Considering the review conducted, the estrogen supplementation in menopausal women has a significant impact on dermal changes such as sagging, pigmentation alterations, wrinkles and aging. Estrogen is the hormone responsible for not only increasing and preserving collagen, but also elastin and therefore skin thickness. The decrease of estrogen levels after menopause leads to a reduction in collagen deposition, especially during the first five years, which can be prevented with hormone replacement therapy (HRT). Studies have shown that the use of estrogen during perimenopause improves skin symptoms, has a positive effect on skin attractiveness, health and also stimulates cellular regeneration. Studies also indicate a correlation between the risk of developing dermatoses and the absence of HRT, mainly because estrogen deficiency is linked to worse wound healing and increased trans-epidermal water loss. Despite the benefits, HRT is also associated with some risks. In a longitudinal study it was observed that the use of estrogen without opposition was linked to an increased risk of melanoma, although the combination with progesterone did not show this effect. Despite the clear benefits of HRT for skin health, further research is still needed to fully clarify the protective mechanisms of estrogen against skin aging and its potential risks.

**Keywords:** Estrogen replacement therapy. Skin. Menopause.

## 1. INTRODUÇÃO

A menopausa pode ser definida como a ausência de ciclo menstrual nas mulheres férteis. Acontece devido a uma cessação permanente do ciclo, acompanhada de uma perda da atividade ovariana. Ambos os eventos são decorrentes de uma combinação de fatores genéticos, ambientais, estilo de vida, doenças sistêmicas<sup>1</sup> e até mesmo a quantidade de óvulos disponíveis no ovário ao nascer<sup>2</sup>. Estudos epidemiológicos chegaram à conclusão de que a idade média para a ocorrência da menopausa costuma ser a partir da 4<sup>o</sup> década de vida, majoritariamente na 5<sup>a</sup> década, em torno dos 48 aos 52 anos<sup>3</sup>.

A instalação da menopausa contudo não é de carácter súbito, de modo que há um estágio transicional entre o período fértil e a cessação permanente propriamente dita. Foi estabelecido após realização do estudo "STRAW: stages of reproductive aging workshop" em 2001<sup>4</sup> que existem fases demarcadas pelo início sintomático e a instalação final da menopausa, sendo a peri menopausa, a menopausa propriamente dita - período em que há ausência do ciclo menstrual por 12 meses consecutivos - e a pós menopausa.

A sintomatologia desse período é consequência de diversas alterações: endócrinas, do eixo hipotálamo - hipofisário<sup>5</sup> e hormonais, está última com enfoque especial para a queda dos níveis de estrogênio, um dos principais hormônios sexuais femininos secretados majoritariamente nos ovários<sup>6</sup>. As manifestações clínicas irão variar de mulher para mulher devido seu carácter heterogêneo e a influência de diversos outros fatores, contudo sintomas presentes na maioria<sup>7</sup> dos casos incluem atrofia urogenital, osteoporose, alterações metabólicas como resistência insulínica, padrão de sono alterado, variação humoral, alteração vasomotora levando a climatério, acometimento capilar e dérmico<sup>8</sup>.

O estrogênio é o hormônio responsável pelo desenvolvimento das características sexuais secundárias femininas e pela ovulação, espessamento do endométrio uterino e outros aspectos do ciclo menstrual, como lubrificação e espessamento da parede vaginal. Ele também promove um aumento no estoque de gordura corporal, e tem a capacidade de inibir a reabsorção e a formação óssea. A síntese de estrogênio se dá pelo estímulo de FSH nos ovários, que produzem os estrógenos pelas células da granulosa e teca nos folículos ovarianos e corpo lúteo, a

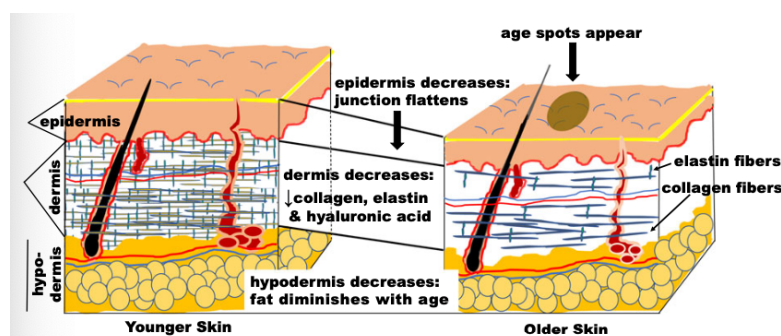
partir de andrógenos e auxiliados pela enzima aromatase. Há também alguns estrógenos que são produzidos em menor escala pelo fígado, pâncreas, osso, glândulas adrenais, pele, cérebro, tecido adiposo e mama, que são ainda mais dependentes do nível de aromatase. Essas fontes secundárias são especialmente importantes em mulheres na pós menopausa. Uma vez produzidos, os estrogênios têm sua difusão diretamente através da membrana celular, onde se ligam e ativam os receptores de estrogênio que vão ter a capacidade de modular a expressão de diversos genes. As ações do estrogênio vão depender da presença desses receptores na célula de cada tecido especificamente.

Apresentamos dois tipos de receptores para os estrógenos: o alfa (ERalfa) e o beta (ERbeta). Estudos demonstram que tais receptores estão presentes na pele humana e que a expressão sobretudo de ERbeta é significativamente diminuída na epiderme após os 50 anos de idade<sup>19</sup>.

Desta feita, a queda dos níveis hormonais de estrogênio acaba acarretando em uma redução significativa do colágeno biodisponível, quantidade de água, elasticidade tecidual, citocinas inflamatórias circulantes, atividade de reparação e regeneração<sup>8,3</sup>, além de quantidade e funcionalidade de fibroblastos e queratinócito<sup>4</sup>. Frente às alterações, a pele na menopausa irá sofrer com um envelhecimento generalizado marcado por redução da integridade, viscosidade, hidratação e luminosidade, bem como aumento da flacidez e possível hiperpigmentação<sup>9</sup>.

A figura abaixo demonstra algumas alterações sofridas nas camadas da pele com o passar dos anos<sup>18</sup>:

**Figura 1 - Características em pele mais jovem versus pele mais velha**



Fonte: Lephart ED. "A review of the role of estrogen in dermal aging and facial attractiveness in women". J Cosmet Dermatol. 2018 Jun

A pele é um órgão que apresenta significativa resposta endócrina, sendo alvo de hormônios como o estrogênio<sup>10</sup>. Porém, os sintomas dérmicos decorrentes da diminuição do estrogênio são muitas vezes postos em segundo plano ao se tratar de mulheres na menopausa. Contudo, apresentam impacto na qualidade de vida dessas mulheres. Desta feita, o presente trabalho visa trazer mais consciência e informação sobre o tema da Terapia de Reposição Hormonal (TRH), através de uma revisão de literatura baseada em materiais publicados de 2013 até o ano de 2023.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Identificar o impacto da reposição de estrogênio na pele das mulheres na menopausa.

### **2.1 Objetivo Específico**

Identificar os impactos da reposição de estrogênio na pele da mulher; relacionar as alterações na pele com a reposição hormonal, tais como: flacidez, alterações de pigmentação, rugas e envelhecimento.

## **3. HIPÓTESE E JUSTIFICATIVA**

O envelhecimento populacional, o aumento da expectativa de vida e a crescente preocupação estética, geram impactos na qualidade de vida, sobretudo das mulheres, que sofrem uma maior pressão social com esse novo cenário, que influencia fortemente a autoestima.

Concomitantemente a tais mudanças, há também os avanços na área da medicina, em especial da dermatologia e ginecologia, que buscam por meio de pesquisas e desenvolvimento de novas tecnologias trazer elucidaciones sobre as mais diversas questões do corpo humano.

Tendo em vista que a menopausa gera grande impacto na vida da mulher, o trabalho buscou analisar a reposição do estrogênio na pele feminina e a ocorrência de alterações dérmicas: ressecamento, flacidez, hiperpigmentações, entre outras.

O interesse pelo tema se justifica na medida em que questões que dizem respeito à autoestima afetam diretamente a qualidade de vida, assunto tão importante

nos dias atuais, buscando-se então dar enfoque ao tema, revisando e elencando as novidades e impactos dermatológicos.

## **4. MÉTODO**

### **4.1 Tipo de pesquisa**

Revisão bibliográfica de literatura.

### **4.2 Local da pesquisa**

Bases de Dados Online nas plataformas PubMed e Scielo.

### **4.3 Sujeitos da pesquisa/amostragem**

Artigos científicos indexados.

### **4.4 Critérios éticos**

Essa pesquisa dispensou, conforme a Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, a submissão e aprovação deste projeto em Comitês de Ética e Pesquisa (CEP) bem como uso de Termos de Consentimento Livre Esclarecido.

### **4.5 Critérios para inclusão e exclusão**

Para realização de seleção de artigos científicos para posterior análise, foram considerados os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

#### **4.5.1 Critérios de Inclusão:**

Os critérios de inclusão conferem os fundamentos para elegibilidade de materiais a serem analisados. Para isto, apenas foram considerados: estudos publicados em português e inglês e artigos na íntegra que representam a tese referente aos impactos da reposição de estrogênio na pele das mulheres durante a

menopausa. Ademais, foram aplicados os critérios para a seleção nas bases de dados, que contava com todas as categorias de artigos, tais como, ensaios clínicos, revisão de literatura, metanálises, revisões sistemáticas.

Adotamos, para a busca dos artigos, os subsequentes descritores: estrogen replacement therapy AND menopause AND skin. O único intermediário booleano aplicado foi o AND.

#### **4.5.2. Critérios de Exclusão**

Os critérios de exclusão conferem os fundamentos para a exclusão de materiais analisados. Para isto, apenas foram considerados artigos em que a amostra populacional estudada consiste em mulheres fora do período menopausal e climatério, bem como aquelas que não realizam tratamento de reposição hormonal e, artigos que apresentaram como delineamento relato de caso.

#### **4.6 Variáveis de estudo**

Foram analisadas e relacionadas a nossa pesquisa as partes de discussão e conclusão dos artigos previamente selecionados.

#### **4.7 Organização do estudo**

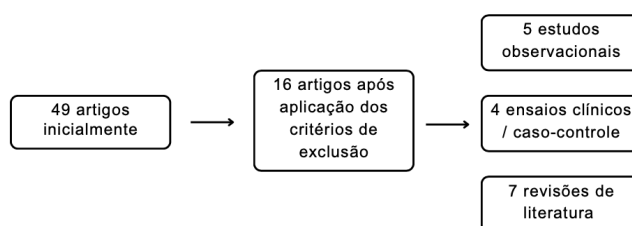
Os artigos selecionados foram organizados e analisados, permitindo-se a preenchimento de uma tabela bibliométrica, que contemplou os seguintes dados:

- Título
- Ano de publicação
- Autor principal
- Método de pesquisa
- Local de publicação
- Tema central
- Objeto de estudo
- Principais conclusões e resultados

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente foram encontrados 49 artigos correspondentes aos descritores, contudo após aplicação dos critérios de exclusão foram utilizados para esta revisão 16 artigos.

Dentre os 16 artigos analisados, 5 são estudos observacionais, 4 são caso controle / ensaio clínico, 7 são revisões de literatura, conforme tabela no anexo 1.



A suplementação de estrogênio na pele de mulheres menopausadas impacta nas alterações dérmicas como, flacidez, alterações de pigmentação, rugas e envelhecimento. Isso porque os níveis de estrogênio diminuem drasticamente após a menopausa, e tal hormônio é responsável por (i) aumentar e preservar o colágeno, elastina, fluxo sanguíneo e espessura da pele (ii) modular as metaloproteinases de matriz (responsável por quebrar o colágeno), (iii) aumentar a umidade e turgor da pele, (iv) promover a cicatrização de feridas, (v) aumentar a viabilidade de fibroblastos e estimular a proliferação de queratinócitos, (vi) atuar como antioxidante natural. Aponta-se que o principal componente da atrofia da pele com o envelhecimento é a perda de 30% na deposição do colágeno durante os 5 anos pós menopausa. Tal efeito pode ser, em muitos casos, prevenido com uso da terapia de reposição hormonal de estrogênio, que também apresenta papel relevante na manutenção da espessura epidérmica e melhora na elasticidade e flacidez<sup>19</sup>.

Na revisão sistemática promovida por Edwin Lephart<sup>18</sup>, são apresentados dados correlacionando as alterações nos níveis de estrogênio à atratividade e à coloração facial. O declínio do estrogênio é prejudicial para saúde cutânea antes da menopausa e está intimamente ligado a perda de qualidade da pele na perimenopausa e menopausa. Há influência positiva da terapia hormonal com

estrogênio durante a perimenopausa, havendo melhora de sintomas cutâneos, ósseos e vaso motores. O artigo relata a correspondência de níveis elevados de estrogênio com a idade percebida e a atratividade facial em mulheres. Contudo, o artigo aponta a necessidade de mais pesquisas a fim de esclarecer como é o mecanismo de proteção do estrogênio contra o envelhecimento da pele e a melhora da aparência facial, e aponta que uma opção possível são mecanismos seletivos de receptores de estrogênio<sup>19</sup>.

Em um estudo observacional feito em 2015, um medicamento de TRH (1 mg de valerato de estradiol e 2 mg de dienogeste) foi utilizado para o tratamento de sintomas de menopausa relacionados à pele e cabelo. 1.292 mulheres foram acompanhadas em clínicas de ginecologia na Alemanha por meio de (i) Escala de Avaliação da Menopausa - que avalia a qualidade de vida e sintomas do climatério - e (ii) por meio de queixas subjetivas de qualidade de pele e cabelo. O estudo permitiu concluir que o tratamento diminuiu a pontuação na escala substancialmente ( $p < 0,0001$ ). As pacientes relataram melhora subjetiva das queixas de cabelo e pele provenientes da menopausa<sup>20</sup>.

Ademais, foi possível perceber que mulheres que não fizeram uso de TRH apresentaram riscos aumentados de desenvolver dermatoses. Em um estudo observacional retrospectivo, foram avaliados prontuários ambulatoriais de uma clínica de dermatologia entre 2005 e 2012 no sul da Índia (pacientes do sexo feminino entre 45 e 55 anos). Foram analisados 8.156 casos relacionados a queixas dermatológicas e população na perimenopausa. As dermatoses mais comuns avaliadas foram distúrbios eczematosos (23,6%), urticária (12,4%) e distúrbios papuloescamosos (10,7%). As pacientes não fizeram uso de nenhuma forma de tratamento de terapia de reposição hormonal. Os autores revelam que os efeitos fisiológicos resultantes do déficit de estrogênio incluem dificuldade na cicatrização de feridas e aumento da perda transepidermica de água. Foi descrito que a diminuição da estimulação estrogênica na pele causa redução da diferenciação epidérmica, diminuição da secreção de melanina, diminuição da produção de colágeno IV e VII e redução da lipogênese, o que pode se tornar um fator de risco para essas mulheres. Os autores apontam a necessidade de estudos sobre como esses efeitos se traduzem nas dermatoses que ocorrem nessa faixa etária<sup>21</sup>.

Assim como outros estudos previamente citados, a revisão sistemática publicada no "Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology" <sup>15</sup> estudou a relação entre a queda dos níveis estrogênicos nas mulheres menopausadas e seus impactos na síntese de colágeno e, pode concluir que após 6 meses de tratamento de terapia de reposição hormonal houve um aumento nos níveis de glicosaminoglicanos e ácido hialurônico, ambos benéficos para manutenção da integridade e elasticidade dérmica e, conseqüentemente melhora sintomática<sup>16</sup>.

Ainda não existem evidências que expliquem o mecanismo de desconforto fisiológico causado na pele pela diminuição dos níveis de estrogênio na pós menopausa. Contudo, um ensaio clínico realizado em 2016, publicado na "experimental dermatology", analisou as mudanças estruturais e funcionais no estrato córneo em ratos ovariectomizados. Puderam notar que a hidratação, recuperação da função de barreira de permeabilidade e a integridade do estrato córneo foi prejudicada. Além disso, houve aumento dos níveis de dermatite irritante. O tratamento de reposição de estrogênio restaurou todas as alterações.<sup>24</sup>

Apesar do grande número de estudos que elucidam os benefícios da TRH visando elevar os níveis estrogênio e conseqüentemente melhora sintomática na derme, há outros que apresentam um outro viés. Segundo o estudo publicado pelo "Dermatology Online Journal" o tratamento de mulheres menopausadas com hormônios bioidênticos ao estrogênio acarretou em uma melhora nos aspectos dérmicos, porém, ele ressalta que apesar dos benefícios conseqüentes à reposição hormonal com hormônios bioidênticos, quando se tratando do campo dermatológico ainda há necessidade de um maior número de estudos e ensaios clínicos não randomizados<sup>17</sup>.

Além disso, há estudos que apontam alguns malefícios cutâneos decorrentes da TRH. Em um estudo longitudinal, após acompanhar 18.850 mulheres na pós-menopausa por uma mediana de 13,2 anos, observou-se 356 casos de melanomas cutâneos. Os autores apontaram uma indicação de associação entre o uso da terapia com estrogênio sem oposição e o risco de melanoma cutâneo (taxa de risco de 1,26; intervalo de confiança de 95%), porém, nenhuma associação entre o uso de terapia com estrogênio associado com progesterona e risco de melanoma cutâneo (taxa de risco de 0,99; intervalo de confiança de 95%)<sup>18</sup>.

## **6. CONCLUSÃO**

De acordo com a análise dos artigos selecionados no estudo, é possível concluir que os benefícios da reposição hormonal sobre a derme são evidentes, porém, existe a necessidade de mais estudos e ensaios clínicos não randomizados que possam elucidar o mecanismo de ação protetor que a TRH gera na pele.

Apesar da necessidade de maior aprofundamento nos mecanismos de ação, fica claro que o resultado benéfico ocorre pois, o estrogênio é responsável por uma série de mecanismos de manutenção e proteção da qualidade da pele, e a elevação de seus níveis obtidos com a TRH resulta em uma melhora na espessura epidérmica, na elasticidade, flacidez, coloração e até proteção contra dermatoses na derme de mulheres na menopausa.

## REFERÊNCIAS

1. Davis, S., Lambrinoudaki, I., Lumsden, M. *et al.* Menopause. *Nat Rev Disease Primers* vol 1, 15004. 23 Apr. 2015.
2. Nejat, Edward J, and Judi L Chervenak. "The continuum of ovarian aging and clinicopathologies associated with the menopausal transition." *Maturitas* vol. 66,2 (2010)
3. Tom, Sarah E., and Gita D. Mishra. "A life course approach to reproductive aging." *Dvornik V., ed. Current topics in menopause. Bentham Science Publishers Ltd* (2013): 3-19.
4. Soules, M R et al. "Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW)." *Fertility and sterility* vol. 76,5 (2001).
5. Butler, Laura, and Nanette Santoro. "The reproductive endocrinology of the menopausal transition." *Steroids* vol. 76,7 (2011).
6. Medicina interna de Harrison [recurso eletrônico] / J. Larry Jameson... [et al.] ; tradução: André Garcia Islabão...[et al.] ; [revisão técnica: Ana Maria Pandolfo
7. Davis, S., Lambrinoudaki, I., Lumsden, M. *et al.* Menopause. *Nat Rev Disease Primers* vol 1, 15004. 23 Apr. 2015.
8. Nejat, Edward J, and Judi L Chervenak. "The continuum of ovarian aging and clinicopathologies associated with the menopausal transition." *Maturitas* vol. 66,2 (2010)
9. Butler, Laura, and Nanette Santoro. "The reproductive endocrinology of the menopausal transition." *Steroids* vol. 76,7 (2011).
10. Medicina interna de Harrison [recurso eletrônico] / J. Larry Jameson... [et al.] ; tradução: André Garcia Islabão...[et al.] ; [revisão técnica: Ana Maria Pandolfo].
11. MOLINA, P. E. "Fisiologia endócrina". Tradução 4. ed. Porto Alegre, AMGH, 2014.
12. Shoham Z, Schachter M. "Estrogen biosynthesis--regulation, action, remote effects, and value of monitoring in ovarian stimulation cycles". 1996 Apr
13. Marnach, Mary L, and Rochelle R Torgerson. "Vulvovaginal Issues in Mature Women." *Mayo Clinic proceedings* vol. 92,3 (2017)
14. Zouboulis CC, Blume-Peytavi U, Kosmadaki M, Roó E, Vexiau-Robert D, Kerob D, Goldstein SR. "Skin, hair and beyond: the impact of menopause. *Climacteric*". 2022 Oct

15. Calleja-Agius J, Brincat M, Borg M. "Skin connective tissue and ageing. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*". 2013 Oct
16. Borda LJ, Wong LL, Tosti A. "Bioidentical hormone therapy in menopause: relevance in dermatology". *Dermatol Online J*. 2019 Jan
17. Botteri E, Xu Z, Støer NC, Mishra GD. "Menopausal hormone therapy and melanoma risk in the Australian longitudinal study on women's health". *Maturitas*. 2022 Jun
18. Lephart ED. "A review of the role of estrogen in dermal aging and facial attractiveness in women". *J Cosmet Dermatol*. 2018 Jun
19. Rouskova D, Mittmann K, Schumacher U, Dietrich H, Zimmermann T. "Effectiveness, tolerability and acceptance of a low-dosed estradiol/dienogest formulation (Lafamme 1 mg/2 mg) for the treatment of menopausal complaints: a non-interventional observational study over 6 cycles of 28 days". *Gynecol Endocrinol*. 2015 Jul
20. Aboobacker S, Saritha M, Karthikeyan K. "A retrospective analysis of dermatoses in the perimenopausal population attending a tertiary care centre in South India". *J Midlife Health*. 2015 Jul-Sep
21. Flament F, Jiang R, Delaunay C, Kerob D, Leclerc-Mercier S, Kosmadaki M, Roó E, Haag T, Passeron T, Zouboulis CC. "Evaluation of adapted dermocosmetic regimens for perimenopausal and menopausal women using an artificial intelligence-based algorithm and quality of life questionnaires: An open observational study". *Skin Res Technol*. 2023 Jul
22. Unnithan AR, Sasikala AR, Murugesan P, Gurusamy M, Wu D, Park CH, Kim CS. "Electrospun polyurethane-dextran nanofiber mats loaded with Estradiol for post-menopausal wound dressing". *Int J Biol Macromol*. 2015
23. Ma J, Chen YH, Chiang CP, Wang WM, Chung CH, Tsao CH, Weng ZX, Hung CT, Chien WC. "Hormone replacement therapy did not increase risk of melanoma in Chinese female with menopausal and postmenopausal disorders: A population-based retrospective cohort study in Taiwan". *J Dermatol*. 2023 Sep
24. Draelos ZD. A Double-Blind "Randomized Pilot Study Evaluating the Safety and Efficacy of Topical MEP in the Facial Appearance Improvement of Estrogen Deficient Females". *J Drugs Dermatol*. 2018 Nov

25. Piérard GE, Humbert P, Berardesca E, Gaspard U, Hermanns-Lê T, Piérard-Franchimont C. "*Revisiting the cutaneous impact of oral hormone replacement therapy*". Biomed Res Int. 2013
26. Piérard GE, Hermanns-Lê T, Paquet P, Piérard-Franchimont C. "*Skin viscoelasticity during hormone replacement therapy for climacteric ageing*". Int J Cosmet Sci. 2014 Feb
27. Kutlesic RM, Popovic J, Stefanovic M, Vukomanovic P, Andric A, Milosevic J. "*MENOPAUSAL HORMONE THERAPY BENEFITS AND DIFFERENT FORMS*". Med Pregl. 2016 Jul
28. Chen Y, Yokozeki H, Katagiri K. "*Physiological and functional changes in the stratum corneum restored by oestrogen in an ovariectomized mice model of climacterium*". Exp Dermatol. 2017 May

**ANEXO 1 - Tabela com resultados dos artigos analisados para o desenvolvimento do estudo**

<b>Título do artigo</b>	<b>Autor principal</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Ano de publicação</b>	<b>Fonte da publicação</b>	<b>Tema central</b>	<b>Objeto de estudo</b>	<b>Principais conclusões e resultados</b>
Vulvovaginal Issues in Mature Women	Mary L Marnach et al.	Revisão sistemática	2017	Mayo Clinic Proceedings	Alterações da derme na região vulvovagina decorrentes da redução dos níveis circulantes de estrogênio	Derme vulvovaginal	Pelo menos 50% das mulheres menopausadas irão apresentar o(s) seguinte(s) sintoma(s): ressecamento vaginal, dispareunia, redução da lubrificação, sangramento após relação sexual, irritação vulvovaginal, sensação de queimação, prurido e urgência urinária
Skin, hair and beyond: the impact of menopause	C C, Zoubulis	Revisão sistemática	2022	Climateric - Journal of the International Menopause Society (IMS)	Derme, mucosa e cabelo durante o período de perimenopausa e menopausa	Derme, mucosa e cabelo	Dentre a população estudada, 64% da amostragem relatou queixa de ressecamento dérmico. A alteração foi posteriormente explicada pela redução dos níveis da síntese de colágeno e elastina, subsequentes à redução dos níveis estrogênicos.
Skin connective tissue and ageing	Jean Calleja-Agius et al.	Revisão sistemática	2013	Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology	A eficácia da reposição hormonal estrogênica nos níveis de síntese de colágeno e suas consequências.	Síntese dérmica de colágeno	A queda dos níveis estrogênicos resultou em uma menor síntese de colágeno, contudo o tratamento com reposição de estrogênio, após 6 meses, demonstrou aumento nos níveis de glicosaminoglicanos e ácido hialurônico, ambos benéficos para manutenção da integridade e elasticidade dérmica e, conseqüentemente melhora sintomática.
Bioidentical hormone therapy in menopause: relevance in dermatology	Luis J Borda	Revisão sistemática	2019	Dermatol Online j	Impacto do tratamento de reposição hormonal com hormônios	Derme facial	Observou-se melhora nos aspectos dérmicos, como uma redução do ressecamento, aumento da elasticidade e uma menor atrofia dérmica. Contudo o estudo elucida que apesar dos benefícios conseqüentes à reposição hormonal com

					bioidênticos ao estrogênio no aspecto dérmico		hormônios bioidênticos, quando se tratando do campo dermatológico ainda há necessidade de um maior número de estudos e ensaios clínicos não randomizados.
Menopausal hormone therapy and melanoma risk in the Australian longitudinal study on women's health	Edoardo Botteri	Estudo longitudinal	2022	Maturitas	Associação entre reposição hormonal e melanoma	Melanoma cutâneo	Nesse estudo longitudinal, após acompanhar 18.850 mulheres na pós-menopausa por uma mediana de 13,2 anos, observou-se 356 melanomas cutâneos. Encontraram uma indicação de associação entre o uso da terapia com estrogênio sem oposição e o risco de melanoma cutâneo (taxa de risco de 1,26; intervalo de confiança de 95%) e nenhuma associação entre o uso de terapia com estrogênio e progesterona e risco de melanoma cutâneo (taxa de risco de 0,99; intervalo de confiança de 95%)
A review of the role of estrogen in dermal aging and facial attractiveness in women	Edwin D Lephart	Revisão sistemática	2018	J Cosmetic dermatol	O papel do estrogênio na face	Atratividade e coloração facial	Nessa revisão, são apresentados dados de que as alterações nos níveis de estrogênio estão ligadas à atratividade e à coloração facial. O declínio do estrogênio é prejudicial para saúde cutânea antes da menopausa e está intimamente ligado a perda de qualidade da pele na peri menopausa e menopausa. Há influência positiva da terapia hormonal com estrogênio durante perimenopausa, havendo melhora de sintomas da pele, ossos e vasos motores. O artigo explicou a correspondência positiva de níveis elevados de estrogênio com a idade percebida (quanto mais estrogênio pareciam mais novas) e a atratividade facial em mulheres. Contudo, o artigo aponta a necessidade de mais pesquisas a fim de esclarecer como é o mecanismo de proteção do estrogênio contra o envelhecimento da pele e a melhora da aparência

							facial, e aponta que uma opção possível são mecanismos seletivos de receptores de estrogênio
Effectiveness, tolerability and acceptance of a low-dosed estradiol/ dienogest formulation (Lafamme 1 mg/2 mg) for the treatment of menopausal complaints: a non-interventional observational study over 6 cycles of 28 days	Daniela Rouskova	Estudo observacional	2015	Gynecol endocrinol	Melhora dos sintomas da menopausa com o uso de baixas doses de estradiol	Pele e cabelo	Este estudo observacional avaliou o uso de um medicamento contendo 1mg de valerato de estradiol e 2mg de dienogeste para o tratamento de sintomas da menopausa em 1.292 mulheres na Alemanha. Foram avaliados relatos subjetivos sobre queixas relacionadas à pele e ao cabelo. A pontuação da Escala de Avaliação da Menopausa diminuiu substancialmente ( $p < 0,0001$ ). As queixas diminuíram.
A retrospective analysis of dermatoses in the perimenopausal population attending a tertiary care centre in South India	Shamma Aboobacker	Análise retrospectiva	2015	J Midlife Health	avaliar os distúrbios comuns que ocorrem em mulheres na perimenopausa de etnia indiana.	Dermatoses	Nesse estudo observacional retrospectivo, foram avaliados prontuários ambulatoriais de uma clínica de dermatologia entre 2005 e 2012 no sul da Índia (pacientes do sexo feminino entre 45 e 55 anos. Foram analisados 8.156 casos relacionando queixas dermatológicas e população na perimenopausa. As dematoses mais comuns avaliadas foram distúrbios eczematosos (23,6%), urticária (12,4%) e distúrbios papuloescamosos (10,7%). As pacientes não fizeram uso de nenhuma forma de trataemtno de terapia de reposição hormonal. Estudos de base revelam que os efeitos fisiológicos resultantes do déficit de estrogênio incluem dificuldade na cicatrização de feridas e aumento da perda transepidermica de

							<p>água. Foi descrito que a diminuição da estimulação estrogênica na pele causa redução da diferenciação epidérmica, diminuição da secreção de melanina, diminuição da produção de colágeno IV e VII e redução da lipogênese. Os autores apontam a necessidade de estudos sobre como esses efeitos se traduzem nas dermatoses que ocorrem nessa faixa etária.</p>
<p>Evaluation of adapted dermocosmetic regimens for perimenopausal and menopausal women using an artificial intelligence-based algorithm and quality of life questionnaires: An open observational study</p>	<p>Frederic Flament</p>	<p>Estudo observacional</p>	<p>2023</p>	<p>Skin Res Technol</p>	<p>O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia de produtos dermocosméticos antienvhecimento desenvolvidos para mulheres durante a perimenopausa e a menopausa.</p>	<p>Pele (hidratacao, rugas, textura)</p>	<p>Uso de dermocosméticos anti-envelhecimento (compostos por proxilano e extrato de cássia) melhorou significativamente as rugas e os sinais vasculares e aumentou a hidratação da pele após 2 meses de aplicação (creme de dia, creme de noite e sérum) tanto na menopausa e mulheres na perimenopausa</p>
<p>Electrospun polyurethane-dextran nanofiber mats loaded with Estradiol for post-menopausal wound dressing</p>	<p>Afeesh Rajan Unnithan</p>	<p>Estudo experimental</p>	<p>2015</p>	<p>Int J Biol Macromol</p>	<p>Apresentação de um novo material para curativo de feridas que tem em sua composição o beta-estradiol</p>	<p>Curativos de feridas pós-menopausa.</p>	<p>É estudo preliminar que mostra a importância do B-Estradiol na cicatrização de feridas (nanofibras contínuas e uniformes de PU-dextrano carregados com estradiol e colocadas no curativo) e espera futuramente usar esse conhecimento em melhores tratamentos para curativos de feridas pós-menopausa.</p>

Hormone replacement therapy did not increase risk of melanoma in Chinese female with menopausal and postmenopausal disorders: A population-based retrospective cohort study in Taiwan	Jun Ma	Estudo coorte retrospectivo	2023	J Dermatol	Estudo que analisa a associação entre terapia de reprodução hormonal e melanoma	Aparecimento de melanoma atrelado a RH	No estudo não foi evidenciado nenhuma relação entre o aumento dos casos de melanoma e o uso de RH
A Double-Blind Randomized Pilot Study Evaluating the Safety and Efficacy of Topical MEP in the Facial Appearance Improvement of Estrogen Deficient Females	Zoe Diana Draelos	Estudo randomizado duplo cego	2018	J Drugs Dermatol	Esta pesquisa examinou a eficácia e tolerabilidade do metil estradiolpropanoato tópico (MEP) como um cosmecêutico anti-envelhecimento com efeitos cutâneos semelhantes aos do estrogênio em mulheres na pós-menopausa que nunca fizeram terapia de reposição hormonal (TRH).	Melhora da saúde da pele com o uso de um creme a base de um estrogênio	O artigo afirma a melhora na qualidade da pele das mulheres menopausadas que nunca fizeram uso de terapia hormonal com o uso tópico de cosmético tópico a base de methyl estradiolpropanoate

Revisiting the cutaneous impact of oral hormone replacement therapy	Gérald E Piérard et al.	Revisão sistemática	2013	BioMed Research International	Todos os estudos atuais indicam que o envelhecimento cronológico, a deficiência de estrogênio no climatério e a terapia hormonal adequada exercem efeitos profundos em várias partes da pele.	Efeitos positivos da TRH na pele	A TRH exerce efeitos na pele quando usada corretamente
Skin viscoelasticity during hormone replacement therapy for climacteric ageing	G E Piérard et al.	estudo experimental	2014	International Journal of Cosmetic Science	Estudo que analisa 200 pacientes e conclui que a distensibilidade e a histerese da pele aumentaram na menopausa com ou sem a terapia de reposição hormonal. Por outro lado, a elasticidade biológica diminuiu significativamen	Efeitos positivos da TRH na pele	Alguns medicamentos e cosméticos podem melhorar a flacidez cutanea na menopausa

					te sem a terapia de reposição hormonal.		
Menopausal hormone therapy benefits and different forms	Ranko M Kutlesic et al.	Revisão Sistemática	2016	Medicinski Pregled	A terapia hormonal da menopausa melhora a qualidade de vida da mulher na perimenopausa. O tipo, as doses e a duração da terapia hormonal na menopausa devem ser individualizadas .	Tipos de terapia hormonal	O artigo apresenta os vários tipos de terapia hormonal, seus benefícios e possíveis efeitos colaterais. Não enfatiza as mudanças na pele, apenas afirma que reposição de estrogênio tem um efeito favorável sobre metabolismo não apenas ao nível da matriz óssea, mas também na pele, discos intervertebrais e única arterial média, protegendo-os da perda de tecido conjuntivo. O benefício da terapia hormonal na menopausa supera o risco em pacientes com menos de 60 anos de idade ou se iniciado dentro 10 anos de menopausa natural, especialmente se outras, os tratamentos não hormonais falharam. Nas mulheres com mais de 60 anos ou após 10 anos da menopausa, doses mais baixas são necessárias (transdérmica ou localmente), e a relação risco/benefício da terapia hormonal na menopausa é menos favorável..
Physiological and functional changes in the stratum corneum restored by oestrogen in an ovariectomized mice model of climacterium	Yue Chen et al.	Ensaio clínico	2017	Experimental Dermatology	Os resultados deste estudo revelam que a chamada pele seca na menopausa é causada não apenas pela menor	Pele	Os ratos que receberam altas doses de TRH tinham pele brilhante, firme e hidratada, que parecia jovem e fresca. Em contraste, a pele dos ratos ovariectomizados parecia áspera e escamosa. Os ratos do grupo controle apresentavam pele com aparência intermediária.

					hidratação do estrato córneo, mas também por complicadas alterações estruturais e funcionais no estrato córneo e na pele.		
--	--	--	--	--	---	--	--